

文拉法辛治疗前庭性偏头痛的疗效观察

戎天艺, 何 旻*

上海市杨浦区市东医院, 上海 200438

摘要: **目的** 观察文拉法辛治疗前庭性偏头痛的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月上海市杨浦区市东医院头晕门诊就诊的 112 例前庭性偏头痛患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组患者给予一般治疗, 治疗组在对照组基础上口服盐酸文拉法辛缓释胶囊, 75 mg/次, 1 次/d。两组疗程均为 12 周。比较两组临床症状、头痛视觉模拟量表 (VAS) 评分、眩晕残障程度评定量表 (DHI) 评分、14 项汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分、24 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者头晕每月平均发作次数减少, VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组头晕每月平均发作次数和 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者 DHI 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比, 治疗后两组患者 HAMA 评分、HAMD 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 HAMA 评分、HAMD 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 在前庭性偏头痛的预防性治疗方面, 健康宣教、改善生活方式、避免诱发因素有疗效, 但加用文拉法辛更加显出了优势, 并且是安全的。

关键词: 盐酸文拉法辛缓释胶囊; 前庭性偏头痛; 头痛视觉模拟量表评分; 眩晕残障程度评定量表评分; 14 项汉密尔顿焦虑量表评分; 24 项汉密尔顿抑郁量表评分

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)05-0916-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.011

Clinical observation of venlafaxine in treatment of vestibular migraine

RONG Tian-yi, HE Min

Department of Neurology, Shidong Hospital of Yangpu District in Shanghai, Shanghai 200438, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of venlafaxine in treatment of vestibular migraine. **Methods** A total of 112 patients with vestibular migraine who were admitted to the dizziness clinic of Shidong Hospital of Yangpu District in Shanghai from January 2018 to January 2020 were selected. All patients were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 56 patients in each group. Patients in the control group were given general treatment. Patients in the treatment group were administered with Venlafaxine Hydrochloride Sustained-Release Capsules on the basis of the control group, 75 mg/time, once daily. The treatment course of both groups was 12 weeks. After treatment, clinical symptoms, visual analog headache scale (VAS) scores, vertigo disability rating scale (DHI) scores, 14 items of Hamilton Anxiety Scale (HAMA) scores and 24 items of Hamilton Depression Scale (HAMD) scores were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, the average frequency of dizziness episodes per month decreased, and VAS score was significantly decreased in two groups after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the average frequency of dizziness and VAS score in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, after treatment, DHI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, HAMA score and HAMD score in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). After treatment, HAMA score and HAMD score of treatment group were lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusions** In the preventive treatment of vestibular migraine, health education, lifestyle improvement, and avoidance of risk factors are effective, but the addition of venlafaxine appears to be more advantageous and safe.

Key words: Venlafaxine Hydrochloride Sustained-Release Capsules; vestibular migraine; headache visual analogue scale score; vertigo disability rating scale score; 14 Hamilton Anxiety Scale scores; 24 Hamilton Depression Scale scores

收稿日期: 2020-12-22

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会青年课题 (20174Y0161); 杨浦区卫健系统“好医师”建设工程 (2020—2023 年度) 资助项目

作者简介: 戎天艺, 主治医师, 主要研究方向为脑血管疾病。E-mail: rongtianyi@126.com

*通信作者: 何 旻, 主要研究方向是头晕、头痛领域。E-mail: 2294398572@qq.com

神经内科门诊中头晕患者占了很多,在这些头晕患者中前庭性偏头痛患者又占了很大比例。据统计,前庭性偏头痛的一般人群患病率达4.0%~5.7%^[1],是最常见的导致头晕的疾病之一。前庭性偏头痛的临床治疗目前是参照偏头痛的综合管理模式^[2],一些患者可以给予健康宣教,避免诱发因素,调整生活方式而预防复发。如果未获益可以给予预防性用药^[3-4]。前庭性偏头痛患者常伴有焦虑和抑郁等情绪障碍,而焦虑抑郁情绪对患者的预后有明显影响^[5]。在中国前庭性偏头痛诊治专家共识2018年中,建议可应用抗抑郁药物文拉法辛来预防前庭性偏头痛的发作^[6]。本研究旨在探讨文拉法辛对前庭性偏头痛的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2020年1月上海市杨浦区市东医院头晕门诊就诊的前庭性偏头痛患者112例,其中,男性18例,女性94例;年龄24~62岁,平均 (47.3 ± 8.2) 岁;病程2~19个月,平均 (8.5 ± 1.6) 个月。

纳入标准 参照2012年由国际头痛协会偏头痛分类学组和Bárány学会前庭疾病分类学组共同制定的前庭性偏头痛诊断标准^[7]。前庭性偏头痛的诊断标准:有至少5次中重度的前庭症状的发作,持续5 min~72 h。曾经或目前存在符合国际头痛分类(ICHHD)诊断标准的伴有或不伴有先兆的偏头痛。50%的前庭症状发作时伴至少1项偏头痛性的症状,(1)头痛,至少有以下2项特征:单侧、搏动性、中重度头痛、一般体力活动加重头痛;(2)畏光和畏声;(3)视觉先兆。难以用其他前庭或ICHD疾患解释。

排除诊断:通过详细病史,体检和适当的辅助检查排除良性阵发性位置性眩晕、梅尼尔病、慢性主观性眩晕、前庭神经炎、急性心脑血管疾病,急性感染等其他引起头晕的疾病患者。患者及其家属均对本研究知情同意,本研究经院内医学伦理委员会审批。

1.2 药物

盐酸文拉法辛缓释胶囊由惠氏制药有限公司生产,规格75 mg/粒,产品批号N03055、W46926E。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各56例。其中,对照组男性8例,女性

48例;年龄24~61岁,平均 (46.6 ± 8.6) 岁;病程2~18个月,平均 (8.4 ± 1.6) 个月。治疗组男性10例,女性46例;年龄29~62岁,平均 (48.1 ± 8.0) 岁;病程3~19个月,平均 (8.6 ± 1.7) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予健康宣教,避免诱发因素,调整生活方式,治疗组在对照组基础上口服盐酸文拉法辛缓释胶囊,75 mg/次,1次/d。两组患者在治疗期间均不再服用其他前庭性偏头痛预防性药物,可根据患者病情改善情况调整剂量,疗程均为12周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状和VAS评分 记录每月头痛、头晕平均发作次数。采用VAS评分对头痛进行评估,可以评估疼痛的主观强度^[8]。使用一条10 cm长的线段,标有0~10的均匀刻度,0表示无痛,10表示最剧烈的疼痛,让患者在最能代表其疼痛程度的位置上标记,医师根据标记的位置记下数值。数值越高,主观疼痛感觉越强烈。

1.4.2 DHI量表评分 DHI量表是国际上广泛应用于评定眩晕的量表,能准确反映眩晕患者的主观症状和严重程度^[9-10]。量表包括25个问题,考察躯体P、情感E和功能F共3个维度,按照评分标准可以计算出总分及各维度分数。DHI量表总分为0~100分,躯体性分数28分,情绪性分数36分,功能性分数36分。分数越高,残障程度越高,说明头晕及头痛对患者生活的影响越大。

1.4.3 HAMA和HAMD评分 HAMA包括14个问题,采用0~4分的5级评分制(0为无、1轻度、2中度、3重度、4极重度),主要用于焦虑症状的诊断及程度划分,总分为0~56分。总评分 ≥ 7 分表示可能有焦虑; ≥ 14 分表示轻度焦虑;21~28分为中度焦虑; ≥ 29 分表示重度焦虑。分数越高表示焦虑程度越重^[11]。HAMD有17项、21项和24项3个版本,本研究采用的是24项版本,包括24个问题,大部分问题采用5级评分制(0为无、1轻度、2中度、3重度、4很重),少数问题采用3级评分制(0为无、1轻度~中度、2重度),主要用于患者抑郁症状的诊断及程度划分,总分为0~78分,<8分为正常,8~20分为轻度抑郁,20~35分为肯定抑郁,>35分为严重抑郁。分数越高表示患者抑郁程度越重^[12-13]。

1.5 不良反应观察

观察两组患者在治疗期间的药物不良反应发生

情况,包括食欲下降、恶心、呕吐、便秘、头晕加重、口干、镇静、出汗、虚弱/疲倦、高血压、紧张不安、呵欠,性功能异常等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床症状和 VAS 评分比较

与治疗前比,治疗后两组患者头晕每月平均发作次数减少,VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组头晕每月平均发作次数和 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 DHI 评分比较

与治疗前比较,治疗后两组患者 DHI 评分均显

著降低 ($P < 0.05$),且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 HAMA 及 HAMD 评分比较

与治疗前比,治疗后两组患者 HAMA 评分、HAMD 评分均显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组 HAMA 评分、HAMD 评分低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者在研究过程中监测血、尿常规和肝、肾功能均无异常。治疗组出现的不良反应主要有恶心、口干、头晕加重、食欲减退、便秘、乏力、血压升高、出汗等,这些不良反应的临床表现多为轻中度,大多能够耐受,即便不能耐受,停药数天后再继续服药可以耐受。

表 1 两组临床症状和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on clinical symptoms and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	平均每月发作次数/(次·周 ⁻¹)		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	7.6±4.1	3.5±4.0*	7.5±1.6	3.8±1.9*
治疗	56	7.0±3.5	2.1±2.9*▲	7.3±1.5	3.1±1.3*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组 DHI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on DHI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DHI 评分			
			躯体评分	情感评分	功能评分	DHI 总分
对照	56	治疗前	15.9±5.3	16.5±5.7	22.9±4.9	55.3±13.3
		治疗后	9.7±4.3*	10.5±4.8*	11.7±4.2*	31.9±10.5*
治疗	56	治疗前	15.4±5.3	16.4±5.1	23.1±4.7	54.9±12.2
		治疗后	7.9±3.5*▲	8.6±4.1*▲	10.0±4.0*▲	26.6±8.7*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 HAMA 与 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HAMA and HAMD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMA 评分		HAMD 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	16.9±5.4	10.7±5.0*	18.4±5.3	11.4±4.5*
治疗	56	17.3±4.9	8.5±4.0*▲	18.8±4.7	9.3±4.1*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

目前前庭性偏头痛患者的管理及治疗主要参照偏头痛治疗指南,将前庭性偏头痛的治疗分为发作期的治疗和发作间期的治疗。发作期治疗包括前庭抑制剂、曲坦类药物;预防性治疗(发作间期的治疗)包括钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、抗癫痫类药物、抗抑郁药物等^[14]。在这之前首先要注重对患者日常生活方式的综合管理^[7],预防前庭性偏头痛发作首先要避免各种诱因,调整生活方式,规律作息,如保证睡眠、避免摄入可诱发发作的食物,季节交换,高温时注意个人防护,有感染时注意补充饮水,注意心理平衡。进行健康宣教,指导患者正确认识该病,减少不必要的恐惧情绪,对前庭性偏头痛的复发也有帮助。本研究在治疗组和对照组中均采取了健康宣教,实验数据表明对缓解头晕程度,改善抑郁焦虑情绪,减少头晕发作次数,改善头痛程度都有益处。

前庭性偏头痛的发病机制目前还未明确,当前主要的假说机制包括皮层扩散抑制、神经递质分泌异常、三叉神经血管功能紊乱、离子通道功能障碍和遗传异常等学说。其中涉及5-羟色胺(5-HT)的机制可能为:5-HT主要分布于中枢神经系统和胃肠道,减少颅内5-HT可能与头痛,畏光,恶心,呕吐有关^[15];5-HT合成减少可引起平衡障碍^[16];另外5-HT激动剂通过影响5-HT能前庭神经来减轻前庭功能障碍引起的头晕。有研究显示小鼠硬脑膜内和内耳中观察到5-羟色胺引起的血浆外渗现象,这可能是前庭性偏头痛发病的一种外周机制^[17]。既往的研究显示5-HT受体激动剂通过收缩颅外与颅内的血管,抑制三叉神经疼痛相关通路中神经肽的释放和传递,降低前庭神经核中降钙素基因肽的水平,而缓解前庭性偏头痛的症状^[18]。

文拉法辛是5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)再摄取的抑制剂。另外文拉法辛减少对头晕患者中起作用的神经因子^[19]以及头晕患者的神经保护作用^[20]。之前有研究揭示,文拉法辛和普萘洛尔对前庭性偏头痛患者均能降低前庭症状发作的严重程度,文拉法辛对前庭性偏头痛患者抑郁焦虑情绪的改善显出了优势^[21]。另有1项文拉法辛、氟桂利嗪、丙戊酸钠的研究揭示,文拉法辛在改善抑郁焦虑方面较另外两组有优势;文拉法辛和丙戊酸钠在减少头晕发作次数上较氟桂利嗪有优势^[22]。本研究显示,文拉法辛联合健康宣教与单纯健康宣

教比较在改善眩晕程度,改善抑郁、焦虑情绪,减少头晕次数,减少头痛程度方面均显示了优势。

因此,在前庭性偏头痛的预防性治疗方面,健康宣教、改善生活方式、避免诱发因素有疗效,但加用文拉法辛更加显出了优势,并且是安全的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cho S, Kim B, Kim B, et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the international classification of headache disorders [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(5): 454-462.
- [2] 中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(10): 721-727.
- [3] Reploeg M D, Goebel J A. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options [J]. *Otol Neurotol*, 2002, 23(3): 364-371.
- [4] Mikulec A A, Faraji F, Kinsella L J. Evaluation of the efficacy of caffeine cessation, nortriptyline, and topiramate therapy in vestibular migraine and complex dizziness of unknown etiology [J]. *J Am Otolaryngol*, 2012, 33(1): 121-127.
- [5] N Nagaratnam, J Ip, P Bou-Haidar. The vestibular dysfunction and anxiety disorder interface: a descriptive study with special reference to the elderly [J]. *Arch Gerontol Geria*, 2005, 40(3): 253-264.
- [6] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍学组,中国医药教育协会眩晕专业委员会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会.前庭性偏头痛诊治专家共识(2018) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7): 481-488.
- [7] Olesen J, Furman J, Evers S, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria [J]. *J Vest Res: Equil Orient*, 2012, 22(4): 167-172.
- [8] Heller G Z, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the visual analogue scale: myths, truths and clinical relevance [J]. *J Scand Pain*, 2016, 13(1): 67-75.
- [9] Jacobson G P, Newman C W. The development of the dizziness handicap inventory [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990, 116(4): 424.
- [10] 黄魏宁,高波,王利一,等.良性阵发性位置性眩晕患者眩晕残障评定量表分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(8): 595-597.
- [11] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating

- [J]. *J British Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
- [12] Hamilton M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psych*, 1960, 23(1): 56-62.
- [13] 杨文君. 舒肝解郁胶囊联合阿米替林治疗老年抑郁症的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1510-1512.
- [14] Lauritsen C G, Marmura M J. Current treatment options: vestibular migraine [J]. *Cur Treat Options Neurol*, 2017, 19(11): 1-15.
- [15] Drummond P D. Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(10): 1225-1233.
- [16] Stolte B, Holle D, Naegel S, *et al.* Vestibular migraine [J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(3): 262-270.
- [17] J-W K, Cd B. Serotonin-Induced plasma extravasation in the murine inner ear: Possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(11): 1310-1319.
- [18] Seong-Ki A, Roza K, Sea-Yuong J, *et al.* Colocalization of 5-HT_{1F} receptor and calcitonin gene-related peptide in rat vestibular nuclei [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 465(2): 151-156.
- [19] Lee Y, Yang Y, Huang P, *et al.* Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine [J]. *Brain Res Bull*, 2015, 116: 98-105.
- [20] Zepeda R, Contreras V, Pissani C, *et al.* Venlafaxine treatment after endothelin-1-induced cortical stroke modulates growth factor expression and reduces tissue damage in rats [J]. *Neuropharmacol*, 2016, 107: 131-145.
- [21] Salviz M, Yuce T, Acar H, *et al.* Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(1): 169-174.
- [22] Liu F, Ma T, Che X, *et al.* The efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 524.

[责任编辑 金玉洁]