

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.047

新型抗癫痫药物治疗慢性瘙痒研究进展*

张 文, 蔡 涛[△]

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨新型抗癫痫药物加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒的作用机制、疗效及安全性。方法 统计已公开发表的关于加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒症状的原始文献,分析其有效性及安全性。结果与结论 加巴喷丁及普瑞巴林作为新型抗癫痫药物,对多种慢性瘙痒均有不同程度的缓解作用,尤其对肾性瘙痒、神经病理性瘙痒及烧伤后瘙痒疗效显著,但作用机制尚不明确,常见不良反应为头晕、嗜睡等,多可逐渐耐受或通过减量、停药能明显缓解,建议临床从低剂量开始逐步加量使用。

关键词:加巴喷丁;普瑞巴林;慢性瘙痒;抗癫痫药;有效性;安全性;进展

中图分类号:R971+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0153-08

New Antiepileptic Drugs for Chronic Pruritus

ZHANG Wen, CAI Tao

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To explore the mechanism, efficacy and safety of a new class of antiepileptic drugs for chronic pruritus. **Methods** The original articles published to date evaluating the use of gabapentin and pregabalin as antipruritic agents were studied, and their effectiveness and safety were analyzed. **Results and Conclusion** Gabapentin and pregabalin, as a new type of antiepileptic drug, can significantly reduce the nervous system excitability and relieve various chronic pruritus to different degrees, especially for renal itching, neuropathic itching and pruritus after burn. However, the mechanism of action is not yet clear. The common adverse reactions are dizziness, drowsiness, etc., which can be gradually tolerated or can be significantly relieved by reducing the amount or stopping the drug. It is recommended to gradually increase the amount of clinical use from low dose.

Key words: gabapentin; pregabalin; chronic pruritus; antiepileptic drug; efficacy; safety; progress

瘙痒的发病机制目前尚不明确,其病理生理学涉及皮肤至神经系统的复杂分子网络。慢性瘙痒是指持续时间超过6周的瘙痒,可以是一种疾病或综合征,常表现

为痒觉过敏、痒觉异常、自发性搔抓^[1]。慢性瘙痒患病率高,好发于老年人群,约60%的老年人(≥65岁)患有轻度至重度瘙痒^[2]。长期难以克制的搔抓行为刺激炎症因

*基金项目:重庆市自然科学基金[estc2018jcyjAX0558]。

第一作者:张文,女,硕士研究生,医师,研究方向为皮肤性病学、慢性瘙痒,(电子信箱)ZW13399820847@163.com。

[△]通信作者:蔡涛,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为皮肤性病学、瘙痒及过敏性疾病,(电子信箱)caidaotao@hotmail.com。

是由于右美托咪定发挥了“清醒镇静”的优势。联合组不良反应发生率显著低于对照组,表明加用右美托咪定不会增加不良反应。

综上所述,在无抽搐电休克治疗精神病前加用右美托咪定联合丙泊酚,能显著缓解患者的术后肌肉痛程度,稳定血流动力学指标。

参考文献:

- [1] 顾卫国,宋慧慧,杨 勇,等. 无抽搐电休克治疗对抑郁症患者海马形态及侧脑室下静脉的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2018,17(4):392-396.
- [2] 李日鹏,何洪波,宁玉萍,等. 氯胺酮麻醉的改良性电抽搐治疗对抑郁症患者心血管系统及认知功能的影响[J]. 实用医学杂志,2017,33(16):70-73.
- [3] 杨 慧,侯 琪,刘德杰. 右美托咪定复合丙泊酚对急诊脑外伤手术麻醉患者炎症反应及血流动力学的影响[J]. 中国药业,2018,27(21):49-51.
- [4] 戴云飞,肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版与国际疾病分类第10版的比较[J]. 临床精神医学杂志,2013,23(6):426-427.

- [5] 陆小英,赵存凤,张婷婷,等. “长海痛尺”在疼痛评估中的应用[J]. 解放军护理杂志,2003,20(4):6-7.
- [6] 王 婷,唐仕友,蒙华庆. 无抽搐电休克治疗顽固性原发性失眠患者疗效观察[J]. 海南医学,2018,29(8):54-57.
- [7] 陈 英,洪道先,郑孝振,等. 氯胺酮联合无抽搐电休克在治疗难治性抑郁症中对血清脑源性神经营养因子和认知功能的影响[J]. 安徽医药,2017,21(6):1113-1116.
- [8] 徐 杨,王惠玲,谢 琴,等. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年精神疾病患者行无抽搐电休克治疗的安全性分析[J]. 现代生物医学进展,2017,17(5):849-851.
- [9] 席 敏,薛姗姗,王化宁,等. rTMS与MECT对难治性抑郁症疗效及认知功能影响的随机对照研究[J]. 神经疾病与精神卫生,2017,17(5):308-311.
- [10] 巨长桥,刘德民,张 琦,等. 右美托咪定腰硬联合麻醉用于子宫肌瘤切除术镇静效果评价[J]. 中国药业,2017,26(9):65-67.
- [11] 张 珂,高永涛,朱高层. 预注右美托咪定对无抽搐电休克治疗中应激反应和肌痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2018,34(2):140-143.

(收稿日期:2019-10-13)

子的合成与释放,并产生大量炎性细胞,加重皮肤炎症损害,导致患者出现烦躁、强迫、焦虑等情绪,形成瘙痒-搔抓-抑郁-瘙痒加重的恶性循环,严重影响生活质量^[3]。临床治疗慢性瘙痒多以外用激素软膏及抗组胺药物为主,但疗效欠佳。近年来,人们对瘙痒和疼痛作用机制的认识不断深入,发现瘙痒和疼痛虽是2种完全不同的躯体感受,但两者均为皮肤感受器受刺激后,神经冲动沿神经纤维上传至大脑皮层,作用于另一神经末梢 γ -氨基丁酸(GABA)受体,引起膜去极化,产生抑制效应^[4]。这启发人们以治疗神经疼痛药物止痒的新思路。现查阅相关文献,探讨了新型抗癫痫药物加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒的作用机制、疗效及安全性。

1 止痒效果与机制

加巴喷丁是结构上与神经递质 GABA 类似的药物,既往广泛用于癫痫和神经痛的治疗。近年来发现其具有止咳作用,具体通过与中枢神经系统电压门控钙通道的 $\alpha-2\delta$ 亚基结合,抑制钙离子内流,提高瘙痒刺激引起神经元兴奋的阈值,减少谷氨酸、降钙素原及P物质等兴奋性神经递质的释放,从而起到止痒作用^[3]。普瑞巴林在结构上与加巴喷丁类似,同属GABA的3位烷基取代物,与加巴喷丁相比,具有用药剂量低、吸收速度更快、服药次数少、副作用少、药物作用持续时间长等优点^[5]。最重要的是,普瑞巴林无论剂量增加多少,其生物利用度都保持在90.00%以上,而加巴喷丁的生物利用度呈剂量依赖性^[6]。这些药代动力学优势为普瑞巴林提供了药效学优势,因此普瑞巴林在临床应用愈加广泛。普瑞巴林与电压门控钙通道的结合程度比加巴喷丁高6倍,前者比后者更高效^[7]。但目前两者对慢性瘙痒疗效的研究比较仅有1例报道,比较了加巴喷丁(每次300 mg,每日3次)与普瑞巴林(每日75 mg)治疗肾性瘙痒的疗效,结果显示差异不显著^[8]。因此,加巴喷丁及普瑞巴林在治疗慢性瘙痒方面均有显著疗效,但就药物本身用药特点及副作用而言,普瑞巴林更有优势。

2 临床应用

2.1 尿毒症性瘙痒

尿毒症性瘙痒是透析依赖性终末期肾病患者的常见不适症状,主要表现为夜间对称性瘙痒。一项透析结果与实践模式研究(DOPPS)显示,约42%的血液透析患者患有中重度瘙痒症,导致其生活质量下降、睡眠不良、抑郁、死亡率升高^[9]。关于尿毒症性瘙痒,目前已提出的神经病理性机制是其最新研究的发病机制之一,与周围神经纤维损伤与中枢敏化有关,导致感知瘙痒的阈值降低,这一假设与神经病理性疼痛的假设相似,后者主要的病理机制是神经纤维损伤和中枢敏化^[10]。加巴喷丁为治疗神经病理性疼痛的药物,对尿毒症性瘙痒的作用机制可能与减轻中枢敏化有关。

RAZEGHI 等^[11]进行了一项双盲临床试验,纳入34例对抗组胺药物无效的血液透析性瘙痒患者,患者先接受4周的加巴喷丁(每次100 mg,每周3次透析后口服滴定),经历1周的药物洗脱期,然后改为安慰剂治疗4周,采用视觉模拟评分(VAS)法评价瘙痒缓解程度,结果加巴喷丁使用期、药物洗脱期、安慰剂期瘙痒评分分别为 (6.44 ± 8.46) 分、 (15.00 ± 11.27) 分、 (81.88 ± 11.06) 分,表明加巴喷丁治疗血液透析性瘙痒疗效显著。CHEIKH 等^[12]通过回顾性队列研究法发现,加巴喷丁可改善非透析慢性肾衰竭患者的皮肤瘙痒症状,但出现嗜睡、眩晕的概率明显升高,考虑可能与患者肾脏代谢功能不全,导致药物在非透析慢性肾功能衰竭患者血液中蓄积,从而扩散到脑脊液抑制中枢神经系统有关。多项随机对照试验(RCT)研究比较了加巴喷丁和对照药物(抗组胺药物或安慰剂)治疗血液透析性瘙痒的情况,结果均显示加巴喷丁改善瘙痒的疗效明显优于对照药物,不良反应主要为嗜睡、头晕,无患者因药品不良反应退出研究,大部分患者可耐受不良反应,仅1例因出现眩晕、头痛而停药^[4,13-15]。ROSSI 等^[16]的研究比较了不同剂量加巴喷丁(每次透析后分别予100 mg和300 mg)治疗血液透析瘙痒的疗效,结果仅加巴喷丁100 mg组瘙痒评分明显降低,夜间醒来次数显著减少,不良反应主要为头晕、嗜睡、乏力^[16]。目前关于加巴喷丁治疗肾性瘙痒的研究越来越多,其安全性及疗效也被越来越多的研究证明。但考虑到不同患者的肾脏清除率及残余肾功能缓释程度不同,大部分研究推荐血液透析后患者从低剂量(100 mg)开始口服滴定,疗效较好,且能避免产生严重不良反应。

一项前瞻性研究对12例慢性肾脏病诱发的瘙痒患者给予普瑞巴林治疗,结果50%的患者疗效良好,大多数每天仅需25 mg药物,瘙痒即可得到良好缓解,仅2例患者出现嗜睡、头晕^[17]。一项纳入了179例依赖透析患者的RCT试验比较了普瑞巴林(每日75 mg,1周2次)、昂丹司琼、安慰剂的疗效,结果只有普瑞巴林的VAS量表及修订的VAG量表瘙痒评分明显下降,并显著提高了睡眠质量和健康相关生活质量^[18]。KHAN 等^[19]纳入45例血液透析患者,进行为期6周的试验性疗效观察,发现血液透析后给予普瑞巴林可有效缓解瘙痒症状,疗效持久,且每次75 mg普瑞巴林(每周3次)相较于每次25~50 mg普瑞巴林不良事件的暴露机会明显减少。FOROUTAN 等^[20]设计的一项为期4周的血液透析性瘙痒研究($n=72$)结果显示,普瑞巴林(每次透析后予50 mg)比多塞平(每日10 mg)能更有效地降低VAS和5-D瘙痒症评分。总体来说,普瑞巴林治疗尿毒症性瘙痒有确切疗效,且较抗焦虑药物及抗抑郁药物有显著优势,但该治疗群体最合适的治疗剂量有待进一步探讨。

2.2 神经病理性瘙痒

神经病理性瘙痒为临床常见慢性瘙痒,产生机制复杂,目前理论认为与神经纤维受损引发的感觉信号接收异常及受损神经产生的自发异常放电有关。典型的神经病理性瘙痒有肘桡部瘙痒、感觉异常性背痛、头皮感觉异常、带状疱疹后遗神经性瘙痒、三叉神经营养不良性瘙痒。一项对14例临床表现为局限性瘙痒、感觉障碍的患者的回顾性分析结果显示,所有患者影像学(X线摄片或核磁共振)均显示明显椎体退行性改变,12例(85.71%)的影像学异常与皮肤分布位置直接相关,最常见的影像学异常是退行性椎间盘疾病(DDD),其他异常包括骨赘形成、小关节病、脊椎病、骨质疏松、椎间孔狭窄和退行性终板改变,提示神经撞击或牵拉可能是导致神经功能障碍的主要因素^[21]。这一因素是导致肘桡部瘙痒、感觉异常性背痛和头皮感觉障碍等慢性神经病理性瘙痒的原因已被许多研究^[22-24]支持。对于部分与神经受压迫或牵拉有关的瘙痒,如合并脊椎外伤^[25]、腰椎间盘突出或腰椎间盘突出等退行性病变,有报道称可通过外科干预椎间盘突出及腰椎间盘突出使其瘙痒得到缓解^[22]。但临床大部分神经病理性瘙痒较顽固,既往的常规治疗方法难以改善,同时无手术适应证或有手术禁忌,鉴于瘙痒和疼痛在解剖学水平上有共同的信号通路,有研究者开始使用神经疼痛药物(加巴喷丁或普瑞巴林)改善瘙痒,效果良好。

肘桡部瘙痒是上肢神经源性瘙痒综合征,患者多表现为上肢外侧及肩部瘙痒,夏季明显,具体发病机制不明,紫外线辐射和颈椎病可能是其发病诱因^[25]。目前已报道5例使用加巴喷丁治疗肘桡部瘙痒反应良好,1例症状复发失访^[26-29]。4例肘桡部瘙痒使用普瑞巴林后明显缓解^[30-31]。抗癫痫药物可能是有效治疗肘桡部瘙痒的方法,但仍缺乏有效的大规模研究。一项非随机开放性临床试验($n=20$)结果表明,加巴喷丁组(300 mg/d)可治疗感觉异常性背痛,疗效优于辣椒碱^[32]。

UYSAI等^[33]进行了一项开放标签试验,纳入7例感觉异常背痛患者接受为期6个月的加巴喷丁治疗。患者以300 mg/d的剂量逐渐滴定至2 400 mg/d的目标剂量,总治疗成功率为71.43% (5/7);2例患者由于不良反应(严重恶心呕吐、烦躁情绪紊乱和共济失调)提前终止治疗,其余患者有轻微头晕、嗜睡和恶心等不良反应。感觉异常性背痛为临床罕见疾病,加巴喷丁为临床治疗该慢性瘙痒性皮肤病提供了一项新的有效治疗方案。

THORNSBERRY等^[24]进行了一项回顾性分析,纳入15例头皮感觉障碍的女性患者,对14例经影像学查证患有颈椎病的患者予以加巴喷丁治疗(每次100 mg,每日3次),7例患者如约随访,其中4例症状有所改善,3例无改善,表明加巴喷丁可能是治疗头皮感觉障

碍的有效药物,但由于有7例患者未进行规律随访,导致数据不完整,且样本量太小,结果存在一定偏倚。国外一项研究报道了2例长期遭受不明原因头皮瘙痒和灼热的患者均使用了普瑞巴林(50 mg/d),其中1例完全缓解,1例缓解60%^[34]。

有研究者报道了1例患有路易体病的患者经历了持续6个月以上的严重瘙痒,路易体病导致中枢神经系统广泛变性,许多路易体病均报道有疼痛,鉴于既往有研究成功使用普瑞巴林缓解此类疼痛,此例患者亦成功地用低剂量普瑞巴林缓解瘙痒,无任何不良反应^[35]。

WARD等^[21]进行了一项回顾性分析,纳入了14例表现为全身对称性神经病理性瘙痒患者,均合并明显的椎体退行性改变,给予加巴喷丁治疗(300~1 200 mg/d),结果12例患者接近完全缓解,2例完全缓解。加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性神经病理性瘙痒疗效明显,尤其对由椎体退行性改变或外伤/肿瘤导致椎体变形,压迫神经所致慢性瘙痒疗效更显著。

2.3 烧伤后瘙痒

烧伤后瘙痒是烧伤患者最常见的慢性并发症,几乎所有烧伤患者在康复阶段都存在不同程度的瘙痒,其具体发生机制复杂,目前有研究发现在烧伤后瘙痒患者中,存在外周损伤诱导的背根神经节和脊髓钙通道 $\alpha 2\delta$ 亚单位上调,导致神经兴奋性增加,加巴喷丁类药物可阻断上调的 $\alpha 2\delta$ 亚单位,为瘙痒的治疗开辟了一条新途径^[36]。

一项成功应用加巴喷丁治疗35例烧伤后和伤口愈合后瘙痒的试验性研究显示,加巴喷丁初始剂量为5 mg/(kg·d),并按要求增加剂量,最大剂量10 mg/(kg·d),所有儿童或儿童家长均报告在开始治疗24 h内瘙痒明显减少,唯一报道的副作用是3例儿童行为问题的发展,停药后可缓解^[37]。一项加巴喷丁、西替利嗪及其联合用药的止痒作用评价显示,根据初始VAS评分确定剂量给药,结果加巴喷丁组初始平均VAS评分下降95%,西替利嗪组下降52%,联合治疗组下降94%,所有接受加巴喷丁治疗(单药治疗或与西替利嗪联合治疗)的患者在第28天达到无瘙痒状态(VAS评分0~1分),只有15% (3/20)的患者单独使用西替利嗪达到该水平^[38],表明加巴喷丁在缓解烧伤后瘙痒的疗效明显优于西替利嗪。

AHUJA^[39]报道的四臂、双盲、随机、安慰剂对照研究结果显示,普瑞巴林能缓解烧伤后瘙痒,与抗组胺药和安慰剂相比,疗效更佳,起效更迅速。一项加巴喷丁治疗深Ⅱ度烧伤后瘙痒患者的疗效观察结果显示,与抗组胺药及安慰剂相比,加巴喷丁在改善轻、中、重度瘙痒方面均有明显疗效^[40]。一项回顾性分析纳入了136例烧伤后瘙痒患儿(<21岁),经苯海拉明及羟嗪治疗无效接受加巴喷丁治疗,当加巴喷丁反应不佳时加用普瑞巴

林联合治疗,分年龄段确定给药剂量;结果单用加巴喷丁可使80%烧伤患儿缓解瘙痒,联合普瑞巴林时100%的患者瘙痒缓解,表明联合普瑞巴林治疗疗效较单用加巴喷丁疗效更明显^[41]。加巴喷丁及普瑞巴林在烧伤后尤其在儿童烧伤后瘙痒的改善方面有明确疗效,但其具体用药剂量及不良反应仍需进一步探讨。

2.4 胆汁淤积性瘙痒

具体发病机制尚不清楚,通常认为胆汁淤积导致肝脏释放某些致痒因子,作用于瘙痒神经纤维或直接传递至大脑瘙痒中枢产生痒觉,可能与胆汁酸蓄积、内源性阿片肽生成增加及溶血磷脂酸水平增高有关。多表现为中等程度的瘙痒,是胆汁淤积性肝病患者常见的主诉问题,严重影响患者的生活质量。相当一部分患者瘙痒较顽固,对先前研究成功的治疗方案疗效不敏感,考虑到与阿片类神经递质有关,有研究者考虑使用神经活性药物治疗这类瘙痒。

一项随机双盲安慰剂对照试验($n=16$)以加巴喷丁治疗胆汁淤积性瘙痒,连续观察4周;加巴喷丁初始剂量为300 mg/d,在无副作用前提下逐渐加量至2 400 mg/d;以每小时划痕活动记录(HSA)和VAS评价疗效,与安慰剂组相比,加巴喷丁组反而增加了瘙痒^[42]。有研究者提出假说,安慰剂组瘙痒减轻与安慰剂效应介导多巴胺释放增加相关,内源性多巴胺的释放可减少中枢阿片介导的瘙痒,从而起到止痒作用;而加巴喷丁抑制多巴胺释放,阻断了缓解瘙痒作用的安慰剂效应,因此反而导致瘙痒增加^[43]。但该项研究由于纳入样本较小,结果可能存在偏倚,且患者仅接受了为期4周的药物治疗,加巴喷丁起效时间至少4周,通常在8周后才完全有效,这可能也是该研究中加巴喷丁低效的原因之一。一项药物治疗胆汁淤积性瘙痒效果的回顾性分析($n=20$),发现,抗癫痫药物(加巴喷丁/普瑞巴林)和纳洛酮及舍曲林等药物一样,可显著改善胆汁淤积性瘙痒^[44]。因此,加巴喷丁是否可改善胆汁淤积性瘙痒,仍需大规模的前瞻性随机对照研究进一步证实,并阐明其发病机制。

2.5 结节性痒疹

结节性痒疹是一种顽固性皮肤病性瘙痒疾病,当前将其归类为神经性皮炎,表明其属于神经起源。目前其治疗仍缺乏针对性药物,皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、辣椒素等外用药物,以及阿米替林、帕罗西汀等系统药物均有缓解作用,但由于低效和/或高频率的副作用,许多结节性瘙痒的治疗药物临床应用范围有限。

GENCOGLAN等^[45]对9例慢性瘙痒患者(4例结节性瘙痒,5例慢性单纯性苔藓)应用加巴喷丁(初始剂量300 mg/d,逐渐加量至900 mg/d),持续治疗4~10个月,患者瘙痒症状明显好转,停药后随访3个月临床改善情况良好,未见明显不良反应。MAZZA等^[46]的研究中纳入

30例结节性瘙痒患者,予以普瑞巴林(75 mg)治疗3个月,结果瘙痒评分显著降低,其中2例因头晕、镇静停止治疗。目前的研究表明,普瑞巴林及加巴喷丁有望成为新的治疗结节性痒疹药物,但缺乏有效的大样本研究证实。

2.6 药物相关性慢性瘙痒

重组白细胞介素2通过激活辅助性T淋巴细胞介导的局部皮肤炎症,并刺激瘙痒敏感性神经性纤维传入。故有学者提出假设,加巴喷丁可阻止神经纤维瘙痒刺激传入从而止痒,并对用重组白细胞介素2治疗出现瘙痒的17例癌症患者进行系统回顾性研究^[47],结果发现,加巴喷丁(300~3 600 mg/d)与瘙痒改善明显相关。PORZIO等^[48]首次报道,1例接受西妥昔单抗化疗出现皮肤瘙痒的鼻腔原发性肠型腺癌患者服用普瑞巴林(150~200 mg/d),瘙痒评分从9分或10分降至3分以下,皮肤瘙痒明显改善,同时焦虑和抑郁感明显改善,且普瑞巴林停药后严重瘙痒迅速复发,再次使用普瑞巴林瘙痒症状可迅速缓解。

2.7 老年特发性瘙痒

老年特发性瘙痒是导致慢性皮肤瘙痒的常见原因之一,相当部分患者对一般润肤及抗组胺等治疗效果不佳。蒋亚辉^[49]收集了60例老年瘙痒症患者,随机分为对照组和治疗组,各30例,治疗组予依巴斯汀联合加巴喷丁治疗,对照组予依巴斯汀治疗,治疗2周后两组总有效率分别为60.0%及26.7%;两组患者均有头晕及嗜睡等不良反应,但坚持用药后逐渐减轻或消失。姚颖嘉等^[50]筛选200例老年顽固性瘙痒患者,分为治疗组和对照组,各100例,两组分别给予加巴喷丁(300 mg/d)和氯雷他定(100 mg/d)单药治疗,有效率分别为97.00%和49.00%,结果显示加巴喷丁组疗效明显优于对照组,无严重不良反应发生,但考虑到老年人存在不同程度肾功能退行性改变,建议从低剂量开始(晚上100~300 mg),必要时逐渐增加。

2.8 不明原因瘙痒

YESUDIAN等^[51]报道了加巴喷丁成功治疗2例不明原因瘙痒,2例均为老年男性患者(>65岁),瘙痒时间超过1年,既往长期予润肤剂、局部皮质类固醇和口服抗组胺药及光疗等治疗均无明显缓解,全面、系统检查及皮肤病理等相关检查均未找到明确瘙痒原因;2例患者给予加巴喷丁初始剂量300 mg/d,滴定剂量至症状控制,患者均在第1个月内完全控制了瘙痒,并继续使用加巴喷丁的维持剂量,在超过9个月的时间内保持无症状,且无明显因药物而产生的不良反应。加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒的研究汇总见表1。

3 药品不良反应

3.1 加巴喷丁

加巴喷丁在所有研究中报道最多的副作用是头晕、

表1 加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒研究

诊断	研究设计	样本数量	干预方式	研究周期	结果(瘙痒评分)	不良反应
血液透析相关瘙痒 ^[10]	RCT	41	加每次200 mg,每周2~3次	6个月	试验组($n=21$)VAS评分差异显著高于蒙度安对照组($P<0.05$)	无
血液透析相关瘙痒 ^[11]	RCT	34	加每次100 mg(透析后,每周3次)	4周	VAS评分在加使用期、药物洗脱期和安慰剂治疗期平均分别为(6.44±8.4)分($P<0.0001$)、(15±11.2)分($P<0.001$)和(81.11±11.07)分($P<0.001$)	2例因疲劳、头晕和退出试验
肾性瘙痒 ^[12]	RC	34	加每日50~100 mg	不详	超过80%的患者POS-S肾瘙痒评分为1分($P<0.001$)	最常见副作用是困倦,其次头晕和疲劳,16例出现至少1种副作用,10例停用加
血液透析相关瘙痒 ^[13]	RCT	47	加每次100~300 mg(透析后)	4周	VAS评分试验组($n=24$)治疗后为(2.86±1.83)分(与治疗前比较 $P>0.05$),对照组($n=23$)为(6.98±0.66)分($P>0.05$)	6例嗜睡,头晕,1例因眩晕、头痛、感觉异常而停药
血液透析相关瘙痒 ^[14]	RCT	54	加每次100 mg(透析后,每周3~4次)	1个月	VAS评分试验组($n=27$)从(7.63±2)分降至(1.81±2.2)分;安慰剂组从(6.9±1.97)分降至(6.8±2.48)分($P<0.001$)	9例轻到中度的不良反应,包括头晕5例,嗜睡3例,疲劳1例
肾性瘙痒 ^[15]	RCT	52	加每日100 mg,疗程	2周	2周治疗后,两组瘙痒程度均明显减轻(加组为88.40%,酮替芬组为76.90%),但无显著差异	4例嗜睡,1例头晕
血液透析相关瘙痒 ^[16]	RCT	54	加每次100 mg或300 mg(透析后)	2周	加100 mg组第0~14天VAS评分明显降低。第14~21天,3组的VAS评分无明显升高。各组夜间抓挠次数均未显著减少,仅100 mg组因瘙痒而醒来的次数显著减少	加300 mg组2例过度镇静(嗜睡),不良事件为CTCAE 4级,加100 mg组未见不良反应
血液透析相关瘙痒 ^[17]	OLT	12	普每次25 mg(透析后,每周3次)	24周	VAS基线评分(9.70±0.90)分分别在第1,4,24周结束时降至(3.70±2.35)分、(3.20±1.75)分、(3.00±1.50)分($P<0.05$)	2例嗜睡和头晕,耐受良好
血液透析相关瘙痒 ^[18]	RCT	179	普每次75 mg(透析后,每周2次)	12周	VAS基线评分(8.0±2.2)分降至(1.40±0.20)分(普组);(7.90±1.80)分降至(5.40±0.60)分(昂升司琼组);(7.70±1.50)分降至(5.70±0.40)分(安慰剂组)	5例因副作用停用普,包括3例嗜睡,2例头晕和失去平衡
血液透析相关瘙痒 ^[19]	OLT	45	普每次75 mg(透析后,每周3次)	6周	5-D瘙痒基线评分(19.10±1.70)分,治疗后第2,4,6周为(18.80±1.70)分、(7.70±1.20)分、(6.49±0.90)分($P<0.001$)	6例便秘,3例轻微头晕,5例嗜睡,1例口干,5例视力模糊
血液透析相关瘙痒 ^[20]	RCT	72	普每次50 mg(透析后,每周3~4次)	4周	VAS评分试验组($n=46$)从(7.5±1.4)分降至(2.1±2.6)分,对照组(多塞平组 $n=44$)从(7.1±1.3)分降至(4.2±2.6)分	6例嗜睡,3例因嗜睡和困倦而停药。其他有水肿(3例)、困倦(3例)、行走不平衡(1例)和麻木(1例)
全身对称性神经病理性瘙痒 ^[21]	RC	14	加每日300~1200 mg	不详	12例接近完全缓解,2例完全缓解	无药品不良反应相关报告
肘腕部瘙痒 ^[26]	CR	1	加每日300~1800 mg	1年	瘙痒完全缓解	无
肘腕部瘙痒 ^[27]	CR	1	加每日300~1800 mg	不详	瘙痒改善明显,但瘙痒并未随剂量增加而进一步缓解	腹泻、嗜睡
肘腕部瘙痒 ^[28]	CS	2	加每日300~900 mg	不详	2例瘙痒均明显改善	无药品不良反应相关报告
肘腕部瘙痒 ^[29]	CR	1	加每日600~1800 mg	4个月	低剂量无反应,大剂量瘙痒完全缓解(每日1800 mg时维持4个月无症状)	无药品不良反应相关报告
肘腕部瘙痒 ^[30]	CS	3	普每次75 mg,每日2次	不详	3例VAS评分均为0分(完全缓解时间分别为治疗1周,1月,2月)	无药品不良反应相关报告
感觉异常性背痛 ^[32]	OLT	20	加每日300 mg	4周	VAS评分治疗组($n=10$)从基线平均分9.5分降至5.0分,90%患者瘙痒明显改善,对照组(辣椒素组)30%患者瘙痒改善,VAS评分从基线平均分3.00降至2.00分	10例轻度胃不适,1例头晕
感觉异常性背痛 ^[33]	OLT	7	加每日300~2400 mg	6个月	完成治疗的5例中4例VAS评分较治疗前下降3~4分,1例瘙痒完全缓解	5例头晕、嗜睡和恶心,2例因严重不良反应(恶心呕吐、烦躁情绪紊乱和共济失调)提前终止治疗
头皮感觉异常 ^[24]	RC	15	加每次100 mg,每日3次或外用加巴喷丁乳膏(每日3次)	不详	7例规律随访患者中,4例报告症状改善(2例外用,2例口服),3例报告无改善	1例因心悸停止口服加
头皮感觉异常 ^[34]	CS	2	普每日50 mg	不详	1例瘙痒完全缓解,1例缓解60%	无药品不良反应相关报告
路易体痴呆相关瘙痒 ^[35]	CR	1	普每日25 mg	10个月	治疗1周左右瘙痒严重程度下降约70%	无
胆汁淤积性瘙痒 ^[42]	RCT	16	加每日100~2400 mg	4周	加组($n=7$)HAS平均分增加(从52.94分升至88.5分),安慰剂组HAS平均分下降(从57.22分降至15.34分)	2例头晕,1例呕吐,1例疲劳,1例腕管综合征恶化,1例血清胆红素波动性升高,均停用加
胆汁淤积性瘙痒 ^[44]	RC	60	加/普(剂量不详)	不详	VAS评分显著下降为(5.80±3.20)分	无药品不良反应相关报告
结节性痒疹和慢性单纯性苔藓 ^[46]	OLT	9	加每日300~900 mg	4~10个月	治疗结束时4例瘙痒完全缓解,4例仍轻微瘙痒,1例仍诉瘙痒明显	3例可耐受的镇静
结节性痒疹 ^[46]	OLT	30	普每日75 mg	3个月	VAS评分在治疗1个月前后分别为(8.15±2.04)分、(1.50±1.12)分,23例(76%)治疗3个月反应良好	3例镇静,1例头晕,1例头痛,其中2例因镇静和头痛停用普
烧伤后瘙痒 ^[37]	OLT	35	加每日5~10 mg/kg	4周至18个月	所有患儿均在开始治疗后24 h内瘙痒明显减轻	
烧伤后瘙痒 ^[38]	OLT	60	加每日300~900 mg	4周	加组($n=20$)初始平均VAS评分下降95%;西替利嗪组为52%($P<0.01$);联合治疗组为94%;所有接受加的患者在第28天达到无瘙痒状态,3例单用西替利嗪($n=20$)达到该水平	3例行为障碍,其中1例攻击性行为 加组无明显副作用

续表1 加巴喷丁及普瑞巴林治疗慢性瘙痒研究

诊断	研究设计	样本数量	干预方式	研究周期	结果(瘙痒评分)	不良反应
烧伤后瘙痒 ^[39]	RCT	80	普瑞巴林每次75 mg,每日2~3次	4周	轻度瘙痒联合组(n=20)和普瑞巴林的瘙痒接近完全缓解,疗效相当(接近95%)。重度瘙痒:联合组和普瑞巴林VAS评分降幅相似(78.90%),抗组胺组和安慰剂组的疗效分别为23.90%和9.20%	联合组9例嗜睡,普瑞巴林未发现药物副作用
烧伤后瘙痒 ^[40]	OLT	58	加巴喷丁每次300 mg,每日2次	4周	VAS评分加巴喷丁、西替利嗪组、安慰剂组分别为(0.60±0.30)分、(2.80±1.20)分、(5.70±1.90)分,3组治疗前评分相近	5例轻度嗜睡、头晕等,1周后好转或消失
烧伤后瘙痒 ^[41]	RC	136	加巴喷丁按年龄分段给药	不详	加巴喷丁的个体91.4%对瘙痒有足够的反应,加巴喷丁联合治疗的个体100%对瘙痒有足够的反应	单用加巴喷丁2例多动症,1例镇静。两药联合组1例恶心、呕吐、头痛,1例镇静
白细胞介素2相关瘙痒 ^[42]	RR	17	加巴喷丁每日300~3600 mg	不详	CTCAE瘙痒评分量表平均分显著降低,从治疗前的2.41分降至治疗后的0.65分(P<0.005)	无药品不良反应相关报告
西妥昔单抗相关瘙痒 ^[43]	CR	1	普瑞巴林每次75~100 mg,每日2次	不详	NRS瘙痒评分从9~10分降到3分以下	无
老年性瘙痒 ^[44]	OLT	60	加巴喷丁每次0.2 g,每日3次联合伊巴斯汀每日10 mg	2周	治疗组(n=20)的总有效率明显高于对照组(60%比26.7%)	8例轻度至中度头晕、嗜睡、乏力,继续用药后逐渐减轻或消失
老年性瘙痒 ^[50]	OLT	200	加巴喷丁每日300 mg	2周	治疗组(n=100)的总有效率明显高于对照组(97%比49%)	无
不明原因瘙痒 ^[51]	CS	2	加巴喷丁每日300~1800 mg	不详	2例均在第1个月内瘙痒完全控制,并维持超过9个月无症状	无

注:RC为回顾性队列研究,OLT为开放标签试验,CR为病例报告,CS为案例系列,RR为回顾性分析,RCT为随机对照试验;加巴喷丁,普瑞巴林;POS-S为肾脏患者姑息治疗结果评分量表,HAS为每1 h搔抓活动,DLQI为皮肤科生活质量指数,CTCAE为不良事件通用术语标准,NRS为数字量表评分。

嗜睡,推测与加巴喷丁的亲脂性及易进入神经系统有关^[52]。对大量原始资料统计发现,头晕、嗜睡在肾功能受损的患者中更显著,分析可能与加巴喷丁完全由肾脏排出^[53],以及在血液透析性瘙痒中均采用透析后服用加巴喷丁,导致药物在机体的清除时间延长有关,但一般均为轻中等程度。少数患者因不能耐受而停药^[11-13]。所有报道的血液透析性瘙痒患者均未见血清肌酐升高或肝功能损伤,这可能与对该人群的治疗剂量普遍较小有关;其次,常见不良反应有恶心/胃部不适、镇静、疲倦;少见不良反应包括头痛、眩晕、腹泻、呕吐、心悸等。详见图1。

3.2 普瑞巴林

普瑞巴林的副作用相对较少,较常见的是头晕、嗜睡,以及便秘、视力模糊、困倦、镇静等,极少数患者因不良反应需停止用药^[18,20,45]。研究指出,年龄小于50岁,合并有糖尿病或/和高血压的血液透析性瘙痒患者使用普瑞巴林不良反应发生风险更高,甚至有普瑞巴林诱发心力衰竭的案例系列^[54],具体原因尚不清楚。详见图2。美国食品和药物管理局(FDA)警示,对于纽约心脏病协会分级Ⅲ级或Ⅳ级的充血性心力衰竭患者需谨慎使用普瑞巴林。因此,建议临床使用加巴喷丁和普瑞巴林时从低剂量开始逐步加量,在心力衰竭及肾功能不全的患者谨慎使用,尤其在肾功能受损人群中,应根据血清肌酐水平调整剂量。

4 小结

慢性瘙痒是难治性皮肤病,严重影响患者的睡眠,

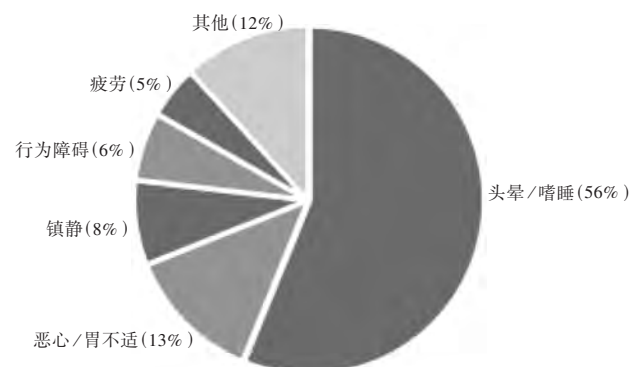


图1 加巴喷丁不良反应统计

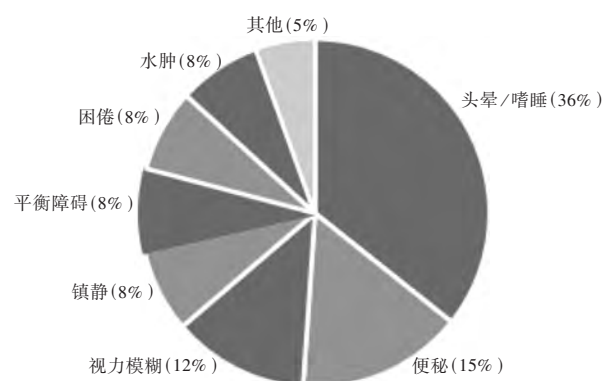


图2 普瑞巴林不良反应统计

常致抑郁及焦虑等,该类不良情绪的产生反过来会加重瘙痒,形成恶性循环。加巴喷丁及普瑞巴林为新型抗癫痫药物,可抑制神经兴奋性,同时可改善患者抑郁情绪及睡眠模式,为慢性瘙痒提供了新的有效治疗方案选

择^[48,55]。该类药物除了对既往已明确提出的对肾性瘙痒及神经病理性瘙痒有确切疗效外,对烧伤后瘙痒疗效亦十分显著。部分类型慢性瘙痒由于临床较少见,原始资料纳入样本量偏小,疗效尚存争议。两药的不良反应普遍可耐受,但由于当前研究的使用剂量均较小,缺乏大剂量使用的安全性及有效性的研究,且缺乏长时间随访。目前研究认为,加巴喷丁至少需要4周才能达到较稳定的疗效,因此未来的研究需更长时间的随访去证明。此外,进一步了解不同类型慢性瘙痒的病理机制及加巴喷丁和普瑞巴林的具体作用机制,对于更好地应用该类药物治疗慢性瘙痒具有十分重要的意义。

参考文献:

- [1] 谢志强. 慢性瘙痒发生机制研究进展[J]. 中国医学文摘皮肤科, 2015, 32(6): 579 – 585.
- [2] ELKE WEISSHAAR, JACEK C, SZEPIETOWSKI, et al. European guideline on chronic pruritis[J]. Acta Derm Venereol, 2012, 92(5): 563 – 581.
- [3] 陈国梁, 赵霞娟, 赵雪兰, 等. 老年性皮肤瘙痒症患者焦虑抑郁情绪调查研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(8): 39 – 41.
- [4] 李峥峻, 杨定平. 高通量血液透析联合加巴喷丁治疗终末期肾病并发皮肤瘙痒症的临床疗效研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(4): 449 – 451.
- [5] 陈永升, 李 勋, 普瑞巴林的合成研究进展[J]. 有机化学, 2011, 31(10): 1582 – 1594.
- [6] 仰伽仪, 赵敬军. 加巴喷丁在皮肤病治疗中的应用[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(12): 730 – 732.
- [7] GAJRAJ MD. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management[J]. Anesthesia and Analgesia, 2007, 105(6): 1805 – 1815.
- [8] SOLAK Y, BIYIK Z, ATALAY H, et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: A prospective, crossover study[J]. Nephrology, 2012, 17(8): 710 – 717.
- [9] PISONI RL, WIKSTRÖM B, ELDER SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(12): 3495 – 3505.
- [10] MANENTI L, VAGLIO A. Gabapentin as a therapeutic option in uremic pruritus[J]. Kidney Int, 2008, 73(4): 512 – 513.
- [11] RAZEGHI E, ESKANDARI D, GANJI MR, et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients[J]. Renal Failure, 2009, 31(2): 85 – 90.
- [12] CHEIKH HASSAN HI, BRENNAN F, COLLETT G, et al. Efficacy and safety of gabapentin for uremic pruritus and restless legs syndrome in conservatively managed patients with chronic kidney disease[J]. Journal of pain and symptom management, 2015, 49(4): 782 – 789.
- [13] 李 华, 吴 扬, 位红兰, 等. 加巴喷丁治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒的疗效和安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(7): 541 – 544.
- [14] NOFAL E, FARAG F, NOFAL A, et al. Gabapentin: A promising therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients: A randomized – controlled trial and review of literature[J]. J Dermatolog Treat, 2016, 27(6): 1 – 5.
- [15] AMIRKHANLOU S, RASHEDI A, TAHERIAN J, et al. Comparison of Gabapentin and Ketotifen in Treatment of Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(1): 22 – 26.
- [16] ROSSI GM, CORRADINI M, BLANCO V, et al. Randomized trial of two after – dialysis gabapentin regimens for severe uremic pruritus in hemodialysis patients[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(8): 1341 – 1346.
- [17] SHAVIT L, GRENADER T, LIFSCHITZ M. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus[J]. J Pain Symptom Manage, 2013, 45(4): 776 – 781.
- [18] YUE J, JIAO S, XIAO Y, et al. Comparison of pregabalin with ondansetron in treatment of uraemic pruritus in dialysis patients: a prospective, randomized, double – blind study[J]. International Urology and Nephrology, 2015, 47(1): 161 – 167.
- [19] KHAN TM, WU DB, GOH BH, et al. An Observational Longitudinal Study Investigating the Effectiveness of 75 mg Pregabalin Post – Hemodialysis among Uremic Pruritus Patients[J]. Scientific Reports, 2016, 6(8): 36555.
- [20] FOROUTAN N, ETMINAN A, NIKVARZ N. Comparison of pregabalin with doxepin in the management of uremic pruritus: a randomized single blind clinical trial[J]. Hemodial Int, 2017, 21: 63 – 71.
- [21] WARD RE, VEERULA VL, EZRA N, et al. Multilevel symmetric neuropathic pruritus (MSNP) presenting as recalcitrant “generalized” pruritus[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(4): 774 – 781.
- [22] RONGIOLETTI F. Pruritus as presenting sign of cervical rib[J]. Lancet, 1992, 339(8784): 55.
- [23] KAVAKA. Can a spinal cord tumor cause brachioradial pruritus? [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(3): 437 – 440.
- [24] THORNSBERRY LA, ENGLISH JC 3rd. Scalp Dysesthesia Related to Cervical Spine Disease[J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(2): 200 – 203.
- [25] SKELTON F. Brachioradial Pruritus as a Harbinger of Syringomyelia in Chronic Spinal Cord Injury: A Case Report[J]. PM R, 2017, 9(3): 311 – 313.
- [26] YILMAZ S, CEYHAN AM, BAYSAL AKKAYA V. Brachioradial pruritus successfully treated with gabapentin[J]. J Dermatol,

- 2010,37(7):662 – 665.
- [27] KANITAKIS J. Brachioradial pruritus report of a new case responding to gabapentin[J]. Eur J Dermatol, 2006, 16(3): 311 – 312.
- [28] WINHOVEN SM, COULSON IH, BOTTOMLEY WW. Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin[J]. Br J Dermatol, 2004, 150(4): 786 – 787.
- [29] BUELLER HA, BERNHARD JD, DUBROFF LM. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1999, 13(3): 227 – 228.
- [30] ATİŞ G, BİLİR KAYA B. Pregabalin treatment of three cases with brachioradial pruritus[J]. Dermatol Ther, 2017, 30(2): 1482 – 1489.
- [31] VESTITA M, CERBONE L. Brachioradial pruritus in a 47 – year – old woman treated with pregabalin[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2016, 151(6): 727 – 728.
- [32] MACIEL AA, CUNHA PR, LARAIA IO. Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica[J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(4): 570 – 575.
- [33] UYSAL TAN F, KOC RS, ERKEK OZTURK DURMAZ E. Gabapentin treatment in notalgia paresthetica: a preliminary report[J]. Int J Dermatol, 2020, 59(4): 125 – 127.
- [34] KINOSHITA – ISE M. Diagnostic and therapeutic approach to scalp dysesthesia: A case series and published work review[J]. J Dermatol, 2019, 46(6): 526 – 530.
- [35] UKAI K. Possible effectiveness of low – dose pregabalin in a patient suffering from Lewy body disease and chronic pruritus[J]. Psychogeriatrics, 2017, 17(5): 324 – 326.
- [36] Goutos I. Neuropathic mechanisms in the pathophysiology of burns pruritus: redefining directions for therapy and research[J]. Journal of burn care research official publication of the American Burn Association, 2013, 34(1): 82 – 93.
- [37] MENOCHAN JE. Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study [J]. Burns, 2004, 30(8): 851 – 853.
- [38] AHUJA RB, GUPTA R, GUPTA G. A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post – burn pruritus[J]. Burns, 2011, 37(2): 203 – 207.
- [39] AHUJA RB, GUPTA GK. A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post – burn pruritus[J]. Burns, 2013, 39(1): 24 – 29.
- [40] 李 峥, 张 兵, 李 巍, 等. 加巴喷丁治疗深Ⅱ度烧伤后瘢痕瘙痒的临床效果[J]. 中华烧伤杂志, 2015, 31(3): 24 – 29.
- [41] KAUL I, AMIN A, ROSENBERG M, et al. Use of gabapentin and pregabalin for pruritus and neuropathic pain associated with major burn injury: A retrospective chart review[J]. Burns, 2018, 44(2): 414 – 422.
- [42] BERGASA NV, MCGEE M, GINSBURG IH, et al. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double – blind, randomized, placebo – controlled trial[J]. Hepatology, 2006, 44(5): 1317 – 1323.
- [43] DE LA FUENTE – FERNÁNDEZ R. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease[J]. Science, 2001, 293(5532): 1164 – 1166.
- [44] HUESMANN M, HUESMANN T, OSADA N, et al. Cholestatic pruritus: a retrospective analysis on clinical characteristics and treatment response[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2013, 11(2): 158 – 168.
- [45] GENCOGLAN G, INANIR I, GUNDUZ K, et al. Therapeutic hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin[J]. Dermatologic Therapy, 2010, 23(2): 194 – 198.
- [46] MAZZA M, GUERRIERO G, MARANO G, et al. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013, 38(1): 16 – 18.
- [47] LEE SH, BAIG M, RUSCIANO V, et al. Novel Management of Pruritus in Patients Treated With IL – 2 for Metastatic Renal Cell Carcinoma and Malignant Melanoma[J]. J Immunother, 2010, 33(9): 1010 – 1013.
- [48] PORZIO G, AIELLI F, VERNA L, et al. Efficacy of Pregabalin in the Management of Cetuximab – Related Itch[J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 32(5): 397 – 398.
- [49] 蒋亚辉. 依巴斯汀联合加巴喷丁治疗老年性瘙痒症的效果观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(32): 142 – 144.
- [50] 姚颖嘉, 高春芳, 黄 华, 等. 加巴喷丁治疗老年顽固性皮肤瘙痒的临床研究[J]. 世界临床药物, 2016, 37(3): 190 – 193.
- [51] YESUDIAN PD. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin[J]. Arch Dermatol, 2005, 141(12): 1507 – 1509.
- [52] CALANDRE EP, RICO – VILLADEMOROS F. Alphas delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16(11): 1263 – 1277.
- [53] KHAN TM, ALHAFEZ AA, SYED SULAIMAN SA. Safety of pregabalin among hemodialysis patients suffering from uremic pruritus[J]. Saudi Pharm J, 2015, 23(6): 614 – 620.
- [54] ROTH T, VAN SEVENTER R. The effect of pregabalin on pain – related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(10): 2411 – 2419.
- [55] 王雯瑾, 陈文慧, 姚 颖. 加巴喷丁治疗尿毒症患者皮肤瘙痒及改善睡眠质量的 Meta 评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 954 – 956.

(收稿日期: 2020 – 02 – 23)