

· 论著 ·

塞来昔布治疗急性偏头痛的临床观察

张君雁*

信阳职业技术学院附属医院神经内科 (河南 信阳 464000)

【摘要】目的 观察塞来昔布治疗偏头痛的临床效果。**方法** 研究对象为在本院诊治的120例急性偏头痛患者, 随机分为对照组(n=60, 给予苯甲酸利扎曲普坦片治疗)和观察组(n=60, 给予塞来昔布+苯甲酸利扎曲普坦片治疗), 连续治疗2周, 对两组的治疗效果和安全性进行评价。**结果** 两组2h头痛缓解率和2h最烦人症状缓解率比较, 观察组均高于对照组(P<0.05)。治疗后, 观察组视觉模拟评分(VAS)显著低于对照组(P<0.05), 改善值高于对照组(P<0.05)。治疗后, 观察组头痛发作频率及维持时间均少于对照组(P<0.05)。治疗期间, 两组均未出现心血管不良事件, 且两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 在治疗急性偏头痛时加用塞来昔布可以提高临床疗效, 而且安全较高。

【关键词】 急性偏头痛; 塞来昔布; 治疗效果; 安全性

【中图分类号】 R747.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.008

Clinical Observation on Celecoxib in The Treatment of Acute Migraine

ZHANG Jun-yan*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang 464000, Henan Province, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of celecoxib in the treatment of migraine. **Methods** Totally 120 patients with acute migraine who were diagnosed and treated in the hospital were selected as the subjects of the study, and they were randomly divided into control group (n=60, treated with rizatriptan benzoate tablets) and observation group (n=60, given celecoxib + rizatriptan benzoate tablets), and the two groups were continuously treated for 2 weeks. The therapeutic effect and safety of the two groups were evaluated. **Results** The 2h headache relief rate and 2h most annoying symptom relief rate of observation group were higher than those of control group (P<0.05). After treatment, the Visual Analogue Score (VAS) of observation group was significantly lower than that of control group (P<0.05), and the improvement value was higher than that of control group (P<0.05). After treatment, the frequency and duration of headache attack in observation group were less or shorter than those in control group (P<0.05). During treatment, there were no cardiovascular adverse events in the two groups, and there were no statistically significant differences in the incidence rates of adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Addition of celecoxib can improve the clinical efficacy and has a high safety in the treatment of acute migraine.

Keywords: Acute Migraine; Celecoxib; Therapeutic Effect; Safety

偏头痛具有一定的致残性和反复发作性, 在临床较为多见, 一般中青年发病率高于儿童及老年人, 女性发病率高于男性^[1]。急性偏头痛的主要表现为呈中重度搏动性发作, 多为单侧, 持续时间4~72h, 并伴随自主神经功能紊乱症状(如恶心呕吐、惧声、畏光等)^[2-3]。报道显示^[4], 急性偏头痛患者更易发生睡眠障碍、焦虑抑郁、脑卒中、自杀行为等, 已严重影响患者的工作和生活。目前, 临床治疗急性偏头痛仍然以药物控制为主, 5-羟色胺受体激动剂-苯甲酸利扎曲普坦片是临床推荐的抗偏头痛的一线药物, 但频繁使用不仅会增加过量性头痛发生风险, 还会影响药效^[5]。塞来昔布是非甾体抗炎药, 也是临床已经证实的有治疗偏头痛效果的非特异性药物, 但可能导致心血管不良事件^[6]。为提高急性偏头痛的治疗效果, 临床一方面积极开发特异性的新药, 另一方面寻求联合用药。基于此, 本研究在急性偏头痛一线用药的基础上使用塞来昔布, 以期临床提供更多的选择。先做如下具体报告。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从2015年7月至2020年7月本院接诊的急性偏头痛患者中选取120例作为研究对象, 按照随机数字表法将其分为两组, 观察组和对照组各60例。观察组: 男性15例, 女性45例; 年龄24~68岁, 平均(47.58±6.27)岁; 病程1~10年, 平均(5.22±1.46)年; 头疼位置: 额部13例, 颞部 32例, 顶部5例, 枕部10例; 头痛程度: 中度39例, 重度21例。对照组: 男性17例, 女性43例; 年龄25~65岁, 平均(46.21±6.11)岁; 病程1~10年, 平均(5.15±1.32)年; 头疼位置: 额部14例, 颞部 31例, 顶部7例, 枕部8例; 偏头痛程度: 中度38例, 重度22例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

纳入标准: 符合急性偏头痛相关诊断标准^[7]; 年龄18~70岁; 头痛程度为中重度; 接诊前意识清醒且未自行服用缓解疼痛的药物; 知晓研究内容并且同意。排除标准: 慢性偏头痛或其他特殊类型的偏头痛; 合并心、肝、肾功能严重不全者; 精神异常者; 合并有冠心病或伴有脑干先兆者; 妊娠或哺乳期女性患者; 对本研究涉及药物不耐受者。

1.2 治疗方法 对照组给予苯甲酸利扎曲普坦片治疗, 10mg/次, 1次/d, 连续用药2周。观察组在对照组的基础上联合使用塞来昔布, 0.2g/次, 1次/d, 治疗时间为2周。

1.3 观察指标 (1)2h头痛缓解率及2h最烦人症状缓解率: 2h头痛缓解率指偏头痛首次发作时为中度或重度疼痛, 用药2h内变为轻度疼痛或无痛的人数占总人数的百分比; 2h最烦人症状缓解率指在给药2h内, 患者偏头痛伴随症状(包括恶心呕吐、惧声、畏光等)缓解的人数占总人数的百分比。(2)VAS评分改善状况: 于治疗前后采用视觉模拟评分^[8](VAS)法评估患者头痛程度及并计算改善值, VAS法指在纸片上标一条10cm长度的横线, 标好刻度, 两端分别标数字0和数字10, 数值越大则疼痛程度越严重。VAS改善值=治疗前VAS评分-治疗后VAS评分。(3)头痛发作频率及持续时间: 发作频率指一周内偏头痛发作的次数; 持续时间指头痛发作到症状消失经历的时间。(4)安全性: 包括心血管事件和常见的不良反应(包括恶心、头晕、口干、疲劳等)。

1.4 数据统计 采用SPSS 22.0软件对数据进行分析, 计量资料符合正态分布且方差齐, 用($\bar{x} \pm s$)表示, 组内比较采用配对样本t值进行检验, 两组间比较采用独立样本t值进行检验; 计数资料用[n(%)]表示, 采用 χ^2 进行检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义。

【第一作者】张君雁, 女, 主治医师, 主要研究方向: 神经。E-mail: zjy505050@163.com

【通讯作者】张君雁

2 结果

2.1 2h头痛缓解率及2h最烦人症状缓解率 观察组2h头痛缓解率、2h最明显症状缓解率分别为61.67%、53.33%，均高于对照组的40.00%、35.00%，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组2h头痛缓解率和2h最烦人症状缓解率比较(例, %)

组别	例数	2h头痛缓解人数	2h最明显症状缓解人数
观察组	60	37(61.67)	32(53.33)
对照组	60	24(40.00)	21(35.00)
χ^2 值		5.635	4.089
P值		0.018	0.043

2.2 VAS评分改善状况 治疗前, 两组VAS评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组VAS评分均降低($P<0.05$), 且观察组显著低于对照组($P<0.05$), VAS改善值优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后VAS评分改善状况(分)

组别	例数	治疗前	治疗后	改善值
观察组	60	7.25±1.42	2.68±0.84a	4.57±0.76
对照组	60	7.21±1.35	3.76±0.92a	3.45±0.59
t值		0.158	6.715	9.017
P值		0.875	<0.001	<0.001

注: 与治疗前相比, ^a $P<0.05$

2.3 头痛发作频率及持续时间 治疗前, 两组头痛发作频率及持续时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 观察组头痛发作频率及持续时间均少于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后头痛发作频率及持续时间比较

组别	例数	发作频率(次/周)		持续时间(h/次)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	3.15±1.06	2.01±0.40a	6.11±1.25	1.67±0.55a
对照组	60	3.12±1.17	2.55±0.53a	6.20±1.17	3.35±0.74a
t值		0.147	6.299	0.407	14.114
P值		0.883	<0.001	0.685	<0.001

注: 与治疗前相比, ^a $P<0.05$

2.4 安全性 两组均未出现心血管不良事件, 观察组和对照组不良反应发生率分别为26.66%、18.33%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应比较(例, %)

组别	例数	恶心	头晕	口干	疲劳	总发生
观察组	60	3(5.00)	5(8.33)	3(5.00)	5(8.33)	16(26.66)
对照组	60	2(3.33)	4(6.67)	2(3.33)	3(5.00)	11(18.33)
χ^2 值						1.195
P值						0.274

3 讨论

急性偏头痛是神经科常见疾病, 全球发病率在10%以上, 随着偏头痛人数的增多及研究的深入, 人们对偏头痛的发病机制有了进一步认识, 并形成了三叉神经血管反射学说、皮层扩步性抑制学说、血管学说及多巴胺学说等^[9]。其中三叉神经血管反射学说认为偏头痛是因为神经血管失调, 使下丘脑、后三叉神经脊核尾核相继被激活, 进而释放出神经肽, 导致血管收缩, 最终引起偏头痛发作, 是目前最为认可的学说^[10]。研究还发现^[11], 偏头痛的发生发展与血浆5-HT浓度降低, 以及P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平升高有关。5-HT广泛存在与神经突触及大脑皮层, 具有神经抑制性, 在偏头痛急性发作时, 大量5-HT从血小板中释放出来, 进入血浆导致血管扩张, 随后浓度降低血管收缩, 由此造成头痛^[12]。苯甲酸利扎曲普坦片属于第二曲普坦类药物, 能够选择性作用于5-HT 1B和1D受体, 与同类其他药物相比, 半衰期短、副作用少, 是临床治疗急性偏头痛的一线药物^[13]。近年研究发现^[14], 炎性因子是偏头痛病理过程的一个关键环节, 在三叉神经血管系统被激活释放

出多种神经肽后, 会引发各种级联反应如血浆蛋白渗出、血管扩张、肥大细胞脱颗粒等, 释放出大量炎性因子[包括CGRP、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、环氧合酶-2(COX-2)等], 通过介导NF- κ B信号通路参与偏头痛的病理过程。塞来昔布属于非甾体抗炎药, 可特异性抑制COX-2的活性, 进而发挥镇痛作用。相关动物实验指出^[15], 塞来昔布可能通过抑制正磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(AKT)信号通路来降低炎症反应、修复受损神经传导功能, 从而减轻神经疼痛。

用药2h头痛缓解率和2h最烦人症状缓解率是临床推荐的急性偏头痛治疗效果的主要观察指标, VAS评分、偏头痛发作频率及持续时间是其次要指标^[16]。本研究结果显示, 观察组2h头痛缓解率及2h最烦人症状缓解率均高于对照组, VAS评分低于对照组, 头痛发作频率及持续时间少于对照组, 均表明塞来昔布与苯甲酸利扎曲普坦片联用止痛效果更显著。这与药物的作用机制不同有关, 苯甲酸利扎曲普坦片属于5-HT受体激动剂, 通过活化5-HT 1B/1D受体来扩张血管, 缓解头痛; 而塞来昔布是通过抑制COX-2活性, 产生镇痛功效, 二者联合使用镇痛效果会产生叠加作用, 故治疗效果更明显^[17-18]。既往类似研究也指出^[19], 非甾体抗炎药-尼美舒利分散片与钙通道阻滞剂-盐酸氟桂利嗪联合治疗偏头痛可产生协同作用, 明显缓解患者头痛及相关症状。本研究中, 观察组和对照组不良反应发生率分别为26.66%、18.33%, 差异无统计学意义, 而且未发生心血管不良事件, 说明塞来昔布的使用不会增加药物的毒副作用, 具有较高的安全性。以往报道认为^[20], COX-2长期持续受抑制可能会增加患者心血管事件的发生风险, 但仅限于长期大剂量的使用, 因为塞来昔布的半衰期较短, 90min即可达到血药峰浓度, 每日0.2g的剂量是安全的。

综上所述, 在常规治疗急性偏头痛的基础上联用塞来昔布可以提高临床疗效, 而且不会增加药物的不良反应。

参考文献

- [1] 尹梓名, 董利, 孔祥勇. 基于国际头痛诊断标准的原发性头痛辅助决策系统[J]. 计算机应用研究, 2019, 36(2): 461-465.
- [2] Collaborators G 2 N. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 459-480.
- [3] 黄文燕, 何文, 杜丽娟, 等. 偏头痛与颞颥性脑卒中患者卵圆孔未闭的声像图特征分析[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(12): 50-53.
- [4] Takeshima T, Wan Q, Zhang Y, et al. Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 111-115.
- [5] 董雪佳, 江名芳. 偏头痛药物治疗新进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(5): 385-390.
- [6] 李文举, 唐旭, 李亦梅, 等. 颈脊神经后支射频消融术联合塞来昔布治疗颈源性头痛临床疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(6): 715-717.
- [7] 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): 65-86.
- [8] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(2): 34-34.
- [9] 张宇叶, 赖小燕, 吴双, 等. 针刺治疗偏头痛的血管源学说机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(3): 305-308.
- [10] 魏韬, 鲁凌云, 孙路强, 等. 针刺治疗偏头痛的三叉神经血管机制研究新进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11): 2726-2729.
- [11] Malhotra R. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2016, 19(2): 175-182.
- [12] 吴爽, 赵钧. 益气线灸法对气虚血瘀型偏头痛患者血浆5-HT与脑血流速的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 485-488.
- [13] 曹丽翠, 王磊, 贾红云, 等. 苯甲酸利扎曲普坦联合针灸治疗急性发作期偏头痛61例[J]. 中国老年学, 2015, 35(10): 2766-2767.
- [14] 李霖, 王小莹, 李楠, 等. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子- κ B(NF- κ B)通路参与偏头痛发病机制中的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 153-156.
- [15] 刘宇, 何雨, 李耀. 环氧合酶-2 抑制剂塞来昔布对CC1模型大鼠疼痛及 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 中国药师, 2020, 23(1): 10-14.
- [16] 蒲圣雄, 谭戈, 王达岩, 等. 针刺对偏头痛急性发作期止痛疗效Meta分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 63-66.
- [17] 氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(21): 2908-2911.
- [18] Yoshida T, Homma S, Shibasaki S, et al. Postoperative analgesia using fentanyl plus celecoxib versus epidural anesthesia after laparoscopic colon resection[J]. Surgery Today, 2016, 47(2): 1-8.
- [19] 何芙蓉, 田德欣. 偏头痛患者应用尼美舒利联合盐酸氟桂利嗪治疗对临床症状及睡眠质量改善作用[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(7): 824-827.
- [20] 胡曦丹, 王卓. 选择性环氧合酶-2(COX-2)非甾体抗炎药的安全性及有效性[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(2): 81-85.

(收稿日期: 2021-09-25)

(校对编辑: 姚丽娜)