

丙戊酸镁防治偏头痛的疗效观察

许文芳, 陈育华, 谢 静, 王 春, 刘晓林

[摘要] **目的:**探讨丙戊酸镁治疗偏头痛的有效性及其安全性。**方法:**81例偏头痛患者,其中因失访脱落6例,按照就诊顺序编号,奇数者为氟桂利嗪组(37例,给予氟桂利嗪治疗),偶数者为丙戊酸镁组(38例,给予丙戊酸镁缓释片治疗)。观察2组患者治疗前及治疗3个月后的头痛发作频率及头痛严重程度。**结果:**治疗后氟桂利嗪组和丙戊酸镁组头痛发作频率均较治疗前明显降低($P < 0.01$),但2组差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后氟桂利嗪组和丙戊酸镁组头痛严重程度评分均较治疗前显著降低($P < 0.01$),且2组差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者药物的不良反应率分别为18.92%和23.68%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**丙戊酸镁用于防治偏头痛安全有效。

[关键词] 偏头痛;丙戊酸镁;氟桂利嗪

[中图法分类号] R 747.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.013

Effect of magnesium valproate in the treatment of migraine

XU Wen-fang, CHEN Yu-hua, XIE Jing, WANG Chun, LIU Xiao-lin

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects and safety of magnesium valproate in the treatment of migraine. **Methods:** Eighty-one patients with migraine (including miss follow-up 6 cases) were randomly divided into the flunarizine group (37 cases treated with flunarizine) and magnesium valproate group (38 cases treated with magnesium). Compared with before treatment, the frequency of headache attack and severity of headache in two groups after 3 months of treatment were analyzed. **Results:** Compared with before treatment, the frequency of headache attack in two groups decreased significantly ($P < 0.01$), and the difference of which between two groups was not statistically significant after treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the scores of headache severity in two groups decreased significantly ($P < 0.01$), and the difference of which between two groups was statistically significant after treatment ($P > 0.05$). The incidences of adverse reactions in flunarizine group and magnesium valproate group were 18.92% and 23.68%, respectively, the difference of which was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** Magnesium valproate treating migraine is secure and effective.

[Key words] migraine; magnesium valproate; flunarizine

偏头痛是临床上最常见的慢性神经血管性疾病^[1],严重影响患者的工作效率和生活质量。其治疗包括发作期治疗及预防性治疗,预防性治疗适用于偏头痛频繁发作、急性期治疗无效或者可能导致永久性神经功能缺损的特殊变异型偏头痛。预防性治疗的目的在于减少发作频率,缩短发作时间及降低头痛的严重程度^[2]。常用的预防性药物包括 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、抗癫痫药及抗抑郁药等,其中钙离子拮抗剂及抗癫痫药最常用^[3-5]。国外药物临床试验^[6-7]发现丙戊酸和镁盐对偏头痛均有不同程度的防治作用,但丙戊酸镁用于偏头痛的防治国内外研究尚少。本研究以氟桂利嗪为对照药,评价国产丙戊酸镁缓释片防治偏头痛的有效性和安全性,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年6月至2012年6月来我科就诊的符合2006年国际头痛分类委员会修订的慢性偏头痛诊断标准的患者81例,年龄18~65岁,均有先兆或无先兆的偏头痛,1年以上的病史,每月发作 > 15 d,有2次以上的发作。一般体格检查及神经系统检查、头颅CT、心电图、血尿常规、肝肾功能及血脂检查均正常。入组前停止任何抗偏头痛的治疗1周。排除标准为有下列任一情况者:(1)非偏头痛性其他类型头痛;(2)偏头痛急性发作时单独使用镇痛药每月超过15 d者或者联合使用镇痛药物每月超过10 d者;(3)有抑郁症、锥体外系疾病、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、心功能不全、窦性心动过缓、2度房室传导阻滞及其他疾病者,如糖尿病、严重的肝肾疾病;(4)孕妇及哺乳期妇女;(5)有丙戊酸镁或氟桂利嗪过敏史者。81例患者,除因失访脱落6例外,按照就诊顺序编号,奇数者入

氟桂利嗪组,偶数者入丙戊酸镁组。其中氟桂利嗪组 37 例,男 10 例,女 27 例,年龄 20~61 岁,偏头痛病史 2~14 年;丙戊酸镁组 38 例,男 12 例,女 26 例,年龄 19~62 岁,偏头痛病史 3~13 年。2 组患者性别、年龄和病程均具有可比性。

1.2 治疗方法 氟桂利嗪组给予氟桂利嗪(西安杨森制药厂)10 mg,每晚 1 次;丙戊酸镁组给予丙戊酸镁缓释片(湖南湘中制药厂)0.5 g,分 2 次服用。连续服用上述药物 3 个月,每月检查血常规和肝、肾功能 1 次。

1.3 疗效观察及评价 分别记录 2 组患者治疗前和治疗 3 个月后每月头痛的发作频率和头痛的严重程度。其中头痛严重程度采用疼痛视觉模拟评分法,分为 0~10 分,0 分为不痛,10 分为最剧烈疼痛。所有患者在用药前后进行体格检查,并查血常规、肝肾功能及心电图,同时记录患者治疗期间出现的各种反应及其发生时间、表现、程度及转归,试验结束后对临床药物不良反应与辅助检查异常按与药物有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级进行评定,前 3 者计为药物不良反应,统计发生率。

1.4 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后疗效比较 2 组患者治疗前头痛频率和头痛严重程度评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后经过 3 个月的随访,2 组头痛频率和头痛程度评分均较治疗前明显降低($P<0.01$);氟桂利嗪组治疗后头痛频率与丙戊酸镁组差异无统计学意义($P>0.05$),但氟桂利嗪组的头痛严重程度评分高于丙戊酸镁组($P<0.05$) (见表 1)。

表 1 2 组治疗前后头痛的发作频率和头痛严重程度的变化比较

分组	n	发作频率/(次/月)	头痛程度评分/分
治疗前($\bar{x}\pm s$)			
氟桂利嗪组	37	7.46 \pm 2.02	5.76 \pm 1.88
丙戊酸镁组	38	6.97 \pm 2.15	6.08 \pm 1.82
t	-	1.02	0.75
P	-	>0.05	>0.05
治疗后($\bar{d}\pm s_d$)			
氟桂利嗪组	37	-3.78 \pm 1.23**	-1.89 \pm 1.37**
丙戊酸镁组	38	-3.50 \pm 1.29**	-2.63 \pm 1.40**
t	-	0.96	2.31
P	-	>0.05	<0.05

配对 t 检验: ** $P<0.01$

2.2 2 组安全性评价 氟桂利嗪组的药物不良反应发生率为 18.92% (7/37),其中体质量增加 3 例,嗜睡 3 例,腹胀、恶心 1 例;均能耐受,无特殊处理,未停药。丙戊酸镁组的药物不良反应发生率为 23.68% (9/38),表现为恶心、呕吐 5 例,头晕、嗜睡 2 例,腹痛 1 例,食欲下降 1 例;症状多在服药第 1 周出现,较轻微,患者可耐受,无须减量或停药,继续服药后症状均于 2~3 周内消失。2 组均无严重药物不良反应出现,2 组患者药物不良反应的发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.25, P>0.05$)。

3 讨论

研究^[8]显示,预防性治疗能够改善患者临床症状,减少就诊次数,降低医药资源的消耗。氟桂利嗪是一种钙离子通道阻滞剂,与普通的抗高血压药钙通道阻滞剂相比,还具有抗组胺作用及阻断多巴胺 D₂ 受体的作用,临床使用证实为防治偏头痛的有效药物,疗效确切,不良反应轻微^[9]。因此本试验选其为对照药,以验证丙戊酸镁防治偏头痛的新用途。本研究结果显示,治疗后氟桂利嗪组和丙戊酸镁组的头痛发作频率、头痛严重程度较治疗前均有所改善($P<0.01$),说明丙戊酸镁和氟桂利嗪治疗慢性偏头痛同样有效,这与国内外丙戊酸盐的临床试验^[10-11]结论一致。在降低头痛发作频率方面,2 组疗效差异无统计学意义($P>0.05$);在减轻头痛严重程度方面,丙戊酸镁缓释片的疗效优于氟桂利嗪($P<0.05$)。本研究发现,丙戊酸镁的不良反应主要有头晕、嗜睡及消化道症状,其药物不良反应发生率与氟桂利嗪组差异无统计学意义($P>0.05$),治疗期间无因不能耐受反应而中途退出者,也无重大临床事件发生,提示总体安全性较好。

研究^[12]表明,偏头痛发病与大脑皮质过度兴奋相关,而 γ -氨基丁酸(GABA)水平降低是大脑皮层过度兴奋的病理基础。丙戊酸通过抑制 GABA 氨基转移酶,提高脑内 GABA 水平来发挥作用。丙戊酸还可促进 GABA 神经递质的传导,使神经元去极化,抑制大脑皮质的过度兴奋,从而可提高偏头痛发作的阈值^[13];镁离子与偏头痛发作的关系亦已受到人们的关注,血清镁离子在偏头痛的发作中起重要作用。偏头痛患者在发作期和发作间期,其血清、唾液及脑脊液中均检测到镁离子水平的降低;镁离子通过抑制偏头痛先兆期体内释放的血管活性物质(5-羟色胺、去甲肾上腺素、前列腺素等)的释放而发挥作用;补充镁离子可阻断上述发病环节,从而达到

预防偏头痛的效果^[14]。

[参 考 文 献]

- [1] ZAMEEL CADER M. The molecular pathogenesis of migraine: new developments and opportunities[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(R1):R39.
- [2] 李舜伟, 李焰生, 刘若卓, 等. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2):65.
- [3] ABU-ARAFEH I. Flunarizine for the prevention of migraine—a new look at an old drug[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(3):204.
- [4] SHAHIEN R, SALEH SA, BOWIRRAT A. Intravenous sodium valproate aborts migraine headaches rapidly [J]. *Acta Neurol Scand*, 2011, 123(4):257.
- [5] ALI II, HERIAL NA, ORRIS M, *et al.* Migraine prophylaxis with topiramate and bone health in women [J]. *Headache*, 2011, 51(4):613.
- [6] LINDE M, MULLENERS WM, CHRONICLE EP, *et al.* Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6(6):CD 010611.
- [7] MAUSKOP A, VARUGHESE J. Why all migraine patients should be treated with magnesium [J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(5):575.
- [8] SILBERSTEIN SD, WINNER PK, CHMIEL JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization [J]. *Headache*, 2003, 43

(3):171.

- [9] GRACIA-NAYA M, RÍOS C, GARCÍA-GOMARA MJ, *et al.* A comparative study of the effectiveness of topiramate and flunarizine in independent series of chronic migraine patients without medication abuse [J]. *Rev Neurol*, 2013, 57(8):347.
- [10] BOSTANI A, RAJABI A, MORADIAN N, *et al.* The effects of cinnarizine versus sodium valproate in migraine prophylaxis [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(7):487.
- [11] TAJMIRIAHI M, SOHELIPOUR M, BASIRI K, *et al.* The effects of sodium valproate with fish oil supplementation or alone in migraine prevention: a randomized single-blind clinical trial [J]. *Iran J Neurol*, 2012, 11(1):21.
- [12] RAPOPORT AM, BIGAL ME. Preventive migraine therapy: what is new [J]. *Neurol Sci*, 2004, 25(3):s177.
- [13] MULL ENERS WM, CHRONICLE EP, VREDEVELD JW, *et al.* Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS [J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(1):35.
- [14] GONULLU H, GONULLU E, KARADAS S, *et al.* The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache [J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(7):694.

(本文编辑 周洋)

(上接第 45 页)

脏器损伤包括泌尿系统损伤和胃肠道损伤,泌尿系统损伤较为常见,发生率为 0.05% ~ 8.30%^[5]。输尿管损伤术中不易发现,本组输尿管损伤 4 例,均发生在 LTH,3 例于术后第 2、3 天出现输尿管阴道瘘,1 例于术后 30 d 出现输尿管阴道瘘,均行输尿管膀胱植入。可能因手术时贴近盆壁操作,增加了输尿管损伤的机会。而膀胱损伤术中较易发现,其中 1 例发生在 LSH,经阴道取子宫时误伤膀胱引起;1 例发生在 LTH,术后 30 d 出现膀胱阴道瘘。对于输尿管损伤, MERRITT 等^[6]指出,术前预防性留置输尿管导管可以在妇科腹腔镜手术中快速识别输尿管,降低输尿管意外损伤。而胃肠道损伤是妇科腹腔镜手术罕见但严重的并发症之一,发生率 0.10% ~ 0.54%^[7]。胃肠道损伤一般发现比较晚,常为单极电凝损伤或分离严重粘连时引起的电损伤或机械损伤。本组胃肠道损伤 4 例,发生率 0.12%,1 例因全麻导致胃胀气,第一 Trocar 穿刺时,造成胃穿刺性损伤;1 例发生在子宫内膜异位症手术中,盆腔粘连严重,分离盆腔黏连过程中损伤结肠,术后 20 h 引流管流出肠内容物;1 例不孕症穿刺时损伤小肠,检查发现腹茧症;1 例 LM 术中旋切肌瘤标本,旋切器误伤回肠。对于肠管损伤,初期均开腹,后期腹腔镜下直接修补。

3.3 腹腔镜手术并发症的预防 (1)严格掌握手术适应证;(2)加强对腹腔镜手术医生的技能培训,注重手术医生分级培训制度,手术操作由简单到复杂逐步过渡,困难手术不可勉强为之;(3)了解腹腔镜手术所用能源及器械的工作原理,对减少并发症的发生有重要作用;(4)完善相关设备,更新器械,尽量减少由器械缺陷造成的并发症;(5)重视术后患者的管理,发现问题及时处理。

[参 考 文 献]

- [1] WANG PH, LEE WL, YUAN CC, *et al.* Major complications of operative and diagnostic laparoscopy for gynecologic disease [J]. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2001, 8(1):68.
- [2] 张锋, 张静, 刘继荣. 45 例妇科腹腔镜手术严重并发症分析 [J]. *浙江创伤外科*, 2012, 17(4):535.
- [3] 蒋清清, 薛敏. 妇科腹腔镜中转开腹原因分析 [J]. *实用预防医学*, 2005, 12(6):1428.
- [4] 于丽君, 张震宇. 妇科腹腔镜手术 3 993 例并发症分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(4):290.
- [5] LAM A, KAUFMAN Y, SU YK, *et al.* Dealing with complications in laparoscopy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23(5):631.
- [6] MERRITT AJ, CROSBIE EJ, CHAROVA J, *et al.* Prophylactic pre-operative bilateral ureteric catheters for major gynecological surgery [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(5):1061.
- [7] 李立安, 张燕, 范文生, 等. 腹腔镜广泛性子宫切除术输尿管并发症 6 例分析 [J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31(9):856.

(本文编辑 卢玉清)