

氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的临床观察^Δ

王娟^{1*}, 申文娟², 姚旭³, 郑自通⁴, 邓珊珊^{5#} (1. 南华大学附属第二医院临床药学科, 湖南衡阳 421001; 2. 南华大学附属第二医院重症医学科, 湖南衡阳 421001; 3. 南华大学药学与生命科学院, 湖南衡阳 421001; 4. 南华大学附属第二医院药剂科, 湖南衡阳 421001; 5. 南华大学附属第二医院内分泌科, 湖南衡阳 421001)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2908-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.08

摘要 目的: 观察氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的疗效和安全性。方法: 72例急性偏头痛患者随机分为对照组(36例)和观察组(36例)。在常规治疗的基础上, 对照组患者口服盐酸氟桂利嗪胶囊, 65岁及以下每晚10 mg, 每日1次, 65岁以上每晚5 mg, 每日1次; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予注射用丹参多酚酸盐200 mg, 静脉滴注, 每日1次。两组均连续治疗至痊愈或连续治疗2周。观察两组患者的临床疗效、起效时间、痊愈时间, 治疗前后视觉模拟疼痛(VAS)评分、发作频率和持续时间及不良反应发生情况。结果: 治疗过程中两组均无患者终止、脱落, 均完成治疗。观察组患者总有效率(97.22%)显著高于对照组(86.11%), 起效时间、痊愈时间均显著短于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者VAS评分、发作频率、持续时间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者VAS评分、发作频率、持续时间均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗的基础上, 氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的疗效与安全性均较好。

关键词 氟桂利嗪; 丹参多酚酸盐; 急性偏头痛; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Flunarizine Combined with Salvianolate in the Treatment of Acute Migraine

WANG Juan¹, SHEN Wenjuan², YAO Xu³, ZHENG Zitong⁴, DENG Shanshan⁵ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Second Hospital Affiliated to University of South China, Hunan Hengyang 421001, China; 2. ICU, Second Hospital

- [2] 王任飞, 谭建, 张桂芝, 等. 2 125例甲状腺功能亢进患者¹³¹I治疗的回顾性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 421-426.
- [3] 毛晓健, 马晓丹, 刘丽, 等. 甲巯咪唑治疗379例甲状腺功能亢进儿童的单中心临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(1): 6-10.
- [4] 乔培超, 赵强. 穴位贴敷治疗格雷夫甲亢的临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(11): 1531-1532.
- [5] 孙科. 甲状腺功能亢进症中医证候学研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [6] 杨志英, 唐伟松. 甲状腺机能亢进与甲状腺癌: 附9例临床报告及文献复习[J]. 中国实用外科杂志, 1995, 15(2): 91-93.
- [7] Peterson ME, Guterl JN, Nichols R, et al. Evaluation of serum thyroid-stimulating hormone concentration as a diagnostic test for hyperthyroidism in cats[J]. *J Vet Intern Med*, 2015, 29(5): 1327-1334.
- [8] 张娟, 文重远, 余敏. 丙硫氧嘧啶片联合穴位埋线疗法治疗伴情绪障碍甲亢患者的疗效分析[J]. 湖北中医药大学
- [9] 司富春, 宋雪杰. 中医治疗甲亢的证候和方药分析研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3250-3253.
- [10] 张艳宏. 穴位贴敷疗法的理论基础及目前应用现状[J]. 西部中医药, 2007, 20(2): 1-3.
- [11] 李鸣镛, 林兰, 刘颖, 等. 中药甲亢宁对甲亢患者甲状腺激素水平影响的动态观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(6): 680-682.
- [12] 熊景红, 曾亚敏. 甲亢患者治疗前后血清性激素水平对比研究[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(1): 142-145.
- [13] Asker ME, Hassan WA, El-Kashlan AM. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats[J]. *Andrologia*, 2015, 47(6): 644-654.
- [14] Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, et al. Hyperthyroidism: a risk factor for female sexual dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2011, 8(8): 2327-2333.
- [15] 陆玉莲, 钱铁镛, 陈一丁, 等. 男性T2DM患者性激素水平与其骨代谢指标和骨密度的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20): 2393-2396.
- [16] 吴平. 甲亢患者骨代谢相关细胞因子及骨代谢指标的变化研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(24): 52-53.

Δ 基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目(No.16C1407)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理学和药理学。电话: 0734-8899939

通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 内科学。电话: 0734-8899939

(收稿日期: 2016-12-27 修回日期: 2017-05-16)

(编辑: 陈宏)

Affiliated to University of South China, Hunan Hengyang 421001, China; 3.School of Pharmacy and Life Science, University of South China, Hunan Hengyang 421001, China; 4.Dept. of Pharmacy, Second Hospital Affiliated to University of South China, Hunan Hengyang 421001, China; 5.Dept. of Endocrine, Second Hospital Affiliated to University of South China, Hunan Hengyang 421001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy and safety of flunarizine combined with salvianolate in the treatment of acute migraine. **METHODS:** A total of 72 patients with acute migraine were randomly divided into control group (36 cases) and observation group (36 cases). Based on routine treatment, control group was given Flunarizine hydrochloride capsules orally, 10 mg for 65 year-old and below once a day, 5 mg for more than 65 year-old once a day. Observation group was additionally given Flunarizine hydrochloride for injection 200 mg intravenously, once a day, on the basis of control group. Both groups were treated continuously till cured or for 2 weeks. Clinical efficacy, onset time, recovery time, VAS score, frequency and duration of headache attack, ADR were observed in 2 groups. **RESULTS:** In the course of treatment, the two groups did not terminate and fall off, and all of them completed the treatment. The total response rate (97.22%) of observation group was significantly higher than that (86.11%) of control group; onset time and recovery time of observation group were both shorter than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in VAS score, frequency or duration of headache attack between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, VAS score, frequency and duration of headache attack in 2 groups were all significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, flunarizine hydrochloride capsules combined with Salvianolate injection show significant efficacy for acute migraine with good safety.

KEYWORDS Flunarizine; Salvianolate; Acute migraine; Therapeutic efficacy; Safety

偏头痛(Migraine)属于血管性头痛,发作时头痛剧烈,主要表现为跳动样、多反复发作、一侧头痛或双侧头痛^[1-2]。在我国,男性偏头痛发病率约为3.4%~6.1%,女性约为12.9%~17.6%,且30岁以下患者发病率呈逐年上升趋势^[3]。目前,偏头痛的预防主要采用药物控制其急性发作;而急性发作期患者的主要治疗目的为控制症状。氟桂利嗪可通过拮抗钙离子进入血管平滑肌发挥扩张脑血管的作用,已广泛用于偏头痛的治疗,但效果欠佳,且常伴有疲倦、嗜睡、抑郁等多种不良反应,且停药后易复发。中医采用活血通络法治疗偏头痛的疗效已经得到认可^[4-5]。在本研究中笔者观察了氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年10月—2016年3月我院收治的72例急性偏头痛患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(36例)和观察组(36例)。对照组男性18例,女性18例;年龄22~50岁,平均年龄(32.44 ± 7.26)岁;病程6个月~5年,平均病程(2.13 ± 0.87)年;头痛程度:轻度10例,中度18例,重度8例。观察组男性17例,女性19例;年龄21~50岁,平均年龄(32.33 ± 7.46)岁;病程4个月~5年,平均病程(2.26 ± 0.79)年;头痛程度:轻度13例,中度14例,重度9例。两组患者性别、年龄、病程、头痛程度等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,

所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准——①均符合《中国偏头痛诊断治疗指南》^[6]中的相关标准:1周内反复发作 > 2 次,以一侧或双侧头痛为主,先兆性头痛伴持续性;②年龄 < 50 岁;③病程 > 3 个月,且入组前3个月内头痛发作次数 ≥ 6 次;④偏头痛急性发作;⑤偏头痛发作前后24 h内未服用治疗药物(如扩张血管药物、活血药物、止痛药物等可影响本研究结果的药物);⑥愿意参加本试验。排除标准:①长期服用止痛药物(持续1个月以上)者,或偏头痛发作24 h内服用相关药物治疗者;②由神经性、发热性、其他器官器质性病变引起的头痛;③嗜酒、特殊药物嗜好者;④精神异常、严重焦虑及抑郁者;⑤头部CT或磁共振提示有明显占位等病变者;⑥伴心脏病、糖尿病和恶性肿瘤等严重疾病,或患有其他系统终末期病变者;⑦依从性较差,治疗过程中大量酗酒、熬夜、进行大量体力活动者。

1.3 治疗方法

对照组患者口服盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森制药有限公司,规格:5 mg/粒,批准文号:国药准字H10930003)65岁及以下每晚10 mg,每日1次,65岁以上每晚5 mg,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,规格:200 mg,批准文号:国药准字Z20050249)200 mg,加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。两组均连续治疗至痊愈或连续治疗2周。治疗期间

避免使用其他扩张血管药物、活血药物及止痛药物,治疗后全部患者均留院观察1周或出院随访1个月。两组患者住院期间均需安静休息、镇痛,对病因明确的需进行对症治疗^[4]。

1.4 观察指标

观察两组患者起效时间、痊愈时间,治疗前后视觉模拟疼痛(VAS)评分、发作频率和持续时间及不良反应发生情况。VAS评分范围为0~10分,分数越高表示疼痛程度越严重。

1.5 疗效判定标准

痊愈:头痛、恶心呕吐、畏光、畏声等症状完全消失,1周内无复发;显效:头痛基本缓解,恶心呕吐、畏光、畏声等症状基本消失,头痛分级降低2个级,发作频率、持续时间好转>66%;有效:头痛、恶心呕吐、畏光、畏声等症状有所缓解,头痛分级降低1个级,发作频率、持续时间好转33%~66%;无效:未达上述标准^[7]。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。疼痛分级标准——I级:轻度头痛,不影响日常活动,神经反应不明显;II级:中度头痛,偶尔影响日常活动,伴轻度神经反应;III级:重度头痛,明显影响日常活动,神经反应介于II~IV级之间;IV级:严重头痛,发作时神经反应明显,必须卧床休息。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成治疗情况

治疗过程中两组患者均完成治疗,无终止、脱落情况。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	36	5(13.89)	12(33.33)	14(38.89)	5(13.89)	86.11
观察组	36	8(22.22)	18(50.00)	9(25.00)	1(2.78)	97.22*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.3 两组患者起效时间、痊愈时间比较

观察组患者起效时间、痊愈时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者起效时间、痊愈时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 2 Comparison of onset time and recovery time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	<i>n</i>	起效时间	痊愈时间
对照组	36	0.86±0.12	4.65±0.47
观察组	36	0.48±0.06*	3.75±0.65*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后VAS评分比较

治疗前,两组患者VAS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者VAS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后VAS评分比较($\bar{x} \pm s, 分$)

Tab 3 Comparison of VAS score between 2 groups($\bar{x} \pm s, score$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	36	6.74±1.63	5.15±1.93*
观察组	36	6.74±1.63	3.89±1.76**

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后发作频率、持续时间比较

治疗前,两组患者发作频率、持续时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者发作频率、持续时间均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后发作频率、持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of frequency and duration of headache attack between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	发作频率,次/2周		持续时间,h/次	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	4.73±1.45	3.15±0.43*	8.93±3.78	4.80±1.74*
观察组	36	4.89±0.89	2.32±0.46**	9.53±2.51	2.96±1.45**

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.6 不良反应

对照组患者出现1例疲倦,1例嗜睡,不良反应发生率为5.56%;观察组患者出现2例疲倦,1例嗜睡,不良反应发生率为8.33%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。出现的不良反应症状均较轻微,经对症治疗后消失。所有患者治疗前后血常规、

大小便常规、肝肾功能均未见明显异常,未发生明显过敏反应。

3 讨论

急性偏头痛是临床上最为常见的头痛类型之一,多属于血管源性头痛^[9]。临床表现以头痛为主,常伴发抑郁、烦躁、失眠等;可分为无先兆型偏头痛、先兆型偏头痛、可能偏头痛、视网膜偏头痛、偏头痛合并症等;其特征为反复发作,且常因劳累、情绪紧张而再次诱发^[9]。氟桂利嗪为选择性钙离子拮抗药,可阻止过量钙离子进入血管平滑肌,引起血管扩张,对脑血管的选择性较好^[10-11]。

偏头痛属中医“郁证”“头痛”范畴^[12]。中医认为其证型主要分为火热上扰、风邪袭络、痰浊阻络、脑窍瘀阻、久病致虚等,但均认为偏头痛的主要病因为血瘀,主证为瘀阻脑络。血瘀则脉不通,脑络受阻,不通则痛;瘀血内停,则血行不畅,脑脉失养,不荣则痛,故瘀阻脑络,头痛反复。中医治疗主要以活血化瘀、行血通络为主^[3],辅以镇痛安神;瘀血散则血行畅、脑脉充,脑脉血盛则脑络通而通,头痛自解。

丹参多酚酸盐具有活血、化瘀、通脉的作用^[14],其治疗急性偏头痛的机制可能与其活血、通脉的作用相关。丹参多酚酸盐是从单味中药丹参中提取出以丹参乙酸镁为代表的盐类化合物制剂^[15],其中单一成分丹酚酸B的含量为80%^[16],有研究表明其可通过抑制还原型辅酶Ⅱ氧化酶2(NOX₂)、NOX₁的表达,而实现对脑缺血再灌注损伤的保护作用^[17-18],这可能也是该药治疗急性偏头痛的原因之一。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,起效时间、痊愈时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者VAS评分、发作频率、持续时间均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的疗效和安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 彭雪梅.偏头痛患者的人格特征研究现状[J].重庆医学,2013,42(12):1417-1419.
[2] 付廷凯,朱广廷,王翀,等.钙离子拮抗剂围手术期应用

对面肌痉挛术后并发症的影响[J].中国临床神经外科杂志,2012,17(4):215-217.

[3] 龚廷亮.额区头皮针治疗偏头痛的临床疗效观察[J].北京中医药大学学报,2013,4(1):6-13.
[4] 薛彦忠,项建平,王立学,等.太极通天液及丹参口服液对偏头痛患者血浆 β -内啡肽的影响[J].中国疼痛医学杂志,2000,6(1):20-23.
[5] 葛林通,林力,张晋,等.丹参、双氯芬酸钠和 β -七叶皂苷钠联用治疗严重偏头痛疗效分析[J].中国临床药理学与治疗学,2002,7(3):250-251.
[6] 李舜伟.中国偏头痛诊断治疗指南[J].中国疼痛医学杂志,2011,7(2):73-74,86.
[7] 卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:105-109.
[8] 胡微.苯甲酸利扎曲普坦联合针灸治疗急性发作期偏头痛的临床观察[J].中国实用医药,2016,11(5):191-192.
[9] 赵英召,尹广,张娜,等.偏头痛的研究进展[J].临床合理用药杂志,2014,7(4):196-197.
[10] 吴友良,罗艳梅,高军.不同剂量氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的临床效果研究[J].中国药业,2012,21(23):73-74.
[11] 翟亚川,姚杰.针刺联合天麻白术汤治疗偏头痛急性发作的临床疗效观察[J].中国中医急诊,2015,24(7):1288-1290.
[12] 毛燕,崔慧娟,王玉才.救脑汤治疗偏头痛急性期(血瘀证)的疗效及对中医证候积分和血清LPA、TNF- α 水平的影响[J].中国中医急诊,2016,25(2):226-228.
[13] 廖美媛,樊光辉.偏头痛的中医治疗近况[J].现代中西医结合杂志,2014,23(2):215-217.
[14] 张晓雷,陈俊华,郭春霞,等.丹参多酚酸盐的药理作用研究[J].世界临床药物,2013,34(5):292-297.
[15] 郭刚,徐峰,王冉.丹参多酚酸盐对非ST段抬高急性冠脉综合征患者炎症因子的影响[J].中国新药与临床杂志,2010,29(8):599-601.
[16] 王蓉,潘沛.丹参多酚酸盐对肝硬化大鼠nf- κ B和IkBa表达的影响[J].中国新药与临床杂志,2011,30(1):51-55.
[17] 姜峥.丹参多酚酸盐抗脑缺血/再灌注氧化损伤的作用及机制[D].长沙:中南大学,2014.
[18] 曾明,邸晓辉,王金萍.注射用丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中疗效与安全性的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(5):225-229.

(收稿日期:2017-01-20 修回日期:2017-05-26)

(编辑:陈宏)