论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.28.010

慢性偏头痛首次预防性疗效影响因素和服药依从性研究*

李茂林[1],蒋 莉[1],刘超阳[1],刘 清[1],张珊珊[1],袁冬莉[2],谭 戈[1△]
(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

[摘要] **目的** 探讨影响慢性偏头痛(CM)患者首次口服预防用药治疗效果的因素并评估患者服药依从性。**方法** 分析 185 例 CM 患者预防用药 4 周后的治疗效果,从人口学特征、偏头痛特点、头痛家族史、药物过度使用史等方面分析可能影响患者预防治疗结局的因素;同时随访患者服药 4 周、12 周的依从性。**结果** 预防治疗 4 周后,64.8% CM 患者治疗有效(n=107),35.2%患者无效(n=58)。分析发现预防治疗起效与每月头痛天数少有关,15~20 d/月较 26~30 d/月的患者效果好(OR=2.82,95%CI:1.33~5.97,P=0.007)。治疗 12 周后只有 35.8%(n=59)患者坚持服药。**结论** CM 预防治疗效果与头痛频率相关,仅 1/3 的患者坚持服药 12 周,提示在 CM 的预防治疗中应加强患者的依从性。

[关键词] 无先兆偏头痛;预防性治疗;病人依从;投药,口服
[中图法分类号] R747.2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2018)28-3643-03

Factors affecting preventive treatment outcome of chronic migraine and persistence to treatment recommendations*

LI Maolin[1], *JIANG Li*[1], *LIU Chaoyang*[1], *LIU Qing*[1], *ZHANG Shanshan*[1], *YUAN Dongli*[2], *TAN Ge*[1△]
(1. *Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400016, *China*; 2. *Medical Information Institute of Chongqing Medical University, Chongiqng* 40016, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the factors affecting the efficacy of first oral prophylaxis in patients with chronic migraine (CM) and to assess the patients medication compliance. **Methods** The therapeutic effects of 185 patients with CM after 4 weeks of treatment were analyzed. The factors that may affect the outcome of preventive treatment were analyzed from the aspects of demographic characteristics, migraine characteristics, family history of headache and history of drug overuse. The patients were followed up for 4 and 12 weeks to observe their medication compliance. **Results** 107 patients (64.8%) were classified as responders, 68 patients (35.2%) were classified as non-responders after 4 weeks of treatment. The analysis found that the effectiveness of preventive treatment was related to the number of days of headache, and the effect was better in patients with 15 to 20 d/month of headache compared with 26 to 30 d/month (OR=2.82, 95%CI: 1.33-5.97, P=0.007). Fifty-nine patients (35.8%) were persistent to pharmacological prophylaxis after 12 weeks of treatment. **Conclusion** The preventive therapeutic effect of CM is related to the frequency of headache. Patients compliance should be strengthened.

[**Key words**] migraine without aura; preventive therapy; patient compliance ; administration, oral

慢性偏头痛(chronic migraine,CM)是一种常见的致残性疾病,全球患病率大约在 1%~2%[1]。该病严重影响患者生活质量,同时浪费大量社会资源[2]。目前 CM 治疗仍以药物治疗为主,包括急性治疗和预防性治疗。遗憾的是,患者对于预防性治疗常常反应欠佳[3-4],对于长期服药依从性也较差[5]。本研究旨在寻找影响 CM 患者首次治疗效果的因素及评估患者口服预防药物的依从性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用国际头痛疾病分类第 3 版测试版(ICHD-Ⅲ beta)标准[6],收集从 2013 年 1 月至 2015 年 12 月前往本院头痛专科门诊就诊的 CM 患者。详细记录患者的人口学特征、头痛病程、头痛特点(头痛部位,每月头痛天数,一般活动后是否加重,头痛程度,头痛合并症状)、头痛家族史及药物过度使用病史。纳入标准:年龄大于或等于 18 岁的患者,头

* **基金项目**:重庆市科学技术委员会基础与前沿研究计划项目(cstc2013jjB10009);重庆市教育委员会科学技术项目(KJ1500234);重庆市渝中区科技计划项目(X4348)。 **作者简介**:李茂林(1990-),在读硕士,主要从事慢性偏头痛方面研究。 △ **通信作者**,E-mail:titot@sina.com。

痛被诊断为 CM，包括无先兆偏头痛和先兆偏头痛。排除标准：年龄小于 18 岁的患者，病历资料不齐全，只接受非甾体类消炎药（NSAIDS）及其他治疗手段（如肉毒素 A 和针灸治疗），头痛诊断合并有紧张性头痛及其他头痛疾病，患者失访及在参与该研究之前已经接受过预防性药物治疗。符合研究标准的患者，详细告知每种药物不良反应后，都会在头痛专家指导下经验性的给予至少 1 种预防药物：美托洛尔（25～50 mg/d），氟桂利嗪（5 mg/d），阿米替林（25～50 mg/d），托吡酯片（75 mg/d），所有患者都从小剂量开始逐渐加量致 75 mg/d。同时在开始预防性药物治疗之前，所有患者都将停止之前过度使用的止痛药物。

1.2 方法 分析 CM 患者预防治疗效果，患者服药 4 周后头痛天数减少大于或等于 50%为治疗有效；并从患者基线临床特点分析可能影响预防治疗结局的因素；随访评估 CM 患者治疗 4、12 周后的服药依从性。头痛程度用视觉模拟评分法（VAS）评定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析，所有正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验。计数资料用率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素回归分析模型校正，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗效果和服药依从性 共有 185 例患者符合研究标准，165 名患者坚持服药 4 周，其中男 39 例，女 126 例，90 例（54.5%）患者有头痛家族史，117 例（70.9%）患者有药物过度使用史。所有患者接受预防性药物治疗：16 例患者服用美托洛尔，86 例患者服用氟桂利嗪，42 例患者服用阿米替林，11 例患者服用托吡酯片，10 例患者同时服用美托洛尔和氟桂利嗪。预防性治疗 4 周后评估患者疗效，107 例（64.8%）患者有效，58 例（35.2%）患者无效。随访 4 周后 165 例患者坚持服药，依从性为 89.2%；随访 12 周后，只有 59 例患者继续服药，服药依从性为 35.8%。

表 1 CM 首次预防治疗无效患者和有效患者的相关因素比较

项目	无效组（n=58）	有效组（n=107）	P
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	49.1±9.7	48.7±11.0	0.559
BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m²）	23.3±3.6	23.0±3.1	0.394
头痛发病年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	31.0±11.3	30.7±11.9	0.671
头痛病程（$\bar{x}\pm s$，年）	18.2±10.5	18.0±12.4	0.684
CM 发病年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	40.6±11.0	42.5±10.7	0.543
CM 病程（$\bar{x}\pm s$，年）	8.5±7.1	6.2±7.1	0.001
头痛发作持续时间（$\bar{x}\pm s$，h）	15.4±9.4	13.0±11.4	0.042
头痛程度（$\bar{x}\pm s$，分）	7.4±1.2	7.5±1.1	0.528
头痛天数（$\bar{x}\pm s$，d/月）	26.1±5.6	23.2±6.5	0.011
15～20	15(25.9)	51(47.7)	
21～25	4(6.19)	8(7.5)	
26～30	39(67.2)	48(44.8)	
性别[n(%)]			0.379
男	16(27.6)	23(21.5)	
女	42(72.4)	84(78.5)	
受教育层次[n(%)]			0.409
高中以下	44(75.9)	87(81.3)	
高中及以上	14(24.1)	20(18.7)	
偏头痛特征[n(%)]			
单侧	20(34.5)	25(23.4)	0.126
搏动性	32(55.2)	63(58.9)	0.646
日常活动加重	44(75.9)	81(75.7)	0.982
头痛伴随症状[n(%)]			
恶心	46(79.3)	80(74.8)	0.512
呕吐	27(46.6)	46(43.0)	0.660
畏声和畏光	29(50.0)	48(44.9)	0.527
药物过度使用[n(%)]	43(74.1)	74(69.2)	0.501
头痛家族史[n(%)]			0.592
有	30(51.7)	60(56.1)	
无	28(48.3)	47(43.9)	

2.2 影响治疗效果的因素 治疗有效组的患者 CM 病程较无效组的病程短（P=0.001）。治疗有效组患者基线每月头痛天数较无效组患者少（P=0.011）。治疗无效组患者每次头痛发作持续时间较有效组患者持续时间长（P=0.042）。患者年龄，性别，BMI，受教育层次，CM 发病年龄，CM 病程，头痛程度，偏头痛特征，头痛伴随症状，头痛家族史及药物过度使用情况在有效组患者和无效组患者之间比较差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。在多因素回归分析中经过年龄、性别校正后，预防起效与每月头痛天数少有关（OR=2.82，95%CI：1.33～5.97，P=0.007），而 CM 病程、头痛发作持续时间、头痛程度差异无统计学意义（P>0.05），不能预测治疗效果，见表 2。

表 2 影响 CM 疗效指标的多因素分析

项目	OR	95%CI	P
年龄	1.01	0.97～1.04	0.719
性别	1.34	0.61～2.96	0.469
CM 病程	0.97	0.92～1.02	0.201
头痛发作持续时间	0.98	0.95～1.01	0.141
每月头痛天数	2.82	1.33～5.97	0.007
头痛程度	1.08	0.79～1.48	0.639

3 讨 论

CM 较发作性偏头痛有更严重的致残率，预防治疗和依从性也较差[1,5]。本研究分析了可能影响首次预防治疗效果的基线临床特点并评估了患者预防治

疗的依从性。

既往的观察性研究表明 CM 患者给予预防性治疗，随访 4 周后药物依从性在65.3%～92.4%，12 周后依从性在 30.9%～76.0%，6 个月后依从性在21%～80%，12 个月后依从性降至 31%～56%[7]。同时 HEPP 等[8]也在美国开展了 1 个为期 4 年的回顾性研究，分析评估了 8 707 例 CM 患者首次服用包括托吡酯片、氟桂利嗪、普萘洛尔在内的预防性治疗药物。他们发现无论是首次预防治疗还是换药后再次预防治疗，随着服药时间的延长，患者依从性逐渐降低，平均在2～3 个月时间内出现停药，更有约 45%的患者在服药 4 周后选择停止首次预防治疗，依从性呈现一个很明显的直线下降趋势。这与本研究结果一致，本研究发现随访 4 周时的患者服药依从性为89.2%，12 周时为 35.8%，患者依从性随着服药时间延长也呈现明显降低趋势。

国内外 CM 防治指南建议，预防治疗疗效观察期至少在 1～6 个月，而且有效的预防治疗需要持续约 6 个月[9-10]。有研究认为慢性疾病服药依从性低于80%可能与疾病治疗预后较差有关[11-12]。目前对于哪些因素影响患者预防用药依从性尚不确定且研究较少。有研究指出预防性药物的不良反应、患者对于药物缺乏信心及药物治疗无效是影响患者停药的主要原因[5,8,13]。本研究中患者首次预防治疗 4 周后有效率达 64.8%，而治疗效果可能影响患者服药依从性，所以甄别影响 CM 患者预防治疗的因素很有价值。

本研究单因素分析结果提示 CM 病程、头痛持续时间、每月头痛天数可能与治疗效果有关。经过多因素回归分析校正后只有每月头痛天数这个指标差异有统计学意义($P<0.01$)，可能与首次预防治疗起效有关。然而，关于每月头痛天数和预防治疗效果的关系目前研究结果还没有定论。LUCONI 等[14]关于 CM 预后研究试验认为患者头痛天数与预防治疗效果无关，而 GAUL 等[15]开展的关于 CM 为期 1 年的随访研究却发现头痛天数多的患者治疗效果较好，结果仍无定论。最新发表的 1 篇关于 CM 预后影响因素的系统评价，评价了关于 CM 的 27 项药物观察性研究及临床对照试验，研究结果提示，中等质量研究证据显示抑郁/焦虑，药物过度使用，睡眠质量差，患者压力，低汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分与较差的治疗预后有关；低质量证据提示对药物高度期待，年龄，CM 起病年龄，头痛天数，头痛程度，BMI，头痛致残程度及目前职业状态是潜在的可能预测预后的因素[16]。这些研究结果部分与本研究结果不一致，本研究发现 CM 患者年龄、偏头痛起病年龄、头痛程度、BMI 及药物过度使用与预防治疗效果无关。所以未来仍然需要更多的关于 CM 的纵向、多中心的临床研究去明确影响预防治疗的因素，从而指导临床医生给予 CM 患者合适的治疗。

本研究也存在一些限制。如本研究是在大学教学医院开展，所以纳入更多病情较重的 CM 患者，这也可以解释本研究纳入的患者头痛天数高，偏头痛病史较长。其次，本研究为回顾性研究，结果可能受到很多因素的影响。

总之，本研究提示了 CM 治疗存在明显的低依从性，首次预防治疗的起效可能与 CM 患者每月头痛天数有关，提示 CM 的预防治疗应早期开始。

参考文献

[1] MANACK A N，BUSE D C，LIPTON R B. Chronic migraine：epidemiology and disease burden[J]. Curr Pain Headache Rep，2011，15(1)：70-78.

[2] NATOLI J L，MANACK A，DEAN B，et al. Global prevalence of chronic migraine：a systematic review[J]. Cephalalgia，2010，30(5)：599-609.

[3] LIONETTO L，NEGRO A，PALMISANI S，et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine [J]. Expert Opin Emerg Drugs，2012，17(3)：393-406.

[4] MULLENERS W M，MCCRORY D C，LINDE M. Antiepileptics in migraine prophylaxis：an updated Cochrane review[J]. Cephalalgia，2015，35(1)：51-62.

[5] HEPP Z，BLOUDEK L M，VARON S F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence [J]. J Manag Care Pharm，2014，20(1)：22-33.

[6] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders [EB/OL]. [2018-02-30]. https://www.ichd－3.org.

[7] KRYMCHANTOWSKI A V，JEVOUX C C. Topiramate vs divalproex Sodium in the preventive treatment of migraine：a prospective "real-world" study[J]. Headache，2011，51(4)：554-558.

[8] HEPP Z，DODICK D W，VARON S F，et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine：A retrospective claims analysis[J]. Cephalalgia，2017，37(5)：470-485.

[9] SILBERSTEIN S D，HOLLAND S，FREITAG F，et al. Evidencebased guideline update：pharmacologic treatment in episodic migraine prevention in adult[J]. Neurology 2012，78(17)：1337-1345.

[10] PRINGSHEIM T，DAVENPORT W，MACKIE G，et al，. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis[J]. Can J Neurol Sci，2012，39(Suppl 2)：S1-59.

[11] YEAW J，BENNER J S，WALT J G，SIAN S，et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes[J]. J Manag Care Pharm，2009，15(9)：728-740.

(下转第 3649 页)

带水平以下，研究显示 FN 和 LFCN 可以获得阻滞，然而 ON 几乎无效果，且局部麻醉药物无法扩散至 ON 周围[5,9]。本研究显示，术后 T2、T3、T4 改良 FICB 较传统方法获得较高 FN、ON、IFCN 阻滞成功率，术后 T2、T3、T4 改良 FICB 对 ON 阻滞成功率分别可达 75.0%、61.4% 和 34.1%，明显优于传统 FICB。两组间术后 24 h 内获得相似的 FN 感觉阻滞成功率，改良的 FICB 中 LFCN 感觉阻滞成功率明显高于对照组（$P<0.05$）。因此，改良的 FICB 可能是较为理想的腰神经丛阻滞。

超声引导 FICB 时，患者呈平卧位，操作前给予适当的镇静药物；髂筋膜间隙位置较表浅，高频超声探头成像清晰，定位简单，无需使用神经刺激器；术后 FN、ON 和 LFCN 感觉阻滞成功率高，术后镇痛效果较好；并且术后不良反应发生率低，两组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。因此，术后均获得较高满意度，但改良 FICB 组较传统方法获得了更高的患者满意度，可能与术后较为完善的镇痛效果有关[10-11]。

本研究结果表明，超声引导单次改良 FICB 较传统 FICB 更加有效地减少术后舒芬太尼的消耗量，术后不良反应少；可以为 THA 提供更加有效的术后镇痛效果，尤其是术后 12～48 h 的镇痛效果佳。同时，除了两组间获得相似的 FN 阻滞成功率，改良 FICB 可较传统的 FICB 提供较高 ON、LFCN 感觉阻滞成功率，术后满意度更高。

参考文献

[1] FISCHER H B, SIMANSKI C J. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after total hip replacement[J]. Anaesthesia, 2005, 60(12): 1189-202.

[2] BIRNBAUM K, PRESCHER A, HESSLER S, et al. The sensory innervation of the hip joint-an anatomical study [J]. Surg Radiol Anat, 1997, 19(6): 371-375.

[3] SHARIAT A N, HADZIC A, XU D, et al. Fascia iliaca block for analgesia after hip arthroplasty: a randomized double-blind, placebo-controlled trial[J]. Reg Anesth Pain Med, 2013, 38(5): 201-205.

[4] HEBBARD P, IVANUSIC J, SHA S. Ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca block: a cadaveric evaluation of a novel approach[J]. Anaesthesia, 2011, 66(4): 300-305.

[5] RODNEY G A, KAYE A D, JONES M R, et al. Practice variations in anesthetic care and its effect on clinical outcomes for primary total hip arthroplasties[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(4): 918-922.

[6] RASHIQ S, VANDERMEER B, ABOU-SETTA A M, et al. Efficacy of supplemental peripheral nerve blockade for hip fracture surgery: multiple treatment comparison[J]. Can J Anaesth, 2013, 60(3): 230-243.

[7] JOHNSON R L, KOPP S L, BURKLE C M, et al. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research[J]. Br J Anaesth, 2016, 116(2): 163-176.

[8] MEMTSOUDIS S, POERAN J, COZOWICZ C, et al. The impact of peripheral nerve blocks on perioperative outcome in hip and knee arthroplasty--a population-based study [J]. Pain, 2016, 157(10): 2341-2349.

[9] BOUAZIZ H, VIAL F, JOCHUM D, et al. An evaluation of the cutaneous distribution after obturator nerve block [J]. Anesth Analg, 2002, 94(2): 445-449.

[10] SWENSON J D, DAVIS J J, STREAM J O, et al. Local anesthetic injection deep to the fascia iliaca at the level of the inguinal ligament: the pattern of distribution and effects on the obturator nerve[J]. J Clin Anesth, 2015, 27(8): 62-67.

[11] VAUGHAN B, MANLEY M, STEWART D, et al. Distal Injection site may explain lack of analgesia from fascia iliaca block for total hip[J]. Reg Anesth Pain Med, 2013, 38(6): 556-557.

（收稿日期：2018-05-11 修回日期：2018-06-24）

（上接第 3645 页）

[12] THIER S L, YU-ISENBERG K S, LEAS B F, et al. In chronic disease, nationwide data show poor adherence by patients to medication and by physicians to guidelines [J]. Manag Care, 2009, 17(2): 48-52, 55-57.

[13] BLUMENFELD A M, BLOUDEK L M, BECKER W J, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II)[J]. Headache, 2013, 53: 644-655

[14] LUCONI R, BARTOLINI M, TAFFI R, et al. Prognostic significance of personality profiles in patients with chronic migraine[J]. Headache, 2007, 47(8): 1118-1124.

[15] GAUL C, BROMSTRUP J, FRITSCHE G, et al. Evaluating integrated headache care: a one-year followup observational study in patients treated at the Essen headache centre[J]. BMC Neurol, 2011: 11

[16] PROBYN K, BOWERS H, CALDWELL F, et al. Prognostic factors for chronic headache: a systematic review [J]. Neurology, 2017, 89(3): 291-301.

（收稿日期：2018-05-18 修回日期：2018-06-26）