

## 丛集性头痛发作前驱期口服佐米曲普坦的疗效和安全性

刘唯<sup>1,2</sup>, 陆佳洁<sup>1</sup>, 郭效宁<sup>1,3</sup>, 许春阳<sup>4</sup>, 严满云<sup>2</sup>, 张全全<sup>1</sup>, 倪健强<sup>1</sup>, 陆海锋<sup>1</sup>, 赵红如<sup>1\*</sup>

(1. 苏州大学附属第一医院神经内科, 江苏 苏州 215031; 2. 常熟市第二人民医院神经内科, 江苏 常熟 215501;  
3. 江阴市人民医院神经内科, 江苏 江阴 214499; 4. 昆山市中医院神经内科, 江苏 昆山 215399)

**摘要:目的** 探讨发作性丛集性头痛(eCH)患者前驱期口服佐米曲普坦的疗效和安全性。**方法** 对处于丛集期内且存在前驱期的23例eCH患者,收集基线头痛发作资料,并分别在3次连续头痛发作的前驱期15 min内予以佐米曲普坦口服治疗,比较基线及前驱期药物治疗后的头痛特征,评估前驱期口服佐米曲普坦治疗后的头痛严重程度和头痛持续时间。**结果** 23例eCH患者基线头痛视觉模拟评分(VAS)最严重程度评分(VASmax)中位数为9,3次前驱期药物治疗后VASmax中位数均为5,前驱期药物治疗后的VASmax均明显低于基线( $P<0.01$ )。基线头痛发作持续时间(75.7±38.1)min,3次前驱期药物治疗后头痛持续时间分别为(48.2±24.5)min、(45.7±21.8)min、(52.6±31.9)min,均明显短于基线期( $P<0.01$ )。3次前驱期服药30 min后头痛程度为轻度或无痛的比例分别为13/23(56%)、16/23(70%)、14/23(61%),3次治疗后头痛程度为轻度或无痛的比例差异无统计学意义。服用佐米曲普坦后不良反应的发生率为10.1%,包括头部昏沉感、颈部僵硬、瞌睡和轻度胸闷,程度均较轻。**结论** 前驱期口服佐米曲普坦可以显著缩短发作性丛集性头痛持续时间,降低头痛发作严重程度,在丛集期内疗效具有一致性,且安全性良好。

**关键词:** 发作性丛集性头痛;前驱期;佐米曲普坦;疗效;安全性

中图分类号:R747.2 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2023)03-0201-04

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2023.03.009

## Effectiveness and safety of oral zolmitriptan in the prodromal phase of cluster headache

LIU Wei<sup>1,2</sup>, LU Jiajie<sup>1</sup>, GUO Xiaoning<sup>1,3</sup>, XU Chunyang<sup>4</sup>, YAN Manyun<sup>2</sup>,  
ZHANG Quanquan<sup>1</sup>, NI Jianqiang<sup>1</sup>, LU Haifeng<sup>1</sup>, ZHAO Hongru<sup>1\*</sup>

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215031, China;  
2. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Changshu, Changshu, Jiangsu 215501;  
3. Department of Neurology, the People's Hospital of Jiangyin, Jiangyin 214499;  
4. Department of Neurology, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Kunshan, Kunshan 215399)

**Abstract: Objective** To explore the effectiveness and safety of oral zolmitriptan in the prodromal stage of patients with episodic cluster headache (eCH). **Methods** A total of 23 patients with definite prodromal stage during cluster period were selected. Their baseline headache attack data were collected, while zolmitriptan was orally administered within 15 min of the prodromal stage for consecutive three attacks. Their headache characteristics at baseline and after treatment were compared to evaluate the severity and duration of headache after oral zolmitriptan treatment in the prodromal phase. **Results**

The median of maximum visual analog scale score (VASmax) of the 23 eCH patients was 9, while the median of VASmax after three times of treatment in the prodromal phase were all 5. The VASmax after treatment in the prodromal phase was significantly lower than that of baseline ( $P<0.01$ ). The baseline headache duration was (75.7±38.1) min. After three times of treatment in the prodromal phase, the duration of headache was (48.2±24.5) min, (45.7±21.8) min and (52.6±31.9) min, respectively, which was significantly shorter than the baseline ( $P<0.01$ ). The proportion of mild pain or painless 30 min after treatment in the prodromal phase was 13/23 (56%), 16/23 (70%) and 14/23 (61%), respectively, and there was no statistical difference among three times of treatment. Furthermore, the incidence of adverse reactions after taking zolmitriptan was 10.1%, including light-headedness, neck stiffness, sleepiness and mild chest tightness. The de-

\* 通信作者, E-mail: tiantan11@163.com

gree of adverse reactions was mild. **Conclusions** Oral administration of zolmitriptan in the prodromal period can remarkably shorten the duration of cluster headache, and reduce the severity of headache, with a consistent effectiveness in the prodromal phase to some extent, and good safety.

**Key words:** episodic cluster headache; prodromal phase; zolmitriptan; effectiveness; safety

丛集性头痛(cluster headache, CH)是原发性三叉神经自主神经性头痛的一种,分为发作性丛集性头痛(episodic cluster headache, eCH)和慢性丛集性头痛(chronic cluster headache, cCH),其中eCH占CH的90%<sup>[1]</sup>。因头痛程度剧烈又被称为自杀性头痛,约20%的CH患者因该疾病丧失行为能力导致失业,55%的患者具有自杀倾向<sup>[2]</sup>,及时终止或减轻头痛急性发作至关重要。国外研究表明CH存在临床分期,包括发作前驱期、发作期和发作后期<sup>[3-4]</sup>。我们前期对48例eCH患者临床特征的分析表明大部分eCH患者存在发作前驱期。患者前驱期可出现轻中度头部不适,而情绪变化、难以集中注意力和烦躁不安症状在前驱期出现比例高达30%以上<sup>[5]</sup>。这些症状的出现有助于早期识别头痛急性发作并及时干预。

佐米曲普坦是目前国外指南推荐的CH急性期治疗药物<sup>[6]</sup>。研究表明,偏头痛患者在轻微头痛时给予曲普坦类药物或其他对症止痛药物较延迟给药疗效更好,不良反应出现率更低<sup>[7]</sup>。基于我们前期对于eCH分期研究的结果,以及CH与偏头痛有相似的病理生理机制,故我们推测CH患者前驱期给药能及早有效地减轻或终止后续的严重头痛发作。目前国内鲜见CH患者前驱期治疗效果的报道。本研究的目的是观察eCH患者前驱期服用佐米曲普坦治疗的疗效和安全性,为临床及时有效地干预丛集性头痛发作提供依据。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究纳入2018年10月—2021年5月就诊于苏州大学附属第一医院神经内科门诊并诊断为eCH的患者共48例,研究对象为连续3次丛集性头痛发作的前驱期均服用佐米曲普坦治疗的23例eCH患者。本研究通过苏州大学附属第一医院伦理审核(2020伦研批第162号),所有患者自愿参与并签署知情同意书。

1.2 入组标准 ①符合ICHD-3的CH诊断标准<sup>[8]</sup>;②年龄:18~65岁;③就诊时处于丛集期内;④诊断为eCH;⑤前驱期15 min内口服佐米曲普坦<sup>[7]</sup>;⑥育龄期女性采取适当避孕措施。

1.3 排除标准 ①有心血管疾病、严重高血压病史;

②既往有曲普坦类药物使用过敏史;③入组时服用其他CH预防性药物的患者;④无头痛前驱期的患者;⑤未在前驱期服药或前驱期用药次数小于3次的患者。

1.4 临床资料收集 48例eCH患者中,3例患者无明显前驱期,3例患者未服药,12例患者未在前驱期服药,7例患者用药次数小于3次,上述25例患者均未纳入分析。最终纳入连续3次头痛发作的前驱期口服佐米曲普坦的eCH患者23例。通过面诊获取头痛发作基线资料,嘱咐其记录头痛日记,并电话随访患者用药后的临床资料,包括前驱期用药时间,前驱期用药后15、30、60 min头痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),服药后最严重头痛评分(VASmax),服药后头痛持续时间以及用药后的不良反应。将3次前驱期用药后VASmax分别与基线期VASmax比较,用药后头痛持续时间分别与基线头痛持续时间比较。

1.5 VAS评分 头痛程度用VAS评分表示<sup>[9]</sup>,按照评分将头痛程度进一步划分为4种情况,0分为无痛,1~3分为轻度头痛,4~6分为中度头痛,7~8分为重度头痛,9~10分为极重度头痛。

1.6 佐米曲普坦药物 主要成分是佐米曲普坦,由万特制药(海南)有限公司生产,商品名为:佐米曲普坦片(卡曲),国药准字H20061077,剂量为2.5 mg/片。本研究与万特制药(海南)有限公司无任何利益关系。

1.7 统计学方法 使用SPSS23.0统计软件进行统计学分析。前驱期用药治疗前后头痛持续时间用均数±标准差描述;治疗前后的头痛VAS评分用中位数以及四分位数描述;用前驱期治疗后30 min轻度头痛或无痛的比例来描述治疗效果。用配对t检验分别比较3次前驱期治疗后与基线的头痛持续时间,检验水准调整为0.017(0.05/3);采用配对设计的非参数秩和检验比较治疗前后的头痛VASmax评分,检验水准调整为0.017(0.05/3)。

## 2 结果

2.1 前驱期治疗前后的数据分析 23例eCH患者3次发作的前驱期口服佐米曲普坦药物治疗后头痛

VASmax 评分与基线比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗后患者头痛持续时间均明显短于基线期头痛持续时间 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 前驱期治疗前后头痛 VASmax 评分和头痛持续时间的比较

| 指标           | 基线        | 第 1 次治疗    | 第 2 次治疗    | 第 3 次治疗    |
|--------------|-----------|------------|------------|------------|
| VASmax (分)   | 9(8,9)    | 5(4,7)*    | 5(3,7)*    | 5(3,7)*    |
| 头痛持续时间 (min) | 75.7±38.1 | 48.2±24.5* | 45.7±21.8* | 52.6±31.9* |

与基线比较: \*  $P < 0.01$

2.2 前驱期药物治疗 30 min 后轻度头痛或无痛情况 3 次前驱期给药 30 min 后头痛程度为轻度或无痛的比例分别为 13/23 (56%)、16/23 (70%)、14/23 (61%), 3 次前驱期给药 30 min 后轻度疼痛或无痛的比例差异无统计学意义。

2.3 前驱期用药后各个时间点的 VAS 评分 3 次前驱期用药时头痛 VAS 评分中位数分别为 3、3、2, 用药后 15 min 头痛 VAS 评分中位数分别为 5、4、4, 用药后 30 min 头痛 VAS 评分中位数分别为 2、1、1, 用药后 60 min 头痛 VAS 评分中位数均为 0。

2.4 不良反应 本研究中有 2 例患者第 1 次用药后出现头部昏沉感; 1 例患者第 1 次用药后感到头晕和轻度胸闷; 1 例患者前 2 次用药后出现头晕以及颈部僵硬; 1 例患者前 2 次用药后出现瞌睡。不良反应的发生率为 10.1% (7/69), 程度均较为轻微, 可自行缓解。

### 3 讨论

本研究证实 eCH 患者头痛前驱期口服佐米曲普坦后能显著缩短头痛持续时间, 减轻头痛严重程度。研究报道亚洲 CH 患者从集期内因头痛急性发作导致有自杀意念的比例达 15.9%, 而在头痛发作间歇期患者自杀意念显著下降<sup>[10]</sup>。欧美国家关于 CH 患者治疗成本的调查研究表明 CH 造成严重的社会经济负担<sup>[11]</sup>。故优化 CH 头痛急性发作治疗方案, 可以大大降低因该疾病带来的社会经济负担。

因丛集性头痛发作对患者造成巨大影响, 且受限于伦理, 故本研究未设置空白对照组。一项开放性研究也将治疗前后数据进行自身对照, 研究表明氯胺酮鼻内给药治疗 CH 单次发作, 30 min 后患者头痛强度较基线降低 59%<sup>[12]</sup>。

本研究患者头痛发作前驱期给药后最严重头痛程度仅达到了中度, 无一例患者出现重度或极重度头痛, 极大地减轻了患者痛苦, 降低了头痛对患者生活和工作的影响, 减轻社会经济负担。本研究与 Cho

等<sup>[13]</sup>对于韩国 CH 人群的观察结果一致, 该研究表明 86% 的患者报告对发作前驱症状期间服药的疗效感到满意。

佐米曲普坦作用于外周以及中枢的 5-HT-1B/1D 受体发挥作用<sup>[14]</sup>, 目前已用于偏头痛和 CH 急性期的治疗。美国头痛协会制定的 CH 治疗指南将口服剂型佐米曲普坦作为 B 级推荐治疗药物<sup>[15]</sup>。佐米曲普坦的口服生物利用度为 40%~46%<sup>[16]</sup>。在健康志愿者的血浆检测中发现, 佐米曲普坦口服制剂在服药后 10~15 min 内可被检测到<sup>[17]</sup>。既往研究证实 CH 患者头痛程度为中重度时口服佐米曲普坦 5 mg 治疗 30 min 后头痛程度为轻度或无痛的比例为 57%<sup>[18]</sup>。本研究中 23 例头痛患者 3 次前驱期口服佐米曲普坦 2.5 mg 治疗 30 min 后头痛程度为轻度或无痛的比例为 56%~70%, 且 3 次治疗 30 min 后的疗效具有一致性, 表明 eCH 患者在前驱期给药能够以较小的药物剂量达到相同甚至更好的疗效。

口服佐米曲普坦后, 药物浓度在 1 h 内达到最终峰值血浆浓度的 75%~80%。口服剂型的佐米曲普坦及其代谢物的消除半衰期相似, 约为 3 h<sup>[19]</sup>。参照既往关于 CH 急性期治疗的研究, 丛集期内头痛具有相对同质性<sup>[14]</sup>。本研究纳入患者中 92% 的头痛基线发作频率在隔日 1 次至每日 2 次, 且纳入患者用药间隔时间均超过佐米曲普坦药物 3 个半衰期, 故可以排除药物在体内的累积效应对下一次治疗带来的影响。故本研究观察 3 次前驱期给药疗效具有合理性。

外周和中枢神经系统均参与了 CH 的病理生理过程<sup>[20-22]</sup>, 三叉神经血管系统、副交感神经纤维(三叉神经自主反射)、下丘脑以及伤害性信息处理的皮质区域相互作用, 参与疾病的发生及发展过程。

CH 患者前驱期给药改善头痛的可能原因有: ①更快地作用于中枢以及外周的受体, 较早期地抑制血管周围神经末梢和三叉神经节血管活性肽的释放, 从而尽早地终止神经源性炎症的瀑布效应导致的级联反应; ②通过尽早调节细胞内钙阻断外周三叉神经血

管神经元轴突末梢与胞体之间的突触传递,从而抑制痛觉信息传递进而终止头痛发作;③收缩血管并抑制血管扩张从而减轻头痛发作程度;④基于偏头痛发作时常伴随恶心、呕吐导致胃排空延迟,从而影响了口服药物的吸收<sup>[23]</sup>。在偏头痛患者轻度头痛时服用曲普坦治疗,药物吸收较为彻底。而本研究中发作前驱期 10.4%患者伴随恶心症状,发作期 60%CH 患者伴随恶心症状,故 CH 患者前驱期给药可能较头痛严重时给药药物吸收更完全。

既往研究显示口服佐米曲普坦 10 mg 和 5 mg 治疗 CH 的不良反应发生率分别为 39%和 28%<sup>[18]</sup>。本研究中不良反应发生率低于既往研究,表明小剂量佐米曲普坦口服治疗 CH 的安全性良好。

本研究存在一定的局限性,为单中心观察性研究,样本量相对较少,主要因为 CH 疾病较为罕见,且亚洲人群的患病率较欧美国家更低以及研究周期所限。此外,因伦理所限,未能比较前驱期给药与延迟给药的疗效,本研究对于机制的探讨基于目前已发表的相关文献报道,后续研究可通过完善相关脑功能影像学研究进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] Giani L, Proietti Cecchini A, Leone M. Cluster headache and risk of chronic transformation[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(Suppl 2):497-498.
- [2] Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden[J]. *Headache*, 2012, 52(1):99-113.
- [3] Snøer A, Lund N, Beske R, et al. Cluster headache beyond the pain phase: a prospective study of 500 attacks[J/OL]. *Neurology*, 2018, 91(9):e822-e831.
- [4] Snøer A, Lund N, Beske R, et al. Pre-attack signs and symptoms in cluster headache: characteristics and time profile[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6):1128-1137.
- [5] 刘唯, 严满云, 郭效宁, 等. 丛集性头痛的发作分期及临床特征研究[J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28(6):641-648.
- [6] Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al. Treatment of cluster headache: the American headache society evidence-based guidelines[J]. *Headache*, 2016, 56(7):1093-1106.
- [7] Klapper J, Lucas C, Røsjø Ø, et al. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(11):918-924.
- [8] Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [9] Haefeli M, Elfering A. Pain assessment[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl 1):S17-S24.
- [10] Mi J, Cho SJ, Park JW, et al. Increased suicidality in patients with cluster headache[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(10):1249-1256.
- [11] D'Amico D, Raggi A, Grazi L, et al. Disability, quality of life, and socioeconomic burden of cluster headache: a critical review of current evidence and future perspectives[J]. *Headache*, 2020, 60(4):809-818.
- [12] Petersen AS, Pedersen AS, Barloese MCJ, et al. Intranasal ketamine for acute cluster headache attacks—Results from a proof-of-concept open-label trial[J]. *Headache*, 2022, 62(1):26-35.
- [13] Cho S, Cho SJ, Lee MJ, et al. Clinical characteristics of pre-attack symptoms in cluster headache: a large series of Korean patients[J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(2):227-236.
- [14] Cittadini E, May A, Straube A, et al. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(11):1537-1542.
- [15] Prasad S, Mehadi A, Kaka N, et al. Diagnostic protocols and newer treatment modalities for cluster headache[J]. *Dis Mon*, 2022, 68(8):101316.
- [16] Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(7):1084-1088.
- [17] Uemura N, Onishi T, Mitaniyama A, et al. Bioequivalence and rapid absorption of zolmitriptan nasal spray compared with oral tablets in healthy Japanese subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(3):199-208.
- [18] Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache[J]. *Neurology*, 2000, 54(9):1832-1839.
- [19] Dixon R, Warrander A. The clinical pharmacokinetics of zolmitriptan[J]. *Cephalalgia*, 1997, 17(Suppl 18):15-20.
- [20] Yang FC, Chou KH, Kuo CY, et al. The pathophysiology of episodic cluster headache: insights from recent neuroimaging research[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(5):970-983.
- [21] Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(4):573-594.
- [22] Wei DY, Goadsby PJ. Cluster headache pathophysiology—insights from current and emerging treatments[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(5):308-324.
- [23] Maas HJ, Spruit MA, Danhof M, et al. Relevance of absorption rate and lag time to the onset of action in migraine[J]. *Clin Pharmacokin*, 2008, 47(2):139-146.

收稿日期:2022-04-30 修回日期:2023-03-10

本文编辑:李昕