

[文章编号] 1000-2200(2011)07-0704-03

· 临床医学 ·

奥卡西平治疗偏头痛 66 例疗效观察

夏明武¹, 黄永铸¹, 胡光民², 秦勇², 许浩²

[摘要]目的:评价奥卡西平治疗偏头痛的疗效。方法:120 例偏头痛患者随机分为治疗组 66 例,对照组 54 例,采用随机、双盲、安慰剂平行对照研究,治疗组和对照组分别服用奥卡西平(900 mg/d,分 3 次口服)和安慰剂各 8 周,疼痛数字评分法(0~10 级)记录 2 组患者服药期间头痛强度的变化,同时记录 2 组患者 8 周内偏头痛每次发作持续时间(小时)和发作频率(次/月)。结果:连续观察 8 周,治疗组患者头痛强度、每次发作持续时间和发作频率均较对照组明显下降($P < 0.01$)。结论:奥卡西平治疗及预防偏头痛发作均有效。

[关键词] 偏头痛;离子通道病;奥卡西平

[中国图书资料分类号] R 747.2

[文献标识码] A

Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of migraine-anion channel disease

XIA Ming-wu¹, HUANG Yong-tao¹, HU Guang-min², QIN Yong², XU Hao²

(1. Department of Neurology, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei Anhui 230011; 2. Institute of

Integrated Traditional and Western Medicine of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei Anhui 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of oxcarbazepine in treatment of migraine. **Methods:** A randomized, double-blind and placebo-controlled trial was done in 120 cases of patients with migraine, including 54 patients accepted placebos as control group and 66 patients accepted oxcarbazepines as treatment group. Placebos and oxcarbazepines were used in the two groups for 8 weeks. The daily dose for the patients is 900 mg. The intensity of headache during the treatment was recorded by method of numeric rating scale (NRS: 0-10 scale). The duration of each migraine attack (hours) and migrainer frequency (time/month) were recorded in 8 weeks. **Results:** All patients were observed for 8 consecutive weeks. The headache intensity, the duration of each migraine attack and frequency of headache in the treatment group were significantly decreased compared with that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** Oxcarbazepine is effective for preventing and treating of migraine.

[Key words] migraine; oxcarbazepine; channelopathy

偏头痛(migraine)是一种慢性的、反复发作性的头痛。临床上十分常见,患者往往因为头痛剧烈和常年发作而使日常生活与工作受到严重影响,部

分患者由此而情绪抑郁。患病率女性约为 18.2%,男性约 6.5%^[1],女性明显高于男性。尽管是神经科的常见病,国内外亦有详细的偏头痛分类标准,并制定了偏头痛药物治疗指南,所推荐的药物也十分繁多^[2-3]。但由于过去对其发病的机制了解有限,因而至今疗效满意的药物并不多,随着神经电生理等基础科学的发展,越来越多的证据表明偏头痛是一种离子通道病,而且与部分类型的癫痫在发病机

[收稿日期] 2011-01-19

[作者单位] 1. 安徽省合肥市第二人民医院 神经内科,安徽 合肥 230011; 2. 安徽中医学院中西医结合研究所,安徽 合肥 230038

[作者简介] 夏明武(1965-),男,副主任医师。

[通讯作者] 许浩,教授。E-mail: xhao@ustc.edu

总之 4 组患者均取得了满意的麻醉效果。七氟烷吸入诱导前 2 min 静脉注射 2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的芬太尼,然后七氟烷吸入诱导,术中七氟烷经喉罩持续吸入维持麻醉,诱导快,苏醒及时,不良反应少,是“快速通道麻醉”的选择之一,可安全地应用于 URSL。

[参 考 文 献]

- [1] 范秋维, Eltringham R, Ryder S, 等. 七氟醚中低流量紧闭麻醉与双频指数监测下低流量紧闭麻醉的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2003, 23(5): 332-334.
- [2] Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS, et al. The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol [J]. Anesth

Anal, 2005, 101(2): 377-381.

- [3] 俞卫锋. 麻醉与复苏新论[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2001: 81-95.
- [4] Coloma M, Zhou T, White PF, et al. Fast tracking after outpatient laparoscopy: reasons for failure after propofol, sevoflurane and desflurane anesthesia[J]. Anesth Analg, 2001, 93(1): 112-115.
- [5] 郑颖, 连文洁, 汪春英, 等. 喉罩与气管插管用于全麻乳腺癌根治术的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2007, 23(4): 288-290.
- [6] 张春艳, 刘保江. 七氟醚的临床应用现状[J]. 医学综述, 2008, 14(7): 1092-1094.

(本文编辑 刘璐)

制上存在密切联系^[4],临床上已有一些抗痫药物用于治疗偏头痛的尝试获得了满意效果,如丙戊酸钠等,但对其有效机制并不了解。近年来,国内外均有新型抗痫药奥卡西平治疗偏头痛有效报道^[5],但至今国内尚缺乏大样本的随机对照试验以证实其确切疗效。本文就奥卡西平用于治疗偏头痛的疗效作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 6 月至 2010 年 6 月,我院门诊及住院偏头痛患者 120 例,男 49 例,女 71 例;年龄 18~65 岁。按随机数字法分为治疗组和对照组,治疗组 66 例,男 28 例,女 38 例,年龄 18~65 岁;对照组 54 例,男 21 例,女 33 例,年龄 20~64 岁。2 组具有可比性。

1.2 入选标准 120 例均符合国际头痛协会 2004 年颁布的偏头痛诊断标准^[6],且具备以下条件:(1)病程>1 年,且每月发作 ≥ 2 次;(2)近 3 月来未经任何药物治疗;(3)无严重器官疾病;(4)语言表达准确,无精神疾病及智力损害;(5)教育背景在初中以上;(6)停止吸烟、饮酒 2 个月;(7)神经系统检查未见明显阳性特征;(8)头颅 CT 及 MRI 检查未见明显异常;(9)患者本人同意本项研究,并签订同意书。

1.3 药物选择及给药方法 奥卡西平每片 300 mg (武汉人福药业有限公司,批准文号:国药准字 H20040192);安慰剂每片含同等重量淀粉,且在口感、颜色、形态等方面同奥卡西平完全相同。2 组给药方法均为每天 3 次,每次 1 片,服药时间相同,疗程 8 周。

1.4 评估指标 按照目前国内外常用的评估偏头痛治疗药物疗效的方法,同时为便于与其它治疗偏头痛药物相比较,选择以下评估指标:(1)头痛强度:数字评分法(计 10 级,0 级无头痛,1~2 级偶有轻微头痛,3~4 级经常有轻微头痛,5~6 级偶有明显头痛,但可耐受,7~8 级经常有明显头痛但仍可耐受,9~10 级头痛难忍);(2)每次头痛持续时间(小时/次);(3)头痛发作频率(次/月)。详细记录并统计 2 组病例治疗前后 72 h、第 4 周、第 8 周以上指标的变化。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验、方差分析和 *q* 检验。

2 结果

治疗组在服药后 72 h 头痛强度、头痛持续时间均较对照组明显降低($P < 0.01$) (见表 1)。连续观察 8 周,治疗组偏头痛发作频率较对照组明显减少($P < 0.01$) (见表 2)。

表 1 2 组治疗前、后头痛强度、头痛持续时间变化比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	n	治疗前	治疗后			F	P	MS _{组内}
			72 h	4 周	8 周			
头痛强度(h)								
治疗组	66	6.80 ± 1.58	3.82 ± 1.69**	3.79 ± 1.56**	3.73 ± 1.60**	58.22	<0.01	2.587
对照组	54	6.78 ± 1.26	6.14 ± 1.62	6.21 ± 1.74	6.24 ± 1.78	1.80	>0.05	2.602
<i>t</i>	—	0.08	7.61	7.95	8.12	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
头痛持续时间(h)								
治疗组	66	23.53 ± 2.16	8.28 ± 1.82**	7.82 ± 1.63**	8.20 ± 1.65*	1 177.19	<0.01	3.340
对照组	54	24.38 ± 3.29	18.92 ± 3.20**	17.21 ± 2.34**	19.40 ± 3.52*	52.70	<0.01	9.733
<i>t</i>	—	0.14	5.60	5.82	5.63	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与治疗前比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 2 组治疗前、后头痛发作频率(次/月)变化比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	治疗前	治疗后		F	P	MS _{组内}
			4 周	8 周			
治疗组	66	6.02 ± 1.64	3.61 ± 1.36**	3.64 ± 1.40**	58.26	<0.01	2.166
对照组	54	5.76 ± 1.90	5.56 ± 2.13	5.83 ± 2.04	0.26	>0.05	4.103
<i>t</i>	—	0.79	5.82	6.67	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与治疗前比较** $P < 0.01$

3 讨论

长期以来,一直认为偏头痛是一种与多基因多因素相关的发作性疾病^[7],具体病因不明。传统学说认为发病机制有以下几种可能:(1)神经血管假说;(2)传统血管假说;(3)5-HT 神经元异常学说;(4)皮质扩散抑制学说;(5)联合假说^[8]。但以上几

种学说均不能合理解释偏头痛的具体发病机制。1996年 Ophoff 等^[9] 首先发现编码钙离子通道的 CACNA1A 基因为偏头痛中的变异型家族偏瘫性偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 的致病基因, 确立了 FHM 为一种神经系统离子通道病, 成为偏头痛发病机制的重大研究进展, 并引发了对普通型偏头痛和其他类型偏头痛发病机制的研究。近年来, 随着研究的深入, 电生理与临床证据显示各型偏头痛与 FHM 发病机制相同, 是一种有阈值的神经兴奋相关性疾病, 可能与 P/Q 型钙离子通道异常相关, 因而认为偏头痛是一种神经系统的离子通道病。

离子通道病是 20 世纪 90 年代出现的名词, 主要是指编码离子通道亚单位的基因发生突变/表达异常或体内出现针对通道的病理性内源性物质时, 使通道的功能出现不同程度的削弱或增强, 从而导致机体整体生理功能紊乱, 出现某些先天性或者后天获得性疾病^[10]。到目前为止, 已发现许多神经系统的离子通道病, 如脊髓小脑共济失调 VI 型某些类型癫痫、中央空轴病、周期性麻痹、先天性肌强直、甘氨酸受体通道病、先天性肌无力综合征等^[11]。Steinlein^[4] 研究证实偏头痛与癫痫在发病机制上联系密切, 其离子转运异常成为关键因素, 这种异常引发钙离子向细胞内流入增加, 神经元易产生去极化, 引发皮层扩布性抑制出现, 最终导致偏头痛发作, 即偏头痛与癫痫同属神经系统的离子通道病, 上述研究为抗癫痫药物用于治疗偏头痛提供了理论依据。在过去, 一些传统的抗癫痫药物如丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠等被推荐应用于偏头痛的治疗^[8], 并取得了一定的临床效果, 但由于当时基础研究有限, 对神经系统离子通道病认识不多, 因而对其治疗偏头痛有效的原因不明。随着偏头痛被证实是神经系统的离子通道病, 以及新型抗癫痫药的开发应用, 使得偏头痛的临床治疗用药有了更多的选择, 如新型抗癫痫药托吡酯、加巴喷丁均有报道治疗偏头痛有效, 但在实际应用中由于费用较高, 或出现认知障碍等副作用, 患者往往难以坚持。21 世纪初, Krusz^[5]、Pellock^[12] 等开展的奥卡西平治疗偏头痛的开放性试验, 结果表明对儿童及成人偏头痛均有效, 尤其是有近 25% 的难治性偏头痛明显改善, 但随后 Silberstein^[13] 在一项研究中未获满意效果。在国内

目前未见类似研究。本研究结果显示, 新型抗癫痫药奥卡西平可有效缓解偏头痛急性发作, 并可有效预防偏头痛发作。奥卡西平于 2000 年 1 月经美国 FDA 批准上市, 该药是卡马西平的 10-酮基衍化物, 口服吸收率高, 生物利用率高达 96%, 与卡马西平相比较, 副作用较少, 患者耐受性较好。现有的研究^[4-5] 结果表明, 奥卡西平对离子通道的作用机制是可阻断电压门控钙离子通道及电压门控钠离子通道, 因而对治疗偏头痛有效。

[参 考 文 献]

- [1] Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, *et al.* Prevalence and burden of migraine in the United State: data from the American Migraine Study II [J]. *Headache* 2001, 41(7): 646-657.
- [2] Evers S, Afra J, Frese A, *et al.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force [J]. *Eur J Neurol* 2006, 13(6): 560-572.
- [3] 李焰生. 偏头痛防治专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(8): 694-696.
- [4] Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy [J]. *Nat Rev Neurosci* 2004, 5(5): 400-408.
- [5] Krusz JC. Oxcarbazepine is effective in chronic migraine prophylaxis [J]. *Cephalalgia* 2000, 20(4): 425.
- [6] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition [J]. *Cephalalgia* 2004, 24(Suppl 1): 9-160.
- [7] Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, *et al.* Familial hemiplegic migraine: an ion channel disorder [J]. *Brain Res Bull* 2001, 6(3/4): 239-241.
- [8] 王维治. *神经病学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1059-1090.
- [9] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene [J]. *CACNLIA4 Cell* 1996, 87(3): 543-545.
- [10] 王刚. 对“channelopathy”定义及分类的一些看法 [J]. *生理科学进展* 2003, 34(1): 70.
- [11] 贾建平. *神经病学新进展* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 547-589.
- [12] Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy [J]. *Neurology* 2004, 62(5): 17-23.
- [13] Silberstein S. Uncontrolled headache induced by Oxcarbazepine [J]. *Neurology* 2008, 70(7): 548.

(本文编辑 刘畅)