

纤维肌痛综合征临床药物治疗研究进展

张哲浩

(北京市监狱管理局清河分局医院 药械科, 北京 100032)

【摘要】 纤维肌痛综合征是风湿科及心理科等科室的常见疾病, 主要症状为慢性广泛性疼痛, 并伴有抑郁、疲劳等全身症状, 但其发病机制尚不明确, 目前仅有普瑞巴林、度洛西汀和米那普仑被美国、日本等国家批准用于纤维肌痛综合征的治疗, 然而临床上单药治疗纤维肌痛并不能有效改善患者所有的症状, 因此纤维肌痛的药物联合治疗得到越来越多的关注。本研究根据近几年国内外发表各类药物联合治疗纤维肌痛的临床研究进行分类综述, 为临床纤维肌痛的治疗提供参考。

【关键词】 纤维肌痛; 药物联合治疗; 普瑞巴林

【中图分类号】 R749.24

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0026-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.007

Advances in clinical drug therapy of fibromyalgia syndrome

ZHANG Zhe-hao

(Drug and Equipment Section, Beijing Municipal Bureau of Prisons Qinghe Branch Hospital, Beijing 100032, China)

【Abstract】 Fibromyalgia syndrome is a common disease in departments such as rheumatology and psychology. The main symptoms are chronic widespread pain and systemic symptoms such as depression and fatigue, and the pathogenesis is not yet clear. Pregabalin, duloxetine, and milnacipran have been approved for the treatment of fibromyalgia syndrome in the United States, Japan. However, clinically monotherapy for fibromyalgia does not effectively improve all patients' symptoms, and combination pharmacotherapy for the fibromyalgia treatment is getting more and more attention. According to the clinical studies of drug combination in the treatment for fibromyalgia in recent years, this article summarizes the classification of combination pharmacotherapy plan and provides references for the treatment of fibromyalgia syndrome.

【Key words】 fibromyalgia syndrome; drug combination therapy; pregabalin

纤维肌痛综合征 (fibromyalgia syndrome, FMS) 是一种以多个压力点的慢性广泛性疼痛、关节僵硬和全身症状 (如抑郁、疲劳、认知障碍和失眠) 为特点的临床综合征, 其病因和机制目前仍未完全清楚^[1-3]。一项对全球不同地区的 FMS 流行病学回顾性研究显示: 全球 FMS 平均患病率为 2.7%, 其中女性平均患病率为 4.2%, 男性为 1.4%^[4]。国内曾有学者粗略统计, 在风湿科中纤维肌痛综合征占门诊总病例数的 4.15%^[5]。目前有多种药物用于纤维肌痛的治疗, 包括抗抑郁药、抗惊厥药和非甾体

抗炎药等, 其中普瑞巴林、度洛西汀和米那普仑已经被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗纤维肌痛, 但是由于纤维肌痛表现为多种症状, 大多数药物只能改善其中一到两种症状, 还没有药物可以有效控制所有症状^[6-7], 一些患者需要通过联合治疗来获得更好的临床效果^[8], 因此不同机制药物的联合治疗得到了越来越多的关注^[9]。本研究对纤维肌痛联合用药的临床应用研究进展进行了综述, 探讨纤维肌痛治疗的新思路, 为临床治疗提供参考。

【收稿日期】 2018-01-12

【作者简介】 张哲浩, 男, 药师; 研究方向: 医院药学、临床合理用药; Tel:18811661545; E-mail:zzh725@126.com

1 抗惊厥药与抗抑郁药

常用的抗惊厥药物普瑞巴林 (pregabalin) 是美国 FDA 最早批准治疗纤维肌痛的药物。普瑞巴林是一种 γ -氨基丁酸 (GABA) 结构类似物, 生化研究发现普瑞巴林和其类似物加巴喷丁 (gabapentin) 的主要结合位点是 $\alpha_2\text{-}\delta$ 。 $\alpha_2\text{-}\delta$ 是与电压门控钙离子通道有关的调节蛋白, 普瑞巴林与 $\alpha_2\text{-}\delta$ 结合后可以减少神经末梢钙离子内流, 从而减少谷氨酸、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 和 P 物质等兴奋性神经递质的释放, 在动物模型中有镇痛、抗焦虑和抗惊厥作用。也有报道称其可以减少脊髓和神经中神经递质的释放, 从而对纤维肌痛患者有益^[10]。

近期一篇纳入了 11 项使用普瑞巴林单药或联合药物治疗纤维肌痛随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的 meta 分析认为^[11], 不同种族和临床特征的患者在服用普瑞巴林 1~2 d 后可以明显改善疼痛和睡眠质量, 并且有多达一半的患者认为其症状得到很大的改善, 认为普瑞巴林与其他药物联合治疗可以作为治疗方案之一。Ohta 等^[12]对 498 例日本纤维肌痛患者进行为期 16 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究, 普瑞巴林治疗组以 $150\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 作为起始剂量, 逐步加量至 $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $450\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。研究结束时, 普瑞巴林组平均疼痛评分明显减少 ($P=0.0046$), 并且明显改善患者的睡眠, 然而患者的情绪控制、焦虑、身体机能等方面虽有一定的改善的, 但组间差异无统计学意义。因此众多研究利用抗抑郁药改善患者情绪、焦虑的症状, 与普瑞巴林联合治疗纤维肌痛。

1.1 普瑞巴林与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs) 对突触前膜的 5-羟色胺 (5-HT) 载体再摄取进行选择性地抑制, 使突触间隙 5-HT 水平升高, 从而达到治疗目的。氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰和曲舍林为目前临床上常用药物。

临床上常选用阿米替林来联合治疗纤维肌痛, 然而各个研究的结果并不一致, Ramzy^[13]的一项为期 24 周的 RCT 表明, 使用普瑞巴林分别与阿米替林、文拉法辛和帕罗西汀联合治疗纤维肌痛综合征, 帕罗西汀组的躯体症状量表-8 (somatic symptoms scale-8, SSS-8) 在第 18 周以后较另外两组有明显

改善, 并且患者生活满意度、睡眠质量、疲劳、抑郁量表评分较另外两组也均有明显提高; 但是其镇痛作用弱于另外两组。该研究的结果提示 SSRIs 类药物帕罗西汀在与普瑞巴林联合使用后对纤维肌痛的效果优于阿米替林和文拉法辛, 并且耐受性较好。

1.2 普瑞巴林与 5-羟色胺受体拮抗剂和再摄取抑制剂类药物

Calandre^[14]的一项将 5-羟色胺受体拮抗剂和再摄取抑制剂类抗抑郁药 (serotonin antagonist and reuptake inhibitors, SARIs) 曲唑酮与普瑞巴林联合治疗纤维肌痛的研究中, 在前 12 周患者只接受曲唑酮治疗, 纤维肌痛影响问卷 (fibromyalgia impact questionnaire, FIQ) 持续改善, 患者睡眠质量有显著改善, 但简易疼痛量表 (brief pain inventory, BPI) 和医院焦虑及抑郁量表 (hospital anxiety and depression scale, HADS) 评分改善并不明显。在第 13 周加入普瑞巴林, 其睡眠质量较前变化不大, 但患者的疼痛和焦虑有显著的改善, 有效率较曲唑酮单药治疗有明显的提高, 不过目前曲唑酮用于纤维肌痛的研究较少, 其有效性需要更多的临床研究来论证。

1.3 普瑞巴林与 5-HT 和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂类药物

度洛西汀和文拉法辛为强效、高度特异性 5-HT 和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂 (selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs), 通过抑制中枢神经系统疼痛下行通路而发挥镇痛作用, 临床上用于治疗各种抑郁症、广泛性焦虑等, 其中度洛西汀也被美国 FDA 批准治疗纤维肌痛。

Gilon^[15]的一项 RCT 研究比较了普瑞巴林 + 度洛西汀联合治疗与单药治疗及安慰剂对照组在有效性和耐受性上的差别。以每日疼痛评分为主要观察指标, 各组在最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD) 的平均疼痛评分为安慰剂组 = (5.1 ± 0.3) 分; 普瑞巴林组 = (5.0 ± 0.3) 分; 度洛西汀组 = (4.1 ± 0.3) 分; 联合治疗组 = (3.7 ± 0.3) 分, 联合治疗组的疼痛评分明显低于安慰剂组和普瑞巴林组 ($P<0.001$)。次要结果显示, 在疼痛变化百分比方面, 联合用药 $27.5\% \pm 6.0\%$ 比普瑞巴林 ($1.4\% \pm 5.6\%$, $P=0.01$) 和安慰剂 ($-7.1\% \pm 5.5\%$, $P=0.003$) 的镇痛作用更为显著。在简易 Mc Gill

疼痛问卷评分、智商总量表 (full-scale intelligence quotient, FIQ) 评分上, 联合治疗明显高于其他治疗组 ($P<0.05$), 睡眠质量联合用药组明显好于安慰剂组和度洛西汀组 ($P<0.05$), 贝克焦虑问卷评分各治疗组间差异无统计学意义。在 BPI 干预评分中, 疼痛对一般活动、情绪、正常工作和社交关系等日常生活影响的方面, 联合用药组和度洛西汀组均显著低于普瑞巴林和安慰剂组 ($P<0.05$), 关于疼痛对于生活乐趣的影响, 联合用药和度洛西汀低于安慰剂组 ($P<0.05$)。最后, 虽然联合用药发生嗜睡的频率更高 (与度洛西汀单独用药相比), 但嗜睡在普瑞巴林和度洛西汀均常见, 经安全性评估试验证实, 与单独用药相比, 联合用药仍处于可耐受范围, 并且联合用药在低剂量下产生的叠加镇痛效果更为显著。

许桂煌等^[16]的一项对照研究中, 将患者随机分为3组, 分别给予普瑞巴林、文拉法辛、普瑞巴林+文拉法辛, 共12周。采用FIQ评估患者的纤维肌痛症状, 采用症状自评量表 (symptom checklist, SCL-90) 评估患者治疗前后的心理障碍情况 (包含躯体化、强迫、人际关系、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执和神经病性9个项目), 采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 评估患者治疗前后的疼痛水平。在经过12周的治疗后, 普瑞巴林联合文拉法辛用药组患者的VAS评分明显低于普瑞巴林组 ($P<0.05$) 和文拉法辛组 ($P<0.01$), FIQ评分较另外两组有明显提高 ($P<0.01$), 虽然联合用药组在SCL-90评分多项指标得分均好于普瑞巴林组和文拉法辛组, 但评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3组不良反应差异无统计学意义 ($P>0.05$)。陈燕琼等^[17-19]3项研究通过普瑞巴林联合文拉法辛组患者对照普瑞巴林单药治疗组, 得出相似的结论, 即联合治疗组在VAS评分、压痛点数量等指标上较单药治疗有明显的改善。

2 非甾体抗炎药的联合用药

非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一类具有解热镇痛, 而且大多数还有抗炎、抗风湿作用的药物。尽管有证据显示NSAIDs可以在与三环类抗抑郁药和抗惊厥药物合用时产生协同作用^[20], 并且临床上也用来控制

纤维肌痛, 但是欧洲风湿病防治联合会 (European Union for the Prevention of Rheumatism, EULAR) 认为NSAIDs对于纤维肌痛的作用较弱^[21]。

2.1 普瑞巴林与非甾体抗炎药

柯雪茹^[22]的一项共45人完成的研究显示, 普瑞巴林组和塞来昔布组治疗后的VAS评分、疼痛点个数较治疗前有改善, 但差异无统计学意义; 联合治疗组的VAS评分、疼痛点个数与治疗前和单药组相比有统计学差异 ($P<0.05$)。

2.2 曲马多与非甾体抗炎药

Ghini^[23]的一项研究采用乙酰氨基酚325 mg和曲马多37.5 mg联合治疗纤维肌痛。治疗前后的VAS评分分别为 (8.1±1.5) 分和 (5.5±2.4) 分 ($P<0.001$), 诱发疼痛评分分别为 (2.7±0.8) 分和 (2.0±0.7) 分 ($P<0.001$), 并且患者均无强烈的压痛或肌肉痛, 均无严重的不良反应报告。但是这项试验仅观察了对乙酰氨基酚联合曲马多对纤维肌痛的治疗效果, 并未设置对照组, 这两种药物的联合治疗还需更多的研究来证实。

2.3 泛昔洛韦与非甾体抗炎药

Pridgen^[24]的一项为期16周的研究中, 使用泛昔洛韦联合塞来昔布治疗可能由于病毒感染和压力而出现的纤维肌痛。治疗前后24 h疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS) 没有明显的差异, 而FIQ评分有明显改善的 ($P<0.001$)。在使用24 h NRS评分中, 治疗后改善30%的患者占比与对照组相比没有统计学差别; 改善50%的患者占比明显高于对照组 ($P<0.05$)。对于纤维肌痛引起的疲劳问题, 该研究使用了PROMIS疲劳量表, 在16周时较治疗前有明显的改善 ($P=0.001$), 并且该研究报告表明泛昔洛韦联合塞来昔布联合用药的不良反应发生率低于安慰剂组。目前这种可能的病因还未得到确认, 且未与普瑞巴林等已经批准治疗纤维肌痛的药物进行对照试验, 泛昔洛韦联合塞来昔布的治疗方案仍需进一步的研究。

3 硫辛酸与普瑞巴林

硫辛酸为B族维生素, 是丙酮酸脱氢酶系和 α -酮戊二酸脱氢酶系的辅酶, 可以降低神经组织的脂质氧化, 抑制蛋白质糖基化作用, 抑制醛糖还原酶^[25]。临床上目前主要用于治疗糖尿病多发性周围神经病变。研究认为硫辛酸可以通过抑制T型

钙离子通道而减少疼痛的敏感性^[26], Gilron^[27]认为该机制与普瑞巴林抑制 N 型钙离子通道的机制不同, 表明这两种药物在治疗纤维肌痛可能有潜在的协同作用, 该研究小组计划开展普瑞巴林联合硫辛酸治疗纤维肌痛的 RCT 试验, 以验证此联合治疗方案对纤维肌痛的疗效。

4 小结

纤维肌痛综合征是一种全身性广泛性疼痛, 并且伴有情绪障碍、睡眠障碍或疲劳、晨僵等症状, 根据已有的证据显示, 普瑞巴林、度洛西汀和米那普仑是首选的治疗药物^[28], 但目前没有可以有效控制所有 FMS 症状的药物供临床选择, 因此需要利用不同药理作用, 针对纤维肌痛多个症状进行药物联合治疗。根据近期发表的临床研究, 普瑞巴林与 SSRIs、SNRIs 类药物联合治疗较单药治疗在有效性上有明显的优势, 能有效缓解疼痛, 显著改善伴随症状, 如睡眠障碍、疲倦等, 同时具有良好的耐受性。非甾体抗炎药与曲马多、泛昔洛韦等药物的联合治疗在有效性上优于安慰剂组, 但没有对照组进行对比研究。然而这些研究仅基于一项或两项临床试验, 并且存在样本量小、周期短等问题。由于缺乏更多的数据支持, 本研究无法进行深入的对比研究, 不能对所有药物组合治疗方案得出确切的结论。

药物治疗不是治疗纤维肌痛综合征的唯一方式, 目前还有报道称针灸、运动、心理治疗等方法也对纤维肌痛有确切疗效^[21,29], 提示药物联合非药物治疗的多模式治疗方式, 可能会取得更好的疗效。因此, 针对纤维肌痛综合征如何进行个体化、综合性的治疗, 今后有必要进行更多大规模的试验来探索和验证。

【参考文献】

- [1] Clauw D J. Fibromyalgia: a clinical review[J]. JAMA, 2014, 311(15):1547.
- [2] Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Pain Res Treat, 2012, 2012(6):426130.
- [3] Wu Y L, Huang C J, Fang S C, et al. Cognitive impairment in fibromyalgia: a meta-analysis of case-control studies[J]. Psychosom Med, 2018, 3(9). doi: 10.1097/PSY.0000000000000575. [Epub ahead of print].
- [4] Queiroz L P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep, 2013;17(8):1-6.
- [5] 李永伟, 王宏智. 纤维肌痛综合征 54 例治疗观察[J]. 浙江预防医学, 2002, 14(6):76-77.
- [6] Carta M, Ruggiero V, Sancassiani F, et al. The use of antidepressants in the long-term treatment should not improve the impact of fibromyalgia on quality of life [J]. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2013, 9(1):120-124.
- [7] Giacomelli C, Semissi F, Sarzi-Puttini P, et al. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature [J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31 (Suppl.6) :S153-S157.
- [8] Bill H, McCarberg. Clinical overview of fibromyalgia[J]. Am J Ther, 2012, 19(5):357-368.
- [9] Thorpe J, Shum B, Moore R A, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 19(2):CD010585.
- [10] Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Pain Res Treat, 2012, 2012(6):426130.
- [11] Arnold L, Choy E, Clauw D J, et al. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 16(4):1-13.
- [12] Ohta H, Oka H, Usui C, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(5):1-10.
- [13] Ramzy E A. Comparative Efficacy of Newer Antidepressants in Combination with Pregabalin for Fibromyalgia Syndrome: A Controlled, Randomized Study[J]. Pain Pract, 2017, 17(1):32.
- [14] Calandre E P, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, et al. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2011, 12(1):95.
- [15] Gilron I, Chaparro L E, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial[J]. Pain, 2016, 157(7):1532.
- [16] 许桂煌, 郭素梅, 李冠. 文拉法辛联合普瑞巴林改善纤维肌痛综合征患者疼痛和心理障碍的临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12):1516-1519.
- [17] 刘庆涛. 文拉法辛联合普瑞巴林治疗纤维肌痛综合征的临床效果 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(22): 124-126.
- [18] 李冠. 普瑞巴林联合文拉法辛治疗纤维肌痛综合征疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(5): 426-428.
- [19] 陈燕琼, 李冠, 郭素梅. 普瑞巴林联合文拉法辛治疗纤维肌痛综合征的临床效果观察 [J]. 社区医学杂志, 2014, 12(21): 44-46.
- [20] Goldenberg D L, Felson D T, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia[J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(11):1371.

- [21] Macfarlane G J, Kronisch C, Dean L E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2):318.
- [22] 柯雪茹, 雷波, 曹兴华, 等. 普瑞巴林、塞来昔布以及两者联合治疗纤维肌痛综合征的临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(4):212-215.
- [23] Ghini M, Carpenito G, Mascia M T. Effects of a paracetamol and tramadol fixed-dose combination on pain, asthenia, cognitive disorders and sleep quality in fibromyalgia[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2):152.
- [24] Pridgen W L, Duffy C, Gendreau J F, et al. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia[J]. *J Pain Res*, 2017, 10(2):451-460.
- [25] Park S, Karunakaran U, Jeoung N H, et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(32):3636-3645.
- [26] Lee W Y, Orestes P, Latham J, et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(30):9500-9509.
- [27] Gilron I, Tu D, Holden R, et al. Combination analgesic development for enhanced clinical efficacy (CADENCE trial): study protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of an alpha-lipoic acid - pregabalin combination for the treatment of fibromyalgia pain[J]. *JMIR Res Protoc*, 2017, 6(8):e154.
- [28] Calandre E P, Ricovillademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(9):1347.
- [29] Sosa-Reina M D, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, et al. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(4):1-14.

首届临床药物治疗大会将于 2018 年 7 月在京召开

首届临床药物治疗大会定于 2018 年 7 月 7—8 日在北京国际会议中心举办。大会以“共同追求适宜的药物治疗”为主题，以科学和开放的态度，创新会议形式，立体的话题设计，实用的学术内容，积极搭建多层次的学术平台。特别邀请院士、院长以及国内外知名的临床医学、药学专家莅临大会，为我们带来一场医药界新思想、新动态的学术盛宴。

会议诚邀全国临床一线医师、药师参会，就多个疾病的药物治疗进行学习交流，通过有效的学科交叉团队协作办会的方式，发挥学科差异在临床药物治疗中优势互补的作用，共同推进适宜的药物治疗，为健康中国贡献力量。本次会议采用网上注册、缴费方式。

注册技术咨询：郭老师（010）8929 2552-843

大会秘书组：王老师（010）6417 8704-300

大会网站：<http://cmj2018.medmeeting.org>

杂志官网：www.lcywzlzz.com

E-mail：zazhi@vip.sina.com



《临床药物治疗杂志》公众号