

西比灵合用妥泰预防偏头痛发作的临床研究

李作孝 李小刚 熊先骥 张泽兰(四川泸州 646000 泸州医学院附属医院神经内科)

摘要 目的:观察西比灵合用妥泰对偏头痛发作的预防作用。方法:将 126 例偏头痛患者随机分为西比灵合用妥泰组(42 例)、西比灵组(44 例)及心得安组(40 例),疗程 1 月,观察 3 月,观察上述三组治疗前后头痛指数和一月内头痛总天数的变化。结果:西比灵合用妥泰组和西比灵组头痛指数及一月内头痛总天数皆较心得安组显著降低,而西比灵合用妥泰组较西比灵组明显降低。结论:西比灵合用妥泰对偏头痛发作具有更好的预防作用。
关键词 西比灵;妥泰;偏头痛;心得安

A Clinical Study of Sibelium Combining Topiramate in Prophylactic Treatment of Migraine

Li Zuoxiao, Li Xiaogan, Xiong Xianyi, et al (Department of Neurology, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effect of sibelium combining topiramate (TPM) in migraine prevention. **METHOD:** In this study, 126 patients with migraine was included and was divided into sibelium combining TPM group (42 cases), sibelium group (44 cases) and propranolol group (40 cases). All groups were treated for 1 month. The headache index and headache days in one month of all groups before and after treatment were observed. **RESULTS:** The headache index and headache days in one month of sibelium combining TPM group and sibelium group were significantly declined compared with those of propranolol group, and those of sibelium combining TPM group were significant declined compared with those of sibelium group. **CONCLUSION:** Sibelium combining TPM plays a better role in migraine prevention.
KEY WORDS Sibelium, Topiramate, Migraine, Propranolol

偏头痛的发病机理尚不清楚,目前认为是神经-血管功能障碍所致。主要诱发因素为脑血管平滑肌细胞内钙离子浓度增高,细胞钙超载,诱使血小板凝集并释放 5-HT,使颅内血管痉挛,继而颅内、外较大动脉反应性扩张而引起头痛等临床症状^[1]。西比灵是一种钙离子阻滞剂,能有效防治偏头痛发作^[2]。妥泰是一种带有磺胺基团的单糖衍生物,文献报道,妥泰不仅具有很好的抗病作用,而且具有预防偏头痛发作^[3-4]。关于西比灵合用妥泰预防偏头痛发作的研究,目前尚无报道。为此我们对西比灵合用妥泰预防偏头痛发作进行了临床观察,以探讨其有效性及安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

偏头痛患者 126 例,来源于我院神经科门诊。偏头痛诊
中国现代应用药理学杂志 2002 年 10 月第 19 卷第 5 期

断均符合 1988 年国际头痛分类及诊断标准^[5]。无高血压、直立性低血压、心律失常及严重的肝、肾、心、肺与消化道疾病史,无癫痫、中风或其他神经系统器质性疾病史,亦无精神病史;治疗前 1 月内未服用其他防治偏头痛的药物或激素,女性患者排除受孕且未用避孕药。将 126 例偏头痛患者按就诊顺序编号,编号为 1、4、7、10……者为西比灵合用妥泰组,编号为 2、5、8、11……者为西比灵组,编号为 3、6、9、12……者为心得安组。西比灵合用妥泰组:42 例,男 17 例,女 25 例,年龄 38.67±9.82 岁,病程 9.49±6.27 年,其中典型偏头痛 4 例,普通型 38 例;西比灵组:44 例,男 18 例,女 26 例,年龄 39.43±10.16 岁,病程 9.98±6.61 年,其中典型偏头痛 6 例,普通型 38 例;心得安组:40 例,男 16 例,女 24 例,年龄 37.99±9.76 岁,病程 10.07±6.25 年,典型偏头痛 5

例,普通型 35 例。上述各组临床资料之间无统计学差异。

1.2 治疗方法

西比灵合用妥泰组:西比灵+妥泰(均由西安杨森制药有限公司提供)。

西比灵:每晚口服 5 mg,共 1 月;

妥泰:25 mg/次,每日早晚各服用一次,共 1 月。

西比灵组:西比灵每晚口服 5 mg,共 1 月。

心得安组:心得安 60 mg/日,分三次服用,共 1 月。

1.3 指标观察

观察治疗前、治疗后 3 月西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组头痛指数、1 月内头痛总天数的变化以及肝肾功能和其它副作用。

1.4 评价标准

患者先经 1 月的观察期。进行神经系统检查,测定肝、肾功能及血压和心律,观察记录 1 月内头痛发作次数、发作持续时间和头痛严重程度,按 1 月内头痛持续的总天数和头痛指数(头痛天数与头痛强度的乘积)评价头痛情况,头痛强

表 1 西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组治疗后头痛指数减少值变化($\bar{x} \pm s$)

	治前 1 月	治后 3 月	治后减少值	F 值
西比灵合用妥泰组(N=42)	10.94±4.05	2.41±1.19	8.53±3.17*	
西比灵组(N=44)	9.92±3.97	4.17±2.24	5.75±2.61**	4.62
心得安组(N=40)	11.25±4.43	7.94±3.73	3.31±1.58	

分别与心得安组比较: * < 0.001, ** < 0.001; 与西比灵组比较: * < 0.001

表 2 西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组治疗后头痛总天数减少值比较($\bar{x} \pm s$)

	治前 1 月	治后 3 月	治后减少值	F 值
西比灵合用妥泰组(N=42)	4.92±1.87	1.16±0.78	3.76±1.52*	
西比灵组(N=44)	4.69±1.76	1.86±1.07	2.83±1.27**	4.49
心得安组(N=40)	4.86±1.69	3.56±1.53	1.30±0.95	

分别与心得安组比较: * < 0.001, ** < 0.001; 与西比灵组比较: * < 0.001

2.4 副作用

治疗后各组肝、肾功能及心率均无明显异常。西比灵合用妥泰组出现轻度嗜睡 2 例,头昏、体重减轻、疲劳各 1 例;西比灵组出现体重增加、轻度嗜睡、头昏各 1 例。心得安组出现心慌 2 例。

3 讨论

偏头痛发病的一个重要机制是血管舒缩功能障碍,颅内小动脉收缩,继而颅内、外较大动脉反应性扩张而引起头痛等临床症状。颅内、外血管舒缩功能障碍常与各种原因导致血管活性物质和神经递质的改变有关,这些缩血管化学物质包括儿茶酚胺、5-HT、前列腺素 E2a、血栓烷 A2 等,均涉及细胞外钙离子的内流,使血管平滑肌收缩而导致血管痉挛。

西比灵为 T 型钙通道阻滞剂,是钙通道阻滞剂中唯一能透过血脑屏障的药物,既能抑制细胞内钙从钙库释放,又能抑制异常的钙离子内流,从而缓解细胞内钙离子超载,具体作用包括^[6-7]: ①对血管的影响:西比灵可与电压依赖性通道上的高特异性位点结合,使通道构型改变,当膜去极化时,通道不易开放,从而阻止钙离子跨膜内流,防止血管平滑肌细胞钙离子超载,解除血管痉挛; ②对红细胞的影响:抑制钙离子进入红细胞,防止红细胞锯齿状过程的发生,降低血液

度共分 4 级:0 级为无头痛发作;1 级为轻度头痛,但不影响劳作;2 级为中度头痛,不能劳作;3 级为重度头痛,需卧床休息。

1.5 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 F 检验。

2 结果

2.1 西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组治疗前头痛指数及一月内头痛总天数比较

西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组治疗前头痛指数分别为 10.94±4.05、9.92±3.97、11.25±4.43,而一月内头痛总天数分别为 4.92±1.87、4.69±1.76、4.86±1.69 d。各组治疗前头痛指数及一月内头痛总天数比较无显著性差别。

2.2 西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组治后头痛指数减少值比较(见表 1)

2.3 西比灵合用妥泰组、西比灵组及心得安组治疗后一月头痛总天数减少值比较(见表 2)

粘稠度,维持红细胞变形能力,改善血管流通,增加脑组织的氧供给; ③对血小板的影响:抑制血小板内钙离子浓度的升高,使血小板聚集性及活性降低,5-HT 释放减少; ④对血管内皮细胞的影响:抑制血管内皮细胞钙离子超载,防治血管内皮细胞损伤。妥泰是一种带有磺胺基团的单糖衍生物,文献报道,妥泰可通过与 GABA 受体耦联的离子通道作用而增强 GABA 的作用,因此妥泰不仅具有很好的抗痫作用,而且具有预防偏头痛发作的作用^[3,4]。

本组资料结果显示,西比灵合用妥泰组和西比灵组头痛指数及一月内头痛总天数减少值皆显著高于心得安组,而西比灵合用妥泰组较西比灵组明显升高,说明西比灵合用妥泰对偏头痛发作具有更好的预防作用,可能与西比灵防止血管平滑肌细胞钙离子超载,解除血管痉挛,抑制血小板内钙离子浓度的升高,使血小板聚集性及活性降低,5-HT 释放减少等作用有关,也与妥泰通过和 GABA 受体耦联的离子通道作用而增强抑制性神经递质 GABA 的作用有关。我们观察发现,由于妥泰用量小,西比灵合用妥泰组无明显毒副反应,说明西比灵与妥泰合用是一种预防偏头痛发作的安全有效方法。

参考文献

- 1 匡培根.偏头痛的研究进展与展望.中国实用内科杂志,1993,12:707.
- 2 Ayajiki K, Okamura T, Toda N. Flunarizine, an anti-migraine agent, impairs nitroxidergic nerve function in cerebral arteries. Eur J Pharmacol, 1997, 329:49.
- 3 Pascual J. New prospects in the treatment of migraine. Neurology, 1999, 14 (Suppl 6) : 26.
- 4 Potter DL, Hart DE, Calder CS, *et al*. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Study to Determine the Efficacy of Topiramate in the Prophylactic Treatment of Migraine. Neurology, 2000, 54(Suppl 3) : A15.
- 5 Daroff RB. New headache classification. Neurology, 1988, 38: 1138.
- 6 陈修,陈维洲,曾贵云,主编.心血管药理学.第二版.人民卫生出版(1997111),502.
- 7 White HS, Brown SD, Skeen GA, *et al*. The investigational anti-convulsant topiramate potentiates GABA-evoked currents in mouse cortical neurons. Epilepsia, 1995, 36(Suppl 4) :38.

收稿日期:2001 - 05 - 31