

· 临床经验 ·

托吡酯治疗儿童偏头痛的临床研究

方洁,王子才

(上海交通大学附属第六人民医院儿科,上海 200233)

[中图分类号] R741 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)06-0509-02

偏头痛是神经内科常见病之一,近年来在儿童和青少年中的发病率逐年上升,成为困扰儿童和青少年的主要问题之一。随着临床研究的深入,偏头痛的治疗也有了很大的进展,我们采用托吡酯(妥泰)预防和治疗儿童偏头痛取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 对象

将2002年6月至2005年6月3年间来我院小儿神经专科门诊就诊的78例偏头痛患儿(诊断标准根据左启华主编的《小儿神经系统疾病》第2版,小儿偏头痛的诊断),根据家长的意愿分成治疗组和对照组。治疗组40例中男17例,女23例,年龄6~13岁,平均年龄 10.1 ± 1.7 岁,平均病程 1.6 ± 0.4 年,有先兆表现14例,有家族史32例;对照组38例中男16例,女22例,年龄6~13岁,平均年龄 9.9 ± 1.6 岁,平均病程 1.5 ± 0.6 年,有先兆表现10例,有家族史28例。两组性别、年龄和病程的差别均无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

治疗组在头痛发作时予阿司匹林口服,发作间歇期予托吡酯 12.5 mg/d (约每日 0.5 mg/kg)起始,每晚1次或分成2次口服,每周增加 12.5 mg ,直至发作控制或不能耐受为止,常规剂量为每日 $3 \sim 5 \text{ mg/kg}$,最小剂量在每日 1.5 mg/kg ,即可达到控制发作,最大剂量至 125 mg/d ,疗程6个月。对照组仅在头痛发作时予阿司匹林口服,发作间歇期不作任何治疗。

观察头痛发作的频率及每次发作持续的时间,比较用药前后头痛发作的频率及每次发作持续的时间;观察头痛发作程度改善情况。患儿随访半年至

2年,平均随访1.5年。

入选的患儿均作详细体格检查和神经系统检查,并作肝、肾功能和血常规检查,全部患儿均作EEG、TCD及脑CT检查,部分患儿作头颅SPECT检查。所有患儿排除了由于屈光不正、副鼻窦炎引起的头痛及紧张性头痛。

2 结果

2.1 用药前后头痛发作频率和持续时间比较

治疗组治疗前头痛发作的频率为1~2月发作1次,持续时间短者10余分钟,长则可达24h,平均 $2.6 \pm 3.8 \text{ h}$;用药后头痛发作的频率为6~12月发作1次或不发作,持续时间为数分钟至数小时,平均 $0.6 \pm 0.9 \text{ h}$,均有明显减少($P < 0.01$)。对照组发作频率和持续时间无明显变化。见表1。

2.2 两组疗效比较

疗效评估的标准:以服药后无发作为控制;头痛程度下降,持续时间缩短,发作频率 $< 50\%$ 以上为好转;改善不明显,发作频率 $> 50\%$ 为无效。头痛程度因有些患儿不能明确表述而以能否承受为标准。治疗组用药后其中21例控制,随访期间未再有偏头痛发作;12例头痛发作明显改善,随访期间发生1次偏头痛发作,持续的时间也均有明显缩短,头痛程度明显减轻;另有7例与用药前比较,改善不明显。对照组发作期间程度无明显改变,两组总有效率比较差异有显著性。见表2。

2.3 治疗前后EEG和TCD变化

治疗前对全部患儿均作EEG和TCD检查。发现11例(14.1%)患儿(治疗组6例,对照组5例)脑电图有异常,其中7例来就诊时为头痛发作期患儿(治疗组4例,对照组3例)。异常脑电图均表现为散在性低-中电位尖波,无明显痫样放电及局灶性

[收稿日期]2006-05-04;[修回日期]2006-07-04

[作者简介]方洁,女,大学,主治医师。主攻方向:小儿神经专业。

改变。经治疗后治疗组中除1例原头痛发作期患儿外余均转为正常,1例仍有散在低电位尖波。对照组随访中复查脑电图无明显改变。经颅超声多普勒检查治疗组有23例(其中10例为头痛发作期)、对照组中有21例(其中8例为头痛发作期)表现为基底动脉或大脑前动脉、中动脉血流速度增加或减慢,经治后复查TCD治疗组中17例转为正常。对照组中头痛缓解期有10例复查TCD,其中7例正常,另有11例未复查TCD。CT检查均正常。治疗前对治疗组中EEG异常4例、TCD异常4例患儿行SPECT检查均正常。

2.4 不良反应发生情况

观察组服用托吡酯后6月、12月复查肝、肾功能和血常规均无明显异常。观察组服药后临床无明显体重下降、不出汗等不适主诉。

表1 托吡酯治疗儿童偏头痛的疗效比较

	发作频率 (月/次)	持续时间 (h/次)	头痛程度
用药前	1.6±0.5	2.6±3.8	不能承受
用药后	0.5±0.6 ^a	0.6±0.9 ^a	能承受

a 与用药前比较 $P < 0.01$

表2 用药后头痛发作程度改善情况 例(%)

	n	控制	好转	无效	总有效
对照组	38	1(2.6)	3(7.9)	34(89.5)	4(10.5)
观察组	40	21(52.5)	12(30)	7(17.5)	33(82.5) ^a

a 与对照组比较 $\chi^2 = 37.65$, $P < 0.01$

3 讨论

偏头痛是一种以反复发作性头痛为主要症状,伴有或无先兆和伴随症状的综合征。在儿童中7岁以前发病率较低,随着年龄的增长发病率逐渐增高,到10~13岁时达高峰,女孩的发病率较男孩高,至13岁以后发病率下降,特别是男孩下降更为显著^[1]。偏头痛的发病机制尚不清楚,可能与多种因素有关,一种是血管学说,即血管的收缩和舒张功能失调,引起偏头痛发作^[2]。二是神经源学说,认为与脑神经兴奋性增加、扩展性皮质抑制及神经递质系统异常有关^[3]。此外偏头痛还受饮食、内分泌、遗传、精神因素、免疫因素的影响^[4]。在发作期或间歇期偏头痛患儿脑电图的异常率均比正常对照组增高,可表现为阵发性慢波、弥漫性慢波、偶可出现棘波^[5]。在我们的资料中有11例患儿的EEG异常,出现散在性低-中电位尖波,提示偏头痛患儿的神经兴奋性较正常儿童为高。

国内外近年均有使用抗癫痫药预防和治疗偏头痛的报道^[6~8],但是其中有些药物(苯巴比妥、丙戊酸钠等)的疗效有限,同时由于各种不良反应也限制了在临床中的应用^[8,9]。本研究中我们使用了托吡酯来预防和治疗偏头痛,利用其不仅可以阻断电压依赖性钠离子通道,抑制持续反复的放电,而且可提高 γ -氨基丁酸(GABA),激活其受体的活性,从而增强抑制性神经递质作用及抑制兴奋性氨基酸受体的三重药理机制^[10]对40例患儿进行观察。经治疗后,患儿头痛发作的频率明显减少,每次发作持续的时间也明显缩短。这与Winner等^[11]的研究结果一致。治疗过程中未发生肝肾功能损害和血常规的改,临床无明显不良反应。本组资料表明在儿童偏头痛患者中,使用托吡酯预防和治疗其发作具有良好的效果和安全性,能明显地改善患儿的症状、控制发作,说明儿童患者对托吡酯具有较好的耐受性^[6]。采用托吡酯口服,不仅可以预防偏头痛的发作,而且副作用小。

[参 考 文 献]

- [1] Aromaa M, Sillanpaa M, Aro H. A population-based follow-up study of headache from age 7 to 22 years [J]. *Headache Pain*, 2000, 1(1): 11-15.
- [2] Humphrey PP. How it started [J]. *Cephalalgia*, 2001, 21(Suppl 1): 2-5.
- [3] Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(1): 7-13.
- [4] 李军. 头痛的诊断和治疗[M]. 青岛: 青岛出版社, 1998, 31-53.
- [5] 吴保敏, 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 北京: 人民出版社, 2002, 690-703.
- [6] 黄志, 程敏, 陈琼. 妥泰预防儿童偏头痛发作的临床研究[J]. *重庆医学*, 2005, 34(5): 706-707, 710.
- [7] Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(4): 490-495.
- [8] Pascual J, Sanchez del Rio M, Mateos V, Lainez JM, Hernandez-Gallego J, Leira R, et al. Topiramate for patients with refractory migraine: an observational, multicenter study in Spain [J]. *Neurologia*, 2003, 18(7): 364-367.
- [9] Krymchantowski A, Tavares C. Weight variations in patients receiving topiramate migraine prophylaxis in a tertiary care setting [J]. *Med Gen Med*, 2004, 6(3): 48.
- [10] 肖波, 张进, 章蓓. 新型抗癫痫药妥泰的研究近况[J]. *国外医学·神经病学神经外科学分册*, 2000, 27(6): 296-299.
- [11] Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Headache*, 2005, 45(10): 1304-1312.

(本文编辑: 吉耕中)