

托吡酯联合氟桂利嗪预防治疗偏头痛疗效观察

王 霞, 张亦辉, 林佩环

(惠州市惠阳区人民医院内一科, 广东 惠州 516211)

摘要:目的 观察托吡酯联合氟桂利嗪预防偏头痛的疗效。方法 选择偏头痛患者 117例, 随机分为托吡酯单药治疗组、托吡酯联合氟桂利嗪组(联合治疗组)和氟桂利嗪单药组 3组, 每组均为 39例患者。治疗周期为 6周, 观察 3组患者治疗前后头痛发作程度、发作频率、持续时间及副作用。结果 联合治疗组的总有效率为 87.2%, 氟桂利嗪组的总有效率为 64.1%, 托吡酯组的总有效率为 59.0%, 联合治疗组与单药组比较有明显统计学差异 ($P < 0.05$), 3组患者治疗中副作用无明显差异。结论 托吡酯联合氟桂利嗪预防偏头痛疗效更明显。

关键词: 偏头痛; 托吡酯; 氟桂利嗪

中图分类号: R747.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2065(2007)07-0462-03

Combined topiramate and flunarizine for treatment of migraine

WANF Xia ZAND Yi-hui LIN Pei-huan

(Department of Internal Medicine the Hospital of Huiyang District Huizhou Guangdong 516211, China)

Abstract: Objective To study the effects of topiramate and flunarizine in the treatment of migraine. Method 117 patients with migraine were divided into three groups ($n=39$ each) and were treated with combined topiramate and flunarizine or with flunarizine or topiramate alone respectively. The varied degrees of efficacy and the side effects were analysed. Result The total effective rate of the combined therapy group (87.2%) was obviously higher than that in the control groups (64.1% and 59.0%) ($P < 0.05$). The side effects showed no differences between the three groups. Conclusion Combined topiramate and flunarizine is preferable to the single use of the two drugs for its efficacy and safety in the treatment of migraine.

Key words: migraine; topiramate; flunarizine

偏头痛是神经内科常见病多发病之一, 其发作时严重影响患者的工作和生活。偏头痛是颅内外血管舒缩功能异常的疾病, 关于其发病机制目前尚不完全清楚。钙离子拮抗剂及 β 受体阻滞剂是临床较早用于治疗偏头痛的 2 种药物, 有一定的临床疗效^[1]。近年来使用抗癫痫药物治疗偏头痛取得一定进展, 但传统的抗癫痫药物副作用较多而常常被患者拒绝。托吡酯是一种新型的抗癫痫药物, 副作用少而轻微, 国内外研究报道对偏头痛有较好的疗效^[2-3]。由于抗癫痫药物和钙离子拮抗剂的作用机制不同, 因此如果将二者联合使用来治疗偏头痛理论上应该有更好的疗效。我们应用托吡酯联合氟桂利嗪治疗偏头痛患者, 比单纯使用氟桂利嗪或者托吡酯收到更满意疗效, 现总结报告如下。

1 资料和方法

1.1 入组标准 117例偏头痛患者, 均来自本院内科门诊或住院患者。入组标准均符合国际头痛协会

(HIS)2003年制定的诊断标准; 有明确的偏头痛病史, 有先兆或者无先兆, 病程超过 6 个月以上; 发作程度严重, 严重影响工作和生活; 每月至少发作 1 次; 入组前 1 个月未使用治疗头痛的药物; 神经系统常规检查及影像学检查无器质性病变发现。排除标准: 有严重心、肺、肝及肾功能异常者; 孕妇及哺乳期妇女; 高血压或者低血压患者; 过敏体质和(或)有药物过敏史。

1.2 一般资料 入组的 117例患者随机分为托吡酯联合氟桂利嗪治疗组(联合治疗组)、氟桂利嗪组和托吡酯单药组。联合治疗组中, 男性 18例(46.15%), 女性 21例(53.85%); 年龄(36.7±8.54)岁; 病程(7.87±6.79)年; 典型偏头痛 11例(28.21%), 普通型 28例(71.79%)。氟桂利嗪组中, 男性 16例(41.03%), 女性 23例(58.97%); 年龄(37.21±7.71)岁; 病程(8.19±7.79)年; 典型偏头痛 10例(25.64%), 普通型 29例(74.36%)。托吡酯组中, 男性 17例(44.73%), 女性 22例

(54.27%); 年龄 (36.54 ± 6.38) 岁; 病程 (7.85 ± 8.11) 年; 典型偏头痛 11 例 (28.24%), 普通型 28 例 (71.76%)。3 组间一般资料无显著差异 (P > 0.05)。

1.3 治疗方法 联合治疗组托吡酯片 25 mg 早晚各 1 次, 1 周后加量至 50 mg 早晚各 1 次, 氟桂利嗪每晚睡前服 5 mg 疗程 6 周; 氟桂利嗪组单纯使用每晚睡前服 5 mg 疗程 6 周; 托吡酯组托吡酯片 25 mg 早晚各 1 次, 1 周后加量至 50 mg 早晚各 1 次, 疗程 6 周。

1.4 疗效观察及评定 6 周的疗程结束后, 观察治疗前后头痛程度、发作频率、持续时间及副作用的情况, 对 3 组治疗效果进行统计学分析。疗效观察及评定标准采用国内常用的标准^[4-5]。头痛程度的判

定标准: 共分 4 级。0 级为无头痛发作, 1 级为轻度头痛, 但不影响活动, 2 级为中度头痛, 不愿意活动或者活动减少, 3 级为重度头痛, 须卧床休息。疗效判定标准: 显效, 头痛发作停止或者发作次数减少 > 75%; 有效, 头痛程度减轻且发作次数减少 50% ~ 75%; 无效, 头痛发作次数减少 < 50% 及严重程度无变化。显效加有效为总有效数。

2 结果

2.1 治疗前后发作频率和发作持续时间比较 3 组经治疗后头痛发作的频率和头痛发作的持续时间均有明显的减少和缩短 (P < 0.05)。治疗组与其他 2 组比较发作频率减少和持续的时间缩短更明显 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 治疗前后平均发作频率及持续时间比较 (n = 39, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前		治疗后	
	发作频率 (次/月)	持续时间 (h/次)	发作频率 (次/月)	持续时间 (h/次)
氟桂利嗪组	3.27 ± 1.44	19.52 ± 13.95	2.34 ± 1.16*	12.44 ± 10.38*
托吡酯组	3.56 ± 1.65	20.23 ± 12.43	2.64 ± 0.98*	11.34 ± 12.42*
联合治疗组	3.41 ± 1.28	20.12 ± 13.51	1.13 ± 0.94 [△]	6.59 ± 4.38 [△]

治疗前后比较: * P < 0.05; 治疗组与其他 2 组比较: [△] P < 0.05

2.2 治疗后疗效比较 3 组经治疗后头痛程度明显减轻, 发作次数明显减少, 持续时间缩短。联合治疗组的总有效率明显高于托吡酯组和氟桂利嗪组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 各组有效率比较 (n = 39, 例 (%))

组别	显效	有效	无效	总有效率
托吡酯组	11(28.2)	12(30.8)	16(41.0)	23(59.0)
氟桂利嗪组	12(30.8)	13(33.3)	14(35.9)	25(64.1)
联合治疗组	18(46.2)*	16(41.0)	5(12.8)*	35(87.2)*

与其他 2 组比较: * P < 0.05

2.3 治疗后副作用比较 联合治疗组出现嗜睡 2 例, 头晕 3 例, 乏力 2 例, 食欲下降 3 例, 体温升高 1 例; 氟桂利嗪组出现嗜睡 3 例, 头晕 1 例, 失眠 2 例, 皮疹 1 例。托吡酯组出现乏力 1 例, 食欲下降 2 例, 体温升高 1 例, 头晕 1 例。各组无明显差异。

3 讨论

偏头痛是临床常见病、多发病之一, 其发病机制复杂。目前认为主要与遗传因素、精神因素以及内分泌功能失调有关, 由多种因素共同作用导致脑血管舒缩功能失调引起^[6]。在发作过程中常伴有神经功能异常表现, 60% 的患者在发作时可以出现不同

程度的脑电图异常表现, 这也是近年来将抗癫痫药物应用于偏头痛的理论基础。氟桂利嗪为 T 型 Ca²⁺ 离子通道阻滞剂, 是钙通道阻滞剂中惟一能透过血脑屏障的钙离子拮抗剂, 能有效地抑制细胞内 Ca²⁺ 释放和异常的 Ca²⁺ 内流, 从而舒张血管平滑肌, 达到止痛的效果^[7]。托吡酯为一种新型的抗癫痫药物, 化学结构属于吡喃果糖氨基磺酸酯类, 托吡酯进入脑内可以增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 介导的神经抑制作用, 导致神经突触活性降低, 通过 GABA 调节三叉神经血管系统, 从而起到防治偏头痛的效果^[8]。

本研究使用托吡酯和氟桂利嗪联合治疗偏头痛, 治疗上起到了协同作用。疗效明显由于单纯使用氟桂利嗪或托吡酯, 而且副作用没有明显增加, 是防治偏头痛的理想药物配伍。临床中还需要在剂量及疗程等方面进一步探索。

参考文献:

- [1] 罗桂萍. 偏头痛的药物治疗进展 [J]. 天津医学, 2002, 14(3): 31-32.
- [2] 陈俊斌. 托吡酯预防偏头痛发作的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(3): 230-231.
- [3] 高旭光. 托吡酯预防治疗偏头痛的研究进展 [J]. 医药导报, 2005, 24(2): 126-127.
- [4] 李作孝, 李晓刚, 熊先骥, 等. 西比灵合用妥泰预防偏头痛发作

的临床研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2002, 19(5): 419-421.

[5] 林锦魁, 梁美凤, 陈敏. 托吡酯治疗偏头痛 56 例疗效观察 [J]. 实用临床医学, 2005, 6(9): 44-45.

[6] 匡培根. 偏头痛的诊断、发病机制与防治研究新进展 [J]. 新医学, 2000, 31(9): 557-558.

[7] 沈壮虹, 高继良. 托吡酯联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2006, 8(10): 1053.

[8] 肖波, 张进, 章蓓. 新型抗癫痫药托泰的研究近况 [J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册, 2000, 27(6): 296-299.

收稿日期: 2007-04-10 修回日期: 2007-05-16
 本文编辑: 程春开

甲基泼尼松龙冲击疗法对急性视神经炎外周血 IL-12 和 IL-18 表达的影响*

于旭辉¹, 葛红岩¹, 张蕾¹, 宋晗¹, 遇颖¹, 王宇虹²

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院干部一病房)

摘要:目的 探讨甲基泼尼松龙冲击疗法 (methylprednisolone pulse therapy, MPPT) 对急性视神经炎 (acute optic neuritis, AON) 患者外周血促炎症细胞因子白细胞介素 12 (IL-12) 和白细胞介素 18 (IL-18) 表达的影响。方法 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 MPPT 治疗前后 AON 患者外周血 IL-12 和 IL-18 的表达变化; 同时用逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 方法检测 AON 患者 MPPT 治疗前后外周血 T 淋巴细胞表面 IL-12 受体 (IL-12R) mRNA 与 IL-18 受体 (IL-18R) mRNA 的表达变化。结果 27 例经 MPPT 治疗的 AON 患者, 治疗前血清 IL-12 含量为 (45.6 ± 12.2) ng/L, 治疗后为 (17.1 ± 4.7) ng/L, 与治疗前比较显著降低 (P < 0.05)。治疗前血清 IL-18 含量为 (157.5 ± 39.3) ng/L, 治疗后为 (126.2 ± 22.6) ng/L, 与治疗前比较显著降低 (P < 0.05)。治疗前外周血 T 淋巴细胞 IL-12R mRNA 的表达比为 0.2948 ± 0.098, 治疗后为 0.1507 ± 0.087, 与治疗前比较显著降低 (P < 0.05); 治疗前 IL-18R mRNA 的表达比为 0.5352 ± 0.1134, 治疗后为 0.2843 ± 0.1127, 与治疗前比较显著降低 (P < 0.05)。结论 MPPT 治疗可以通过降低 AON 患者促炎症细胞因子 IL-12 与 IL-18 的表达, 发挥重要的抑炎作用。

关键词:急性视神经炎; 甲基泼尼松龙; 冲击疗法; 白细胞介素 12; 白细胞介素 18

中图分类号: R774.610 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2065(2007)07-0464-03

Expression of IL-12 and IL-18 in patients with acute optic neuritis before and after methylprednisolone pulse therapy

YU Xu-hui¹, GE Hong-yan¹, ZHANG Lei¹, SONG Han¹, YU Ying¹, WANG Yu-hong²

(1. Department of Ophthalmology, the First Clinical College of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. No. 1 Cadre Health Care Ward, the First Clinical College of Harbin Medical University)

Abstract: Objective To investigate the expression and relationship between IL-12 and IL-18 in acute optic neuritis (AON) before and after methylprednisolone pulse therapy (MPPT). Method ELISA was employed to determine the expression of IL-12 and IL-18 in serum in 27 patients with AON before and after MPPT. RT-PCR analysis was employed to demonstrate the expression of IL-12 and IL-18 receptors in peripheral lymphocytes. Results The serum level of IL-12 was decreased from (45.6 ± 12.2) ng/L to (17.1 ± 4.7) ng/L after MPPT (P < 0.01); that of IL-18, from (157.5 ± 39.3) ng/L to (126.2 ± 22.6) ng/L (P < 0.05). The expression of IL12R mRNA was decreased after MPPT too (0.2948 vs 0.1507, P < 0.05); and so was that of IL18R mRNA (0.5352 vs 0.2843, P < 0.05). The expressions of IL-12 and IL-18 as well as that of their receptors were positively correlated. Conclusion Methylprednisolone can exert its important antiphlogistic action against AON by inhibiting the expression of the proinflammatory cytokines IL-12 and IL-18.

Key words: acute optic neuritis; methylprednisolone; pulse therapy; interleukin-12; interleukin-18

* 基金项目: 黑龙江省卫生厅医学科研专题 (2006-018); 黑龙江省攻关国际合作项目 (WC05C04)