

偏头痛药物预防耐受现象研究现状

王庭亮 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科,山东省济南市 250021

摘要:目前偏头痛的预防治疗越来越受到重视。临床上药物预防耐受的现象屡见不鲜,主要表现为治疗初始阶段有效,但治疗一段时间后出现疗效变差或失效。据统计约有1%~8%接受预防治疗的偏头痛患者会出现耐受,但是国内外均缺少这方面的综述文献,本文阐述了偏头痛药物预防耐受的定義、机制、研究现状等。

关键词:偏头痛;药物预防;耐受;抵抗;机制;指南;抗癫痫药;交叉耐受

偏头痛是一种常见的反复发作的能够致残的脑功能疾病,可以导致患者大量的经济损失和社会功能的丧失,目前尚没有可以完全治愈的措施,主要依靠药物治疗,包括急性期药物治疗和预防治疗,目前临床预防措施并不充分。预防治疗的目的是降低头痛发作持续时间及疼痛程度、降低头痛的致残率、减少急性期药物的摄入、增加急性期治疗的效果,以改善生活、工作质量。预防治疗有效定义为降低偏头痛发作频率50%或以上^[1]。对于各种预防药物的有效性、可能出现的不良反应及如何选择药物,国内外已有大量的临床试验数据可供参考,但药物预防耐受的现象屡见不鲜。目前解决药物预防耐受的办 法包括重新使用原来有效的药物、更换药物剂量、更换药物种类或者联合用药,选择性的行为治疗和环境治疗也可能有效,但这些解决方法缺乏可靠的临床试验为依据。本综述旨在让临床医生更清楚的认识偏头痛药物预防耐受现象,为更好的处理耐受做铺垫,以供临床用药参考。

1 偏头痛药物预防现状

对于预防治疗的适应症,许多指南已经达成共识。如果偏头痛严重到降低病人的生活质量或病人每月发生3次或以上偏头痛而急性期治疗无效者应该考虑预防^[2]。关于预防药物如何选择的问题,可遵循的指南包括:①2000年偏头痛预防药物指南;②2008版欧洲神经科学联合会(European Federation of Neurological Societies)指南^[3-5];③2010年加拿大卡尔加里大学头痛评估和管理计划,依据美国预防特别工作组的分级标准,总结各种预防药

物疗效证据的可信度分级、临床印象及可能出现的各种不良反应的频率以及根据专家意见和临床试验分析得出的帮助进行药物选择的指南;④2012版加拿大头痛协会(Canadian Headache Society)指南;⑤2012版AAN/AHS成人发作性偏头痛药物预防指南^[6]。其中,新版指南即2012版AAN/AHS指南具有以下优点:①总结了大量种类的药物的信息(不仅包括常用药物);②目前,药物不良反应和潜在的损害并没有从临床试验中得到系统评估,所以病人对药物的耐受性很有可能被低估。其次,即使有疗效好的药物出现,如果仍继续推荐广泛使用低效或疗效不确定的药物,仅仅因为这些药物耐受性好,是不明智的,所以目前把药物耐受性作为推荐的衡量标准为时过早^[7]。新指南避免了这一缺陷,未把药物耐受性作为指南制定参考标准,仅根据药物疗效制定推荐等级;③该指南通过了A-GREE-II质量评估。虽然2012版AAN/AHS指南为新版指南且临床证据充足,但是,医生认为这并非临床实践指南,大部分预防有效的病人并不符合此指南的理念。最近几年比较有前景的发现是血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II1型受体拮抗剂对偏头痛的预防作用,同时有少数文献报道了非典型抗精神病药、营养品和肉毒毒素的预防作用^[1]。

当预防开始以后,只有1/3的患者会收到预期的效果(预防治疗有效定义为减少头痛发作频率50%或以上);一种可能是出现难以忍受的严重不良反应(如嗜睡、恶心、反应迟钝或体重增加),病人被迫停药;另一种可能的结果是预防无效。大多

收稿日期:2013-02-18;修回日期:2013-05-08

作者简介:王庭亮(1987-),男,山东大学医学院在读七年制硕士,主要从事偏头痛的研究。

通讯作者:陈春富(1963-),男,博士后,主任医师,博士生导师,主要从事偏头痛、癫痫的研究。E-mail:chencf301@163.com。

数患者开始治疗后 1 个月内出现效果,而且治疗效果在接下来的几个月内会持续增加,如果达到目标剂量后 2 个月仍无效,指南推荐停止该药预防。

关于何时停止预防治疗的证据较少,最近的一项研究显示 75% 的病人停止成功的预防治疗后发作频率会增加,复发时间平均在终止预防后 6 个月。目前已经通用的指南中或者没有提到,或者推荐头痛得到良好控制(发作频率降低 50% 以上)且持续 3~6 个月后可以停药,或者模糊的描述为“几个月”,总体来说,持续较长时间的预防治疗对难治性头痛致残的患者是比较稳妥的。如果已经决定了何时停用药物,药物剂量就可以在 2~4 周内减完^[1]。

偏头痛预防药物通过调节离子通道和神经递质系统使神经元兴奋性恢复正常,也能阻断皮质扩布性抑制(cortical spreading depression, CSD),防止外周或中枢痛觉致敏。其中,中枢致敏现象(central sensitisation phenomena, CSP)在偏头痛和紧张性头痛中的地位已经得到很好的认同,相关文献关注了急性期治疗中的刺激因素,但很少有报告描述预防治疗中神经敏感的刺激因素。在原发性头痛患者,CSP 似乎和慢性疼痛有关。弥漫性疼痛和纤维肌痛症(fibromyalgia, FMS)症状类似,都是 CSP 的外在表现,同时慢性头痛也有类似合并症,如颅周压痛、紧张和睡眠障碍等,这些共有的症状影响头痛发作频率以及患者的生活质量,这恰恰是偏头痛预防治疗需要关注的问题。意大利巴里大学神经精神科学系曾做过相关试验,作者召集了 20 个成年人偏头痛患者,分为两组,一组用度洛西汀 60 mg/d,另一组则采用放松训练和锻炼来减低颈部肌肉和背部肌肉的强度和柔韧性,结果两组治疗对降低头痛频率和缓解头部肌肉紧张都有效^[8]。综上,偏头痛的机制已经倾向于和 CSP 有关。如果治疗上更多的兼顾 CSP,可能对偏头痛的预防治疗有所裨益。

2 药物预防耐受的定义

药物预防耐受是临床上相对常见的药物治疗过程中出现的药物疗效逐渐降低的现象,偏头痛药物预防耐受表现为治疗初始阶段有效,降低发作频率 50% 以上。但治疗一段时间后有时会出现疗效降低或失效,表现为头痛频率增加和疼痛强度的增加。在偏头痛治疗过程中,急性期和预防治疗过程中均可能出现耐受,这是治疗过程中不可忽视的公认现象。

3 偏头痛药物预防耐受现象

在偏头痛药物预防耐受方面,国外有文献就药

物预防耐受的机制做了详尽的讨论,也开展了一些对药物预防耐受的偏头痛患者更换药物的临床试验。其中,可查阅的比较典型的试验有:①里约热内卢头痛中心及弗鲁米嫩塞联邦大学神经学院筛选出 34 个对阿替洛尔、去甲替林和氟桂利嗪三种药物联合治疗无效的偏头痛患者,更换为唑硫平后,22 个受试者预防治疗成功,因此得出结论唑硫平是上述三联耐受药物良好的替代者^[9];②罗马大学 S. Andrea 医院神经头痛中心及罗马大学神经及精神病学学院^[10]挑选了 34 例托吡酯治疗效果好但不良反应难以忍受的偏头痛患者,更换为唑尼沙胺后,耐受性好,只有 4 名受试者出现了短暂的可以忍受的不良反应,治疗 6 个月后,每月头痛天数减少,而且有明显的头痛程度、致残性减轻,止痛剂的使用量也有所减少。由于此方面的文献量少,涉及的药品种类也较少,同时就出现药物预防耐受以后如何进行药物选择缺少相关的经验性指导。

4 偏头痛药物预防耐受的可能机制

关于偏头痛药物预防耐受的可能机制,国外有相关文献做了详细的讨论^[11]。

4.1 药物动力学和药效学耐受

药物动力学耐受就是药物代谢过程变化或肝药酶诱导改变导致的药效降低;药效学耐受包括机体对药物的适应性改变(患者机体对长期服用的药物产生适应性改变,可能机制为受体的上调或下调^[12])和患者的行为影响(比如长期卧床、失业、抱怨等)。

4.2 药物诱导疾病进展

过度频繁服用急性期治疗药物是偏头痛加重的重要因素之一,而且很多治疗药物也被用于预防治疗,这可能是这些药物产生预防治疗中耐受现象的原因之一^[13]。

4.3 非特异性或安慰剂效应

患者对成功治疗的期望值和信念也可以影响疗效,安慰剂效应的影响因素包括患者自身、医生、医患关系、疾病的自然发展、治疗措施等^[14]。

4.4 疾病发展的可变性

偏头痛是一种临床起伏波动的疾病,表现为头痛的频率时高时低和疼痛程度时轻时重,因此很难鉴别患者症状的加重或好转是归因于药物疗效还是疾病自身的变异。一般来说,重新开始同样的治疗方案可能会产生不同的效果,为避免临床医生对小幅度的随机的症状波动产生过度反应,可以适当

提高治疗成功的标准。

4.5 疾病自然进展

疾病的自然进展影响因素包括先天因素(如遗传因素)和后天因素(如外伤、肥胖、睡眠减少等)可加重偏头痛。对于真正的难治性偏头痛患者,暂时的好转可能是因为非特异性因素导致或者只是小的头痛活动的偶然波动,这类病人往往需要联合药物治疗或康复治疗^[15, 16]。

4.6 药物服用问题

患者服药的依从性,包括不能坚持规律服药、不按医嘱服药、药店买药时适应症错误和其他不可预知的因素等^[17]。对于依从性差的患者,必要时检查患者血药浓度,建议患者带来药盒或药瓶以检查服用情况,用非责问的方式询问药物服用情况。

4.7 药品质量问题

有时药品质量问题也不能忽视,如药厂生产药物过程中出现了问题。一项统计估计每100万件药品中存在3.5万件次品^[18-20]。

4.8 患者不准确的反馈

患者记录的头痛日记是头痛诊断和做出治疗决定的“金标准”,但患者记录头痛日记的遵从性不理想,而且纸质的日记容易丢失,即便于互联网上在线记录,遵从性也不理想。同时,患者往往会高估头痛的强度及头痛持续时间^[21]。

4.9 交叉耐受

交叉耐受表现为对一种药物产生的耐受有时会引起同类药物耐受的现象。交叉耐受的生理基础可能与同类药物共同的作用机制有关。比如,抗癫痫药物的交叉耐受首先在苯二氮䓬类和其他的抗癫痫药中得到证实,这些抗癫痫药均作用于GABAA受体中苯二氮䓬位点。然而,许多抗癫痫药物的作用机制并不明确且系多靶点,所以很难得出明确的结论。交叉耐受有时会持续下去并且引起同类药物耐受的现象。在临床实践中,交叉耐受可能难以察觉,但在可以操控药物暴露时机的研究中较容易识别。一项观察小鼠对抗癫痫药物产生交叉耐受现象的实验可供参考,在把小鼠随机分为实验组和对照组,实验组按照每天给药2次,持续3d的苯二氮䓬类或丙戊酸钠预处理,对照组未经预处理,之后两组均给予氯巴占、氯硝西泮、地西泮、劳拉西泮、苯巴比妥钠、丙戊酸钠,通过比较两组抗癫痫效果,得出结果除苯二氮䓬类和苯巴比妥钠,其余药物组合均可产生交叉耐受^[22]。

5 针对偏头痛药物预防耐受的策略

首先,收集患者相关信息,比如患者既往药物服用情况、依从性、药物质量、可能使症状加重的环境诱发因素等。

如果考虑长期多次预防用药产生药效学或药动学耐受,则停用可能影响偏头痛预防药物疗效的其他药物,根据患者情况适当增加药物剂量。若加量仍无效,则根据新指南^[6]推荐更换药物,按照A级、B级、C级、U级的推荐等级选择合适的替换药物,从小剂量开始用药,密切观察药物不良反应,若数次单药治疗无效,才考虑联合治疗,也尽量参考新指南选择联合的药物,仍需从小剂量开始逐渐加量;如果患者存在不定时定量服药、擅自停药或者其他不按医嘱执行的行为,考虑因为依从性差引起耐受,则处理方法包括对病人的宣教,强调遵循医嘱的重要性、尽可能监督药物服用的操作过程(比如何时调整药物剂量,持续多长时间),减少医嘱的复杂性,比如调整药物服用频率为一天一次^[23];如果怀疑环境因素(如噪音、强光)或其他诱发因素(比如睡眠差、摄入过多咖啡、精神紧张)引起药效丢失,那么继续(或重新开始)治疗,同时避免接触这种环境,并针对可能的诱发因素做出防治措施,比如改善睡眠饮食、接受肌肉松弛训练、肌电生物反馈疗法、热生物反馈结合松弛训练、经皮电磁刺激神经疗法、高压氧疗法、冰袋压敷局部、咬合调整、针灸、理疗等,同时观察药物疗效。

参 考 文 献

- [1] Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. CMAJ, 2010, 182(7): E269-E276.
- [2] Pryse-Phillips WEM, Dodick DW, Edmeads JG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. CMAJ, 1997, 156(9): 1273-1287.
- [3] Burgunder JM, Finsterer J, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias. Eur J Neurol, 2010, 17(5): 641-648.
- [4] Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 2006, 13(6): 560-572.
- [5] Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 2009, 16(9): 968-981.
- [6] Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and com-

- parison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*, 2012, 52(6): 930-945.
- [7] Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: Neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med*, 2009, 169(19): 1737-1739.
 - [8] de Tommaso M, Sardaro M, Vecchio E, et al. Central sensitisation phenomena in primary headaches: overview of a preventive therapeutic approach. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2008, 7(6): 524-535.
 - [9] Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med*, 2010, 11(1): 48-52.
 - [10] Villani V, Ciuffoli A, Prosperini L, et al. Zonisamide for migraine prophylaxis in topiramate-intolerant patients: an observational study. *Headache*, 2011, 51(2): 287-291.
 - [11] Loder EW, Rizzoli P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache*, 2011, 51(8): 1336-1345.
 - [12] Wang Y, Krishnan HR, Ghezzi A, Yin JC, Atkinson NS. Drug induced epigenetic changes produce drug tolerance. *PLoS Biol*, 2007, 5(10): e265.
 - [13] Meng ID, Harasawa I. Chronic morphine exposure increases the proportion of on-cells in the rostral ventromedial medulla in rats. *Life Sci*, 2007, 80(20): 1915-1920.
 - [14] Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*, 2011, 14(2): 145-161.
 - [15] Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 2003, 106(1-2): 81-89.
 - [16] Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, et al. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: A population-based study. *Neurology*, 2007, 69(11): 1169-1177.
 - [17] James KL, Barlow D, McCartney R, et al. Incidence, type and causes of dispensing errors: A review of the literature. *Int J PharmPract*, 2009, 17(1): 9-30.
 - [18] Cogdill RP, Knight TP, Anderson CA, et al. The financial returns of investments in process analytical technology and lean manufacturing: Benchmarks and case study. *J PharmInnov*, 2007, 2(1-2): 38-50.
 - [19] Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. *Am Pharm*, 2004, 7(6): 10-15.
 - [20] Tamir O, Friedman N, Furman-Assaf S, et al. The problem of counterfeit drugs is also increasing. Counterfeit drugs in Israel and worldwide. Part I: The extent of occurrence and impending threats. *Harefuah*, 2010, 149(7): 466-469; 479.
 - [21] Moloney MF, Aycok DM, Cotsonis GA, et al. Headache. An Internet-based migraine headache diary: Issues in Internet-based research. *Headache*, 2009, 49(5): 673-686.
 - [22] Gent JP, Bentley M, Feely M, et al. Benzodiazepine cross-tolerance in mice extends to sodium valproate. *Eur J Pharmacol*, 1986, 128(1-2): 9-15.
 - [23] Mulleners WM, Whitmarsh TE, Steiner TJ. Non compliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia*, 1998, 18(1): 52-56.

偏头痛非头痛症状的发病机制及药物干预

万林 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科, 山东省济南市 250021

摘要:偏头痛是一种临床常见的慢性神经血管性疾病,其发生机制尚不明确,其中与其非头痛症状发生有关的有皮质扩散性抑制、视网膜感光通路调节及下丘脑调节等。偏头痛常伴发心脑血管疾病、精神疾病及癫痫发作等。同时,偏头痛药物可同时干预偏头痛的先兆、头痛及非头痛症状,包括 Ca^{2+} 通道阻断剂、麦角碱类、 β -受体阻断剂、曲坦类、止吐剂、抗抑郁药及抗癫痫药等。

关键词:偏头痛;非头痛症状;机制;药物;干预

偏头痛是一种十分常见的疾病,其主要特征 为反复发作的分散性疼痛或非痛性现象以及大量

收稿日期:2012-12-27;修回日期:2013-02-04

作者简介:万林(1987-),硕士,主要从事偏头痛及其药物治疗的研究。

通讯作者:陈春富(1963-),科副主任,主任医师,博士后,主要从事偏头痛及癫痫的基础及临床研究。E-mail:chenchf301@163.com。