

普瑞巴林耐受不良及成瘾性

陈嫒 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科, 山东省济南市 250021

摘要: 普瑞巴林系新一代治疗神经痛的药物。近几年关于普瑞巴林耐受不良的报道逐渐增多, 主要为头晕、嗜睡、体重增加、肌阵挛、男性乳房发育、脑病、性功能障碍及精神异常, 多呈剂量依赖性, 其发生机制尚不清楚, 可能与普瑞巴林改变神经递质的传递有关。从小剂量开始逐渐加量, 每日最大量不超过 600 mg, 缓慢减量逐渐撤药等策略既有助于避免耐受不良的发生, 又可防止普瑞巴林成瘾性的出现。

关键词: 普瑞巴林; 耐受不良; 成瘾; 机制

普瑞巴林 (pregabalin, PGB) 是新一代神经痛治疗药物。2004 年 7 月, PGB 首次经欧盟批准, 可用于治疗成年患者的部分癫痫发作。2004 年 12 月美国食品与药品管理局 (FDA) 批准其作为糖尿病性外周神经痛和带状疱疹后遗神经痛的治疗药物。2006 年, 广泛性焦虑障碍和社交性焦虑障碍成为其新的适应症。2007 年 PGB 又被 FDA 批准成为首个治疗纤维肌痛综合征的药物。2012 年, FDA 批准其用于治疗脊髓损伤相关性疼痛。PGB 具体作用机制尚未阐明, 与加巴喷丁具有相似的药理学结构, 均为 GABA 的类似物^[1]。PGB 通过调节神经元的钙离子内流, 减少谷氨酸、去甲肾上腺素、P 物质等兴奋性神经递质的释放, 从而抑制神经元兴奋性, 尤其在大脑皮质、杏仁核和海马等中枢神经系统突触连接较丰富的区域^[2]。一般认为 PGB 的耐受性好, 但近年来关于 PGB 耐受不良的报道逐年增多, 引起了人们的关注。

1 耐受不良的定义

耐受不良, 即不耐受, 主要指在临床上经医生指导规范服用药物的前提下, 在治疗过程中或突然停药后出现的不良反应, 这些不良反应可作为药物耐受不良的指标。药物耐受不良的发生导致患者依从性较差或被迫放弃使用该药物进行后续治疗。

2 PGB 耐受不良的流行病学调查

2.1 头晕、嗜睡

在大量的临床研究中^[3], 出现最多的耐受不良是头晕和嗜睡。PGB 治疗的患者 29% 出现头晕, 安慰剂组头晕 9%; PGB 组 22% 的患者出现嗜睡,

安慰剂组 8%。

2.2 体重增加

在一项关于 PGB 导致患者体重增加的特点和模式的研究显示, 入组的 3187 例患者, 约 81.8% 在用 PGB (150 ~ 600 mg/d) 治疗 1 年后, 体重控制在 $\pm 7\%$, 1/6 的患者体重增加超过 7%, 大部分发生在服用 PGB 治疗后 2 ~ 12 个月, 体重增加呈剂量依赖性^[4]。Stephen 等^[5]将 PGB 作为难治性癫痫部分性发作的附加用药, 其不良反应包括剂量相关性体重增加。

2.3 肌阵挛

在一项临床试验中^[6], 19 例患有难治性局灶性癫痫的受试者接受口服 PGB 的辅助治疗, 有 4 例患者出现肌阵挛。1 例 44 岁的男性患者, 癫痫的病因为病毒性脑膜炎, 每天服用 PGB 600 mg, 出现了双上肢和双下肢高频率的肌阵挛。1 例 42 岁的女性患者, 癫痫的病因为左侧海马萎缩, 每天服用 PGB 350 mg, 出现了双上肢低频率的肌阵挛。另外 2 例系原发性癫痫患者, 其中 1 例为 23 岁的男性, 每日服用 PGB 50 mg, 出现了双上肢、双下肢低频率肌阵挛; 另 1 例为 24 岁的女性, 每日口服 PGB 250 mg, 出现了左上肢低频率肌阵挛。另有报道称, 患者在服用较高剂量 PGB 时, 会诱发肌阵挛^[7]。

2.4 男性乳房发育和疼痛

西班牙 Universitario 医院报道了两个癫痫病例^[8], 患者无内分泌疾病史及服用其他可能引起乳房发育的药物史, 口服 PGB 后出现了男性乳房发

收稿日期: 2013-12-30; 修回日期: 2014-04-07

作者简介: 陈嫒 (1988-), 女, 山东大学临床医学七年制在读硕士, 主要从事头痛的研究。

通讯作者: 陈春富 (1963-), 男, 主任医师, 博士后, 博士生导师, 主要从事偏头痛、癫痫的研究。E-mail: chencf301@163.com。

育。1 例为 15 岁男性,癫痫复发,使用 PGB 替代拉莫三嗪治疗,起始剂量为 300 mg/d,服药 2 个月零 20 d 后出现右侧乳房发育 6 周并伴有左髂前上棘局灶性持续性疼痛。B 超证实乳腺增生,髋骨 MRI 检查提示骨质正常,其余多项实验室检查均正常。PGB 减量至 150 mg/d。3 个月后,乳房发育和疼痛消失。另 1 例 18 岁难治性癫痫患者应用 PGB 逐渐增至 300 mg/d,4 周后出现右侧乳房发育和双足疼痛,停用 PGB 后上述症状消失。

2.5 脑病和胼胝体水肿

Oaklander 等^[9]报道了 1 例 80 岁的老年女性服用 PGB 治疗带状疱疹后遗神经痛 49 周后,突然停止服药 30 h 后出现了不明原因的恶心、腹泻、头痛、共济失调。8 d 后出现谵妄、幻视、幻听、失读等。颅脑 MRI 检查 T2 像显示胼胝体压部呈高信号即局部血管源性脑水肿的征象,与一些癫痫患者突然停用其他抗癫痫药引发血管源性水肿的 MRI 表现相似。Lee^[10]报道了 1 例 79 岁的女性患者,伴有肾前性氮质血症,服用 PGB 治疗带状疱疹后神经痛,出现了伴随三相波的脑病。脑磁共振显示轻度脑白质疏松和皮质萎缩,脑电图示持续的前额区主导的三相波。在静脉注射劳拉西泮后,三相波被抑制,但精神症状未改善。在停用 PGB 后,精神症状恢复,三相波消失。

2.6 勃起障碍和阳痿

PGB 作为癫痫的辅助治疗药物,早在 2006 年 Hitiris 等^[11]首次报道了 5 例男性癫痫患者用 PGB 做辅助治疗时,出现了勃起功能障碍和阳痿。2013 年 Calabrò 等^[12]报道了 3 例男性癫痫患者,在应用 PGB 作为辅助治疗后出现了严重的性感缺失病,即在性交时不能达到高潮。

2.7 精神症状

Giesielski 等^[13]应用两种新型抗癫痫药物 PGB 和左乙拉西坦治疗顽固性部分性癫痫,研究其对神经心理学和精神方面的影响,发现患者应用 PGB (300 mg/d) 后,精神状态无明显改变,但对口头和视觉信息的短期情景记忆出现了障碍。德国明斯特大学医院神经科报道了 1 例患者在未遵医嘱用药情况下自行快速增加 PGB 剂量,停药后出现了精神病症状并伴随着癫痫样脑电图改变^[14]。

2.8 自杀观念和自伤行为

2005 年 7 月至 2009 年 12 月,加拿大卫生部统计了关于怀疑与使用 PGB 相关所造成的患者自

杀观念报道 16 篇和自杀企图报道 1 篇。在 16 例患者中有 7 例停止服用 PGB 或减量后自杀倾向症状减轻,1 例再次服用 PGB 后症状复发。Tandon 等^[15]报道了 1 例患有慢性腰背痛的 21 岁男性,遵医嘱每晚睡前服用 PGB 75 mg。患者无吸烟、饮酒及药物滥用史,也无个人及家族精神疾病史。治疗 2 个月后患者出现行为改变,表现为不管疼痛发生与否,每晚都强迫摄入 PGB,并企图自伤,出现刀割前臂的行为。

2.9 加剧心力衰竭

近年来,有 3 篇文献报道称慢性心力衰竭失代偿期可能与应用 PGB 相关。此外,Robert 等^[3]报道了 3 例慢性稳定性心力衰竭的病人在服用 PGB 治疗神经痛后心力衰竭加剧。

2.10 过敏反应

PGB 过敏反应在 PGB 不良事件中非常罕见^[16]。Bamanikar 等^[17]报道了 1 例 40 岁的男性患者,被诊断为带状疱疹后神经痛,遵医嘱口服 PGB 75 mg,每日 2 次,效果欠佳,调整 PGB 剂量至 150 mg,每日 2 次,效果显著。持续服用两周后,患者出现了低热、皮疹伴瘙痒、面部和唇部肿胀,并且面部紫癜性皮疹和双手双足的表皮剥脱性病变非常明显。立即停止服用 PGB,局部外用倍他米松乳膏和口服泼尼松片 40 mg/d 治疗 10 d,患者过敏反应完全恢复。

2.11 横纹肌溶解

2012 年,Kaufman 等^[18]首次报道了 1 例 70 岁的老年男性,患有肌纤维痛、2 型糖尿病、高胆固醇血症和慢性腰背痛,服用辛伐他汀 20 mg/d 和 PGB 50 mg,每日 3 次进行治疗,之后 PGB 调整至 100 mg,每日 3 次。患者出现双下肢无力,右侧肢体抽动。实验室检查血肌酐(SCr)和磷酸肌酸激酶(CPK)水平分别为 1.5 mg/dL(正常:0.7~1.5 mg/dL)和 1391 U/L(正常:30~170 U/L),停用辛伐他汀 1 d 后,SCr 和 CPK 分别为 1.6 mg/dL 和 14191 U/L,提示患者出现横纹肌溶解可能与 PGB 有关。Gunathilake 等^[19]报道了 1 例 66 岁的澳大利亚白种女性,服用 PGB 75 mg,每日 2 次治疗三叉神经痛后出现严重的肌痛和肌肉无力。患者每日服用阿托伐他汀 40 mg/d 治疗高胆固醇血症已 5 年但无任何副作用发生。实验室检查示 CPK 为 14050 U/L,确诊为横纹肌溶解。众所周知他汀类药物可引起横纹肌溶解,PGB 与之合用可能增加

发生横纹肌溶解的风险。

2.12 肝脏毒性

PGB 导致肝脏损害非常罕见。2004 年至 2008 年美国报道的 300 例药物诱导的肝脏疾病中,没有与应用 PGB 相关的报道^[16]。2011 年,Sendra 等^[20]报道了 1 例 59 岁淋巴瘤的男性患者,因神经性疼痛,每日口服 25 mg PGB 治疗。治疗 14 d 后出现左踝部水肿,肝酶水平升高(ALT: 1582 U/L, AST: 907 U/L, GGT: 510 U/L)。停用 PGB,肝酶水平逐渐恢复至正常范围。低剂量 PGB 的应用和短时间的肝酶水平升高提示此为特异性反应。

2.13 其他

在一项关于 PGB 不良反应的系统性综述和随机对照试验的 Meta 分析中,与 PGB 应用相关的不良反应除上述以外还包括眩晕、共济失调、平衡障碍、复视、视物不清、弱视、震颤、思维异常、欣快感、外周水肿、疲乏、无力、口干、便秘,且呈剂量依赖性,随 PGB 每日剂量的增加,不良反应发生率增加^[21]。

3 PGB 耐受不良的可能机制

PGB 是一个 $\alpha 2-\delta$ 配基,具有止痛、抗焦虑、抗惊厥的活性。 $\alpha 2-\delta$ 是一个辅助蛋白,与电压依赖性 Ca^{2+} 通道联系在一起。PGB 主要作用于广泛分布在外周和中枢神经系统的电压依赖性钙离子通道突触前 $\alpha 2-\delta$ 亚单位,与 $\alpha 2-\delta$ 亚基强有力的结合,是加巴喷丁的 6 倍以上^[1],可减少神经末端 Ca^{2+} 的内流,因此可减少谷氨酸、去甲肾上腺素、P 物质等神经递质的释放。PGB 与 GABAA 和 GABA-B 受体相互作用并无药理活性,它具有脂溶性,可通过血脑屏障^[22]。PGB 能改变神经递质传递,可能是引起各种中枢神经不良反应的原因。

4 避免耐受不良的策略

PGB 在临床上应用发生耐受不良的报道日益增多,如何在保证 PGB 疗效的基础上,尽可能的避免其耐受不良的发生值得探讨。在临床应用 PGB 时首先应遵循 PGB 的适应证。其次,应严格控制 PGB 的用量及撤药方式。常用起始剂量为 150 mg/d,每天分 2 次或 3 次口服,一般 1 周后可加量到 300 mg/d,最大剂量不宜超过 600 mg/d。根据 PGB 药物流行病学调查显示,其起始剂量、每天最大摄入量及撤药方式都与耐受不良的发生有关。Zaccara 等^[21]研究显示,PGB 300 mg/d 组的不良反应发生率明显高于 150 mg/d 组,而 PGB

450 mg/d 组的不良反应发生率明显高于 300 mg/d 组,600 mg/d 组的不良反应发生率明显高于 450 mg/d 组。Oaklander 等^[9]报道的案例中患者因突然停药而出现了耐受不良的症状。另有文献报道带状疱疹后神经痛的患者,PGB 每日剂量增加到 600 mg 时,疗效未见增加,反而耐受不良的发生率升高^[16]。糖尿病性外周神经痛的患者,PGB 每日剂量超过 300 mg 后,也不会增加疗效,只会增加耐受不良发生的风险。

5 PGB 成瘾性

迄今为止,PGB 作为很多领域的治疗药物已被广泛认可,一些案例和流行病学研究提示 PGB 可能已经被滥用,尤其是在有物质依赖性的个体^[23]。一些个案报道和数量有限的研究结果引发了 PGB 可能引起成瘾行为的争论。然而,目前仍缺乏这方面的有效证据,也没有一些对 PGB 滥用和产生依赖可能性的确切的评估方法。Gahr 等^[24]统计了德国联邦药品和器械研究所(BfArM)数据库与 PGB 滥用和依赖性相关报道的全部资料数据,共有 55 例 PGB 滥用或产生依赖性的报道,患者平均年龄 36 岁,男性占 64%,平均每天 PGB 使用剂量为 1424 mg,目前存在有多种药物成瘾性或之前有过多种药物成瘾性的病例分别占 40% 和 42%。2008 年,PGB 滥用或产生依赖性首次被报送至 BfArM,近几年类似报道有增加趋势。2011 年,瑞典和法国药物安全中心和欧洲药品和药品成瘾性监测中心有 30 例关于 PGB 出现依赖性、滥用现象、戒断症状的报道,大多数是由于未经授权过度增加 PGB 剂量和联合使用其他药物所致。

6 结束语

虽然 PGB 具有良好的耐受性,但随着其在临床的广泛使用,耐受不良的现象时有发生,多呈剂量依赖性。PGB 耐受不良的具体作用机制目前尚不清楚,需进一步研究。从小剂量开始逐渐增加至个体最佳治疗剂量,每日最大量不超过 600 mg,根据个体病情逐渐缓慢减量、逐步撤药等将有助于避免耐受不良的发生,也可阻止 PGB 滥用和成瘾性的发生。

参 考 文 献

- [1] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(10): 661-669.

- [2] Silverman RB. From basic science to blockbuster drug: the discovery of Lyrica. *Angew Chem Int Ed Engl* ,2008 ,47(19) : 3500-3504.
- [3] Page RL 2nd ,Cantu M ,Lindenfeld J ,et al. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. *J Cardiovasc Med* ,2008 ,9(9) : 922-925.
- [4] Cabrera J ,Emir B ,Dills D ,et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin* ,2012 ,28(6) : 1027-1037.
- [5] Stephen LJ ,Parker P ,Kelly K ,et al. Adjunctive pregabalin for uncontrolled partial-onset seizures: findings from a prospective audit. *Acta Neurol Scand* ,2011 ,124(2) : 142-145.
- [6] Huppertz HJ ,Feuerstein TJ ,Schulze-Bonhage A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. *Epilepsia* ,2001 ,42(6) : 790-792.
- [7] Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metabtoxicol* ,2013 ,9(1) : 105-115.
- [8] Málaga I ,Sanmarti FX. Two cases of painful gynecomastia and lower extremity pain in association with pregabalin therapy. *Epilepsia* ,2006 ,47(9) : 1576-1579.
- [9] Oaklander AL ,Buchbinder BR. Pregabalin-withdrawal encephalopathy and splenial edema: A link to high-altitude illness?. *Ann Neurol* ,2005 ,58(2) : 309-312.
- [10] Lee S. Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsy Behav* ,2012 ,25(2) : 170-173.
- [11] Hitiris N ,Barrett JA ,Brodie MJ. Erectile dysfunction associated with pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: five case reports. *Epilepsy Behav* ,2006 ,8(2) : 418-421.
- [12] Calabrò RS ,De Luca R ,Pollicino P ,et al. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. *Epileptic Disord* ,2013 ,15(3) : 358-361.
- [13] Ciesielski AS ,Samson S ,Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav* ,2006 ,9(3) : 424-431.
- [14] Olaizola I ,Ellger T ,Young P ,et al. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes. *Seizure* ,2006 ,15(3) : 208-210.
- [15] Tandon VR ,Mahajan V ,Gillani ZH ,et al. Pregabalin-induced self-harm behavior. *Indian J Pharmacol* ,2013 ,45(6) : 638-639.
- [16] Zaccara G ,Gangemi P ,Perucca P ,et al. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* ,2011 ,52(4) : 826-836.
- [17] Bamanikar A ,Dhobale S ,Lokwani S. Pregabalin hypersensitivity in a patient treated for postherpetic neuralgia. *Indian J pharmacol* ,2013 ,45(5) : 522-523.
- [18] Kaufman MB ,Choy M. Pregabalin and Simvastatin: Pregabalin and simvastatin: first report of a case of rhabdomyolysis. *P T* ,2012 ,37(10) : 579-595.
- [19] Gunathilake R ,Boyce LE ,Knight AT. Pregabalin-associated rhabdomyolysis. *Med J Aust* ,2013 ,199(9) : 624-625.
- [20] Sendra JM ,Junyent TT ,Pellicer MJ. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* ,2011 ,45(6) : e32-e32.
- [21] Zaccara G ,Gangemi P ,Perucca P ,et al. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* ,2011 ,52(4) : 826-836.
- [22] Kalvass JC ,Polli JW ,Bourdet DL ,et al. Why Clinical Modulation of Efflux Transport at the Human Blood-Brain Barrier Is Unlikely: The ITC Evidence-Based Position. *Clin Pharmacol Ther* ,2013 ,94(1) : 80-94.
- [23] Skopp G ,Zimmer G. Pregabalin-a drug with abuse potential?. *Arch Kriminol* ,2012 ,229(1-2) : 44-54.
- [24] Gahr M ,Freudenmann RW ,Hiemke C ,et al. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J of Clin Pharmacol* ,2013 ,69(6) : 1335-1342.