

- 2005,21(2):114.
- [13] 王国佳,董艳萍.耳鸣的病因与治疗[J].西南军医,2007,9(6):5.
- [14] Shannon K,Robinson,Eric S,et al. Antidepressant therapy in tinnitus[J]. Hearing Research,2007,266(4):221.
- [15] 辛颖,马芙蓉.耳鸣与心理因素的关系[J].中国医药导报,2008,4(1):25.
- [16] 林昌孝.耳鸣的形成机制和治疗进展[J].Chinese Journal of Practical with Modern Medicine,2008,21(2):150.
- [17] 孟照莉,郑芸.耳鸣掩蔽结合心理咨询治疗耳鸣的疗效评价[J].听力学及言语疾病杂志,2008,16(2):103.
- [18] 孙爱华.耳鸣的诊断与治疗[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2007,7(7):208.
- [19] 黄坤,段云平.微血管减压术治疗面痉挛伴耳聋、耳鸣[J].中华神经医学杂志,2007,6(8):819.
- [20] 单子丽,李新蔚.小功率激光血管内照射治疗耳鸣的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(3):63.
- (收稿日期:2009-09-18 修回日期:2009-10-09)
- 综 述 •

## 药物过度使用性头痛预防治疗策略及预后评估

李冬梅 综述,周冀英 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:药物过度使用;头痛;预防;治疗

中图分类号:R747.205

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)08-1000-03

药物过度使用性头痛 (medication overuse headache, MOH)是指头痛患者规律过度使用止痛药物之后出现的频繁发作的头痛,随着所用药物的戒断,头痛会逐渐缓解或恢复到先前的头痛类型。MOH 在 1950 年被首次报道,是由于频繁使用麦角胺引起,曾先后被称为反跳性头痛 (redound headache)、药源性头痛 (drug-induced headache)、药物误用性头痛 (medication-misuse headache)。2004 年国际头痛协会 (international headache society, IHS) 在国际头痛分类第 2 版 (International Classification of Headache Disorders 2nd Edition, ICHD-2) 中正式命名其为药物过度使用性头痛。MOH 是慢性天天头痛 (chronic daily headache, CDH) 的一种类型,约占 CDH 的 33%~48%,相当于世界成人人口的 1%,可能是继偏头痛和紧张型头痛后的第 3 位最常见头痛类型。有统计表明引起 MOH 的药物种类在近 15 年间发生了显著的变化,以往主要是麦角胺过度使用引起,而今大样本调查发现以单纯镇痛药 (31.8%)、复合镇痛药 (22.7%) 及曲普坦类药物 (21.6%) 为原因者比例增加,麦角胺过度使用者从 16.8% 降至 0%<sup>[1]</sup>。在中国台湾有 24%<sup>[2]</sup> (所占比例最高) 的 MOH 患者过度服用抗感冒药,其中含有扑热息痛 (对乙酰氨基酚)、咖啡因、扑尔敏、甲基麻黄碱和愈创甘油醚等成分;中国以含有咖啡因的镇痛药为原因者所占比例最高 (91.2%)<sup>[3]</sup>。尽管药物种类有变,MOH 人群却有增无减。MOH 并不是一种威胁生命的疾病,但它会引起严重的失能和生活质量下降,治疗难度大,复发率高。本文将对近年来在 MOH 预防、治疗及预后评估方面的研究结果作一综述。

### 1 MOH 预防及治疗策略

**1.1 诊断标准** ICHD-2 规定 MOH 属于归因于药物或戒断的头痛类型,阐明了诊断 MOH 需要满足每月大于或等于 15 d 的头痛发作,已规律过度用药超过 3 个月,过度用药期间头痛进展或明显加重,停药 2 个月后头痛缓解或恢复到先前的头痛类型,并且详细描述了各种过度用药种类所致 MOH 的不同表现。虽然药物过度使用是 MOH 最直接的诱因,但有些患者在停止过度用药后,慢性头痛并不会因此而逆转。为鼓励全世界医疗工作者使头痛患者远离药物过度使用,且作为治疗 MOH

的第 1 步,2006 年国际头痛协会修正了 MOH 诊断<sup>[4]</sup>,确诊 MOH 不再需要为期 2 个月的戒药以观察头痛是否改善。自此,患者就诊后只需满足每月大于或等于 15 d 的头痛发作,规律过度用药超过 3 个月 (对于规律过度用药有如下解释:(1) 每月使用麦角胺、曲普坦、阿片类或复合镇痛药大于或等于 10 d;(2) 每月使用单一成分镇痛药大于或等于 15 d 或并无过度使用单一成分药物,但是合计麦角胺、曲普坦、镇痛药与阿片类药物使用天数大于或等于 15 d),过度用药期间头痛进展或明显加重就可以诊断为 MOH。

**1.2 识别高危人群和合并症** 高危人群可能具有以下 5 个特征<sup>[5]</sup>:(1) 期望缓解疼痛并维持功能;(2) 惧怕、担心疼痛的来临,惧怕头痛所致的失能;(3) 停药后有戒断性头痛的产生;(4) 精神共病 (重型抑郁、焦虑) 的存在使头痛扩大化;(5) 物质滥用倾向。防止药物过度使用性头痛的发生,需要医生明确急性期止痛药物使用不当有增加头痛频率和程度的危险,并潜在地降低其他治疗的效果。每周 2~3 d 使用急性止痛药物都可能引发 MOH<sup>[6]</sup>,因此,医生需要挖掘患者真正的止痛药使用量,识别高危人群,并且不鼓励患者预期使用止痛药以减少药物使用量。焦虑抑郁情绪,往往与 MOH 相伴而生,发现并调节患者情绪有助于改善头痛。患者需要被正确告知疾病的发生、发展,病情的严重程度,以及戒断性头痛的现象和症状。

**1.3 终止过度用药 (戒药)** 治疗 MOH 首先要终止过度服用药物的观点被广泛接受。MOH 患者停止过度使用的药物后可以使偏头痛频率降低 51%,紧张型头痛的频率降低 18%,混合性头痛者降低 33%<sup>[7]</sup>。而且预防药物治疗不显效的 MOH 患者,戒药后可使预防药物显效<sup>[8]</sup>。

**1.4 打破头痛循环,改善戒断症状** 戒药后可能会出现戒断症状包括戒断性头痛、恶心、呕吐、低动脉压、心动过速、睡眠紊乱,坐立不安,焦虑和神经过敏;癫痫和幻觉比较少见,仅可见于巴比妥类药物的戒断反应。戒断反应持续时间 2~10 d (平均 3.5 d),停用不同种类的药物所发生戒断症状的持续时间各异,曲普坦类药物戒断需 0~4 d,麦角胺类药物需 0~7 d,非甾体类镇痛药的戒断需 0~10 d。总的来说,出现有意义的改善可能需要长达 12 周或更长时间。

戒断期间除需要对症处理,如恶心、呕吐者可选用胃复安,

呕吐明显者及时补液外,特别需要注意改善戒断性头痛。改善戒断性头痛可选用患者未过度使用的急性期止痛药,且避免使用短效药物。可以参考既往 20 年临床证明有效的治疗慢性、难治性头痛的药物如那拉曲普坦(naratriptan),NSAIDs,萘普生(naproxen),皮质类固醇激素(corticosteroids),神经镇静药(neuroleptics)如氯丙嗪(chlorpromazine),丙氯拉嗪(prochlorperazine),氟哌利多(droperidol),地西泮(benzodiazepines),丙戊酸盐(sodium valproate),双氢麦角胺(DHE),并可联合吸氧、电休克等治疗。

关于新近研究亮点泼尼松的疗效:2008 年德国 Pageler 等<sup>[9]</sup>的一项随机安慰剂对照实验表明,对于行住院治疗的 MOH 患者( $n=20$ ),每天 1 次 100 mg 泼尼松,连续 5 d,能减少患者在戒药最初 72~120 h 内的中或重度头痛的发作时间,较安慰剂组差异有统计学意义。但在此前 1 年的研究显示,给予戒断期 MOH 患者 60 mg/d 泼尼松并逐渐减量,共 6 d,与安慰剂组相比未见明显效果。提示泼尼松能有效减轻戒断性头痛,但其效果具有剂量相关性。

**1.5 预防治疗** 预防治疗的目的在于减少头痛频率从而减少止痛药物的摄入。通过减少头痛发作,降低患者头痛间期的焦虑、紧张情绪,从而减少因恐惧头痛发生而“提前”用药的次数及量。预防药物的使用会明显降低戒药后头痛的发生率。但是以往认为只要患者还在过度使用药物,那么预防治疗的效果是欠佳的<sup>[10-11]</sup>。目前美国和欧洲对预防治疗的地位看法不同,美国认为预防用药是治疗 MOH 至关重要的部分,且越早用越好,但是欧洲则提倡先行戒药治疗,此后再行预防治疗。越来越多的临床证据倾向于美国的治疗策略。Hagen<sup>[12]</sup>进行的多中心研究,2 年间共收集 MOH 患者 65 例,随机分为戒药组(标准的门诊戒药方案,无预防用药)、预防治疗组(给予预防用药,但不明确建议戒药)和对照组(不明确建议戒药,也不给予预防药物),为期 12 个月的治疗随访表明,在第 3、12 个月单用预防药物组的患者头痛指数(头痛每月天数乘以头痛程度乘以持续时间)较单纯戒药组显著降低,第 12 个月时单纯预防组有 53% 的患者每月头痛天数减少大于或等于 50%,而单纯戒药组只有 25% 的患者每月头痛天数下降大于或等于 50%。较之单纯戒药治疗,MOH 患者更能从单纯预防药物治疗中受益。另外一些研究表明,对戒药治疗没有反应的患者能从预防治疗中获益(头痛频率降低 26%<sup>[13]</sup>)。

目前,尚缺乏大型随机安慰剂对照实验说明发作性头痛的预防药物对 CDH 包括 MOH 患者也同样有效。已有的研究表明对慢性偏头痛有效的药物有抗癫痫药托吡酯(topiramate)、肉毒素 A;很可能有效的药物有普萘洛尔(propranolol)、双丙戊酸盐(divalproex)、加巴喷丁(gabapentin)。对慢性紧张性头痛很可能有效的药物有三环类抗抑郁药(TCAs)如阿米替林( amitriptyline)、多塞平(doxepin)、去甲替林(nortriptyline)、5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)类药物氟西汀(flouxetine)、帕罗西汀(paroxetine),肌松剂替扎尼定(tizanidine);不确定疗效的药物有普罗替林(protriptyline)。

托吡酯(Topiramate)被证明在预防发作性偏头痛和慢性偏头痛方面都有持续性(从开始用药第 1 个月至此第 26 周)的治疗效果。2007 年在美国和欧洲各有一项大型的多中心、随机、双盲、安慰剂对照实验,托吡酯组从 25 mg/d 起每周加量 25 mg,直至 100 mg/d 或达最大耐受剂量,持续 3 个月,与安慰剂组相比能有效减低 MOH 患者头痛天数(3.5 d vs 0.8 d,  $P=0.03$ )。不良反应主要为肢体麻木、疲乏、恶心和体质量下降,无严重的不良反应或死亡发生<sup>[14-15]</sup>。

丙戊酸盐(valproate)、双丙戊酸盐(divalproex)可使慢性偏头痛天数下降 50%,使用时从小剂量 500 mg/d 开始,2 周后加量至 1 000 mg/d,此剂量如能耐受至少持续 6 周,在使用后的第 1、2 个月均有显著效果。不良反应包括恶心、消化不良、腹泻、呕吐、腹痛、食欲增加、无力、嗜睡、头昏、震颤、体质量增加、背痛和脱发。

肉毒素 A(botulinum toxin A, BTA),很多双盲(D-B)安慰剂对照(P-C)实验表明皮下注射 BTA 对慢性天天头痛(含 MOH)的预防治疗效果并不一致。对慢性紧张性头痛几乎所有 D-B、P-C 实验都显示了阴性结果。迄今为止,纯粹的原发性头痛并不作为注射 BTA 的适应证。但 BTA 似乎对具有某些特征的慢性头痛患者有效,在 2005 年和 2007 年 Methew<sup>[16-17]</sup>研究发现没有使用过其他预防药物的 CDH 患者注射 BTA 后头痛频率有显著下降;慢性偏头痛患者中具有单侧头痛为主、头皮异常头痛、颅周肌肉压痛的特征是 BTA 显效的预测因素;而对于慢性紧张型头痛,仅颅周肌肉压痛能预测 BTA 的疗效。BTA 具有不良反应较小、患者耐受好的优点,而且可能具有良好的长程预后,是值得关注的治疗药物之一。

非药物预防,此类治疗的临床证据较少,并且即使实验有阳性结果出现也很难辨别具体是哪一种非药物疗法起了作用。惟一有价值的研究是 Grazi 等将 61 例过度使用镇痛药的慢性天天头痛患者,随机分为单纯药物治疗组和药物与生物反馈放松训练联合治疗组。1 年后随访,两组患者每月头痛天数改善相似。3 年后随访,联合放松训练组改善明显(头痛天数、用药量均降低),提示药物联合行为治疗能更好地改善长程预后。

**1.6 其他治疗方式** 2006 年, Rossi 等<sup>[18]</sup>发现,对于非使用阿片类、苯二氮䓬类、布他比妥类药物;不伴有精神疾患;低用药量的 MOH 患者,进行戒药的建议和教育(advice and education)所取得的效果与药物治疗相同(均能使用药天数降到每月 10 d 以下)。

## 2 治疗后 MOH 的预后评估

MOH 治疗成功是指头痛完全消失或者每月头痛天数减少 50%。临床证明 MOH 治疗后有较高的复发率。自 MOH 戒药治疗开始 1~6 个月的成功率是 72.4%,1 年后的复发率是 22%~45%,而大部分关于长期预后(4 年以上)的研究表明,MOH 的复发率为 40%~60%。

有关复发危险因素可能与以下方面有关<sup>[19]</sup>(1)原发头痛类型:偏头痛样头痛患者复发率低于偏头痛;紧张型头痛患者。(2)服药类型:麦角胺类复发率最低,服用曲普坦的复发率低于镇痛药(21% vs 71%),而复合镇痛药、布他比妥、阿片类药物引起的 MOH 最容易复发。(3)每天过度服药的剂量。(4)病程:CDH 病程小于 10 年者复发率低,发生 MOH 到接受治疗间隔大于 5 年者易复发。

## 3 结 语

在发生 MOH 之前及时终止疾病进展才能使更多的头痛患者获益,需要特别注意控制每周使用急性止痛药到 2 次及以下的防止 MOH 发生。在 MOH 的处理措施中,预防治疗至关重要,但有时连续服用超过 6 个月才能起效,而且由于 MOH 复发风险大,往往需要长期预防治疗。治疗的形式可根据患者情况个体化选择,一般认为门诊(Out-patient)治疗即可使大多数患者获益,但是不一定安全有效,对于使用、特别是每日大量使用巴比妥类药物(barbiturates)、精神镇静药(tranquilizers)或有很高抑郁分值的患者或曾在门诊治疗失败的患者建议行住院(In-patient)治疗。具有不同特征的 MOH 患者预后不同,临床上存在一部分患者经上述治疗后并无好转,是需要进一步

解决的问题之一。

#### 参考文献:

- [1] Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, et al. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period[J]. *Headache*, 2006, 46: 766.
- [2] Wang SJ, Fuh JL. Medication overuse headache in Taiwan[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(11): 1240.
- [3] 邱恩超, 于生元. 慢性每日头痛回顾性分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(2): 206.
- [4] Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26: 742.
- [5] Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25: 519.
- [6] Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)-revision of criteria for 8.2 Medication overuse headache[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25: 460.
- [7] Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25: 1159.
- [8] Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients; recovery of therapeutic responsiveness[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26: 1192.
- [9] Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, et al. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28: 152.
- [10] Lake AE. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions[J]. *Headache* 2006, 46(13): 88.
- [11] Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression[J]. *Headache*, 2006, 46: 1334.
- [12] Hagen K. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial[J]. *Cephalalgia*, 2008, 29: 221.
- [13] Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period[J]. *Neurology*, 2006, 66: 189.
- [14] Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Headache*, 2007, 47: 170.
- [15] Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27: 814.
- [16] Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al. Botulinum toxin type A (Botox) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Headache*, 2005, 45: 293.
- [17] Ninan T, Mathew MD, Jayasree K, et al. Predictors of Response to Botulinum Toxin Type A (BoNTA) in Chronic Daily Headache[J]. *Headache*, 2008, 48: 194.
- [18] Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26: 1097.
- [19] Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Medication overuse headache: clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27: 1219.

(收稿日期: 2009-09-10 修回日期: 2009-10-10)

(上接第 985 页)

进行, 不受贮血器液面的影响, 能充分利用体外循环机管道内被稀释的含血液体, 最大限度地排除体内的水分, 使多余的液体在停机前后能迅速排出体外, 快速提高 Hct, 保护血管内各种凝血因子和血小板, 减少术后出血量, 使术后少用甚至不用库血及血制品<sup>[3-4]</sup>。本研究结果表明, MUF 后 Hct、Hgb、plt、Fg 均明显提高, 接近生理正常值, 与对照组相比, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

CPB 是引起炎症反应的强力中介, CPB 后产生大量炎性介质, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8、C3a、C5a、TXB2 等<sup>[5]</sup>, 对婴幼儿的恢复产生不利影响。有研究表明, MUF 可降低术后炎性介质水平, 减少术后并发症<sup>[6]</sup>。

总之, MUF 技术操作简单, 临床效果好, 适用于各种 CPB 心内直视手术, 尤其是体质量轻、血液稀释度大的婴幼儿和术前心肺功能差及长时间 CPB 者, 值得临床推广使用。

#### 参考文献:

- [1] Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Highly positive

intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome[J]. *Perfusion*, 2004, 19(2): 85.

- [2] 朱德明, 王伟, 黄惠明, 等. 超滤在 10 公斤以下小儿体外循环中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2003, 1(3): 134.
- [3] Boodhwani M, Willims K, Babeav A, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(6): 892.
- [4] 刘建新, 王明安, 黄磊, 等. 小儿体外循环心脏手术采用无血预充的探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(3): 265.
- [5] 钟河江. 超滤法在体外循环心脏手术中的应用[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3): 461.
- [6] Elliott MJ. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operation[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 65: 1518.

(收稿日期: 2009-09-10 修回日期: 2009-10-10)