

# 托吡酯与盐酸氟桂利嗪预防性治疗前庭性偏头痛的疗效分析

李根茹<sup>1</sup> 徐瑾<sup>1</sup> 周晓闻<sup>1</sup> 吴士松<sup>2</sup> 尹又<sup>1</sup> 庄建华<sup>1</sup> 李斐<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨托吡酯、盐酸氟桂利嗪预防性治疗前庭性偏头痛(VM)的疗效和安全性。**方法:**回顾2020年8月—2021年4月接受神经内科眩晕门诊治疗的47例确诊或可能的VM患者,最终纳入42例,分为托吡酯组22例和盐酸氟桂利嗪组20例。两组分别给予托吡酯50 mg/d和盐酸氟桂利嗪10 mg/d治疗,比较治疗前和治疗后3个月VM患者的眩晕强度视觉模拟量表、眩晕持续时间、眩晕频率、眩晕残障程度评定量表(DHI)评分。记录焦虑症筛查量表(GAD-7)、抑郁症筛查量表(PHQ-9)评分以评估患者焦虑、抑郁情绪的改善情况,并评估不良事件的发生。**结果:**托吡酯和盐酸氟桂利嗪可以有效地减少VM患者的眩晕强度、眩晕持续时间、眩晕频率( $P < 0.05$ ),同时DHI总评分、DHI-P、DHI-E、DHI-F、PHQ-9、GAD-7均有显著下降( $P < 0.05$ )。且托吡酯在减少眩晕强度、眩晕持续时间、眩晕频率、DHI-P、DHI-F优于盐酸氟桂利嗪,而两种药物在改善患者情绪方面无显著差异( $P > 0.05$ )。两组均未报告严重的不良事件。**结论:**托吡酯和盐酸氟桂利嗪对VM的预防安全有效,且托吡酯50 mg/d优于盐酸氟桂利嗪10 mg/d治疗。两种药物在情绪改善方面无明显差异。

**[关键词]** 前庭性偏头痛;预防性治疗;托吡酯;盐酸氟桂利嗪

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.004

**[中图分类号]** R764.3 **[文献标志码]** A

## The efficacy of topiramate and flunarizine hydrochloride for prophylactic treatment of vestibular migraine

LI Genru<sup>1</sup> XU Jin<sup>1</sup> ZHOU Xiaowen<sup>1</sup> WU Shisong<sup>2</sup> YIN You<sup>1</sup> ZHUANG Jianhua<sup>1</sup> LI Fei<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Neurology, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai, 200003, China; <sup>2</sup>Naval Medical University)

Corresponding author: LI Fei, E-mail: lifei19860711@163.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of topiramate and flunarizine hydrochloride in the prophylactic treatment of vestibular migraine prophylaxis. **Methods:** 47 patients with confirmed or probable vestibular migraine (VM) treated at the vertigo clinic of our neurology department from August 2020 to April 2021 were reviewed, and 42 patients were finally included. They were divided into topiramate group ( $n=22$ ) and flunarizine hydrochloride group ( $n=20$ ). The two groups were treated with topiramate 50 mg daily and flunarizine hydrochloride 10 mg daily, respectively. The visual analogue scale, vertigo duration, vertigo frequency, and Dizziness Handicap Inventory (DHI) scores of patients with VM before and 3 months after treatment were compared. The anxiety screening scale (GAD-7) and depression screening scale (PHQ-9) were recorded to assess the improvement of patients' anxiety and depression, and the occurrence of adverse events. **Results:** Topiramate and flunarizine hydrochloride effectively reduced vertigo intensity, vertigo duration, and vertigo frequency in VM patients ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, total DHI score, DHI physical (DHI-P), DHI emotional (DHI-E), DHI functional (DHI-F), PHQ-9 and GAD-7 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Furthermore, topiramate was superior to flunarizine hydrochloride in reducing vertigo intensity, vertigo duration, vertigo frequency, DHI-P, and DHI-F, while there was no significant difference between two drugs in improving patients' mood ( $P > 0.05$ ). No serious adverse events were reported in either group. **Conclusion:** This study suggests that topiramate and flunarizine hydrochloride are safe and effective in the prevention of VM, and the daily dose of topiramate 50 mg is superior to the daily dose of flunarizine hydrochloride 10 mg. However, there was no significant difference between the two drugs in terms of mood improvement.

**Key words** vestibular migraine; prophylactic treatment; topiramate; flunarizine hydrochloride.

前庭性偏头痛(VM)是伴发偏头痛症状的发作性眩晕疾病的一种,终生患病率约为1%,1年患

病率为0.9%<sup>[1]</sup>,是成年人中偶发性头晕的最常见原因之一<sup>[2]</sup>,对患者的日常生活和健康状况造成了很大的影响。头晕和眩晕可以自发发生,也可以通过头部运动、位置变化或视觉刺激诱发。目前尚无用于VM诊断的生物学标记物,且VM患者前庭

<sup>1</sup>海军军医大学附属长征医院神经内科 海军军医大学眩晕诊治中心(上海,200003)

<sup>2</sup>海军军医大学

通信作者:李斐,E-mail:lifei19860711@163.com

症状复杂多变,常与梅尼埃病、BPPV等前庭相关性眩晕疾病共同存在<sup>[3]</sup>,给临床医生诊治带来了巨大挑战。VM的预防性治疗主要基于偏头痛治疗的指导原则,包括钙离子拮抗剂、抗癫痫药物、 $\beta$ 受体阻滞剂、抗抑郁药物等<sup>[4-5]</sup>,目的是为了减少发作频率、持续时间和眩晕程度,但目前尚缺乏最佳药物选择的研究。本研究回顾性分析了本院神经内科眩晕门诊接受治疗的VM患者,探究了托吡酯、盐酸氟桂利嗪在预防性治疗VM的疗效及耐受性,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本研究纳入了2020年8月—2021年4月于本院神经内科眩晕门诊接受治疗的47例确诊或可能的VM患者,其中确诊患者15例,可能病例32例,所有患者均接受了详细的神经系统检查、耳鼻喉科检查、前庭功能检查(包括眼震视图、冷热试验)、视频头脉冲、前庭诱发肌源性电位检查、静态SVV检查,以排除其他前庭及神经系统疾病。47例患者的临床特征见表1。

### 1.2 纳入标准及排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①18~65岁;②所有入选患者均符合Bárány协会制定的VM诊断标准<sup>[6]</sup>及《前庭性偏头痛诊治专家共识(2018)》诊断标准<sup>[5]</sup>,且近两个月平均每月发作 $\geq 2$ 次;③患者均对本研究中所使用的药物耐受,无药物禁忌证或药物过敏史。

**1.2.2 排除标准** ①不符合上述纳入标准者;②既往口服过预防性药物者(如受体阻滞剂、抗抑郁药、抗癫痫药或钙通道阻滞剂、肉毒杆菌毒素注射或针灸治疗等);③有肝肾疾病、肾结石或其他严重全身性疾病史;④存在丛集性头痛或紧张型头痛等

原发性头痛者;⑤合并癫痫或中风等神经系统疾病者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦对本研究药物存在禁忌证或过敏反应者;⑧由于某些原因中途退出或改变治疗方案者。

### 1.3 治疗方法

建议每位患者改善饮食、睡眠习惯,加强体育锻炼,并消除已知偏头痛诱因。药物治疗包括1周滴定期和11周维持期。在滴定期,受试者在第1周每日给予托吡酯12.5 mg,2次/d或盐酸氟桂利嗪5 mg,每晚1次,然后在第2周分次给予托吡酯25 mg,2次/d或盐酸氟桂利嗪10 mg,每晚1次。滴定期维持以上剂量。托吡酯组要求患者治疗期间大量饮水。

### 1.4 疗效评价

观察两组治疗前及治疗3个月后患者的眩晕强度、眩晕持续时间、眩晕频率及焦虑、抑郁症状改善情况。眩晕强度使用视觉模拟量表(VAS)进行判断,满分为10分,0分表示患者无眩晕感,10分表示眩晕感强烈到让人难以忍受的程度。眩晕残障程度评定量表(DHI),是一种经过验证的自我报告问卷,总分100分,内容包括躯体P(28)、情绪E(36)、功能F(36)。焦虑、抑郁症状分别采用焦虑症筛查量表(GAD-7)和抑郁症筛查量表(PHQ-9)进行评判。

要求所有患者写头痛日记,并每月进行一次临床随访,每次访视期间评估与研究药物相关的不良事件及患者的依从性。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例数(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 纳入的47例VM患者的临床特征

临床特征	例数(%)	临床特征	例数(%)
眩晕症状		耳蜗症状	
自发性眩晕	40(85.1)	耳鸣	16(34.0)
位置性眩晕	23(48.9)	耳胀满感	10(21.3)
伴随症状		主观性听力损失	17(36.2)
头晕	43(91.5)	诱发因素	
振动幻视	2(4.3)	曾在月经期	16(34.0)
头运动诱发的头晕/眩晕	41(87.2)	睡眠不规律	25(53.2)
恶心	32(68.1)	压力	38(80.9)
呕吐	19(40.4)	亮/闪烁光	5(10.6)
至少50%眩晕发作伴有偏头痛症状		饮食	3(6.4)
头痛	22(46.8)	情绪波动	15(31.9)
畏光	24(51.1)	冷热环境等刺激	10(21.3)
畏声	28(59.6)	咖啡摄入	6(12.8)
视觉先兆	8(17.0)		

2 结果

纳入确诊或可能的 VM 患者 47 例,其中失访 2 例,不良事件 3 例,最终纳入 42 例,托吡酯组 22 例和盐酸氟桂利嗪组 20 例(图 1)。两组的一般特征及治疗前 VAS、眩晕持续时间、眩晕频率、DHI 总评分、DHI-P、DHI-E、DHI-F、PHQ-9、GAD-7 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2~4。

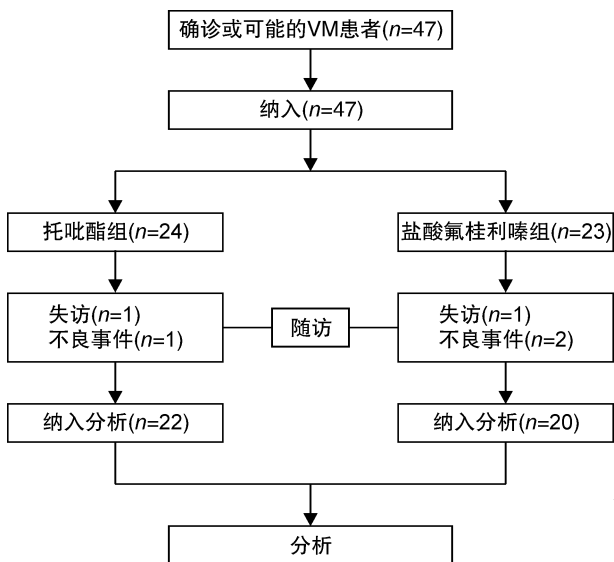


图 1 研究设计及患者纳入过程流程图

2.1 两组患者的临床资料对比

两组性别和年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且 VM 患者以女性为主,氟桂利嗪组女性 16 例(80.0%),年龄(47.40±8.586)岁;托吡酯组女性 18 例(81.8%),年龄(45.23±8.017)岁。

2.2 两组患者的眩晕相关指标比较

治疗 4 周、8 周、12 周后分别对两组患者的 VAS、眩晕持续时间、眩晕频率进行评估。氟桂利嗪组的 VAS、眩晕持续时间、眩晕频率分别由基线的 7.85±1.348、10.30±6.174、4.05±1.572 下降至 12 周后的 1.90±2.292、2.10±2.954、0.65±0.745,差异有统计学意义( $P<0.05$ );托吡酯组的 VAS、眩晕持续时间、眩晕频率分别由基线的 7.50±1.371、9.18±4.490、4.18±1.402 下降至 12 周后的 0.64±1.399、0.55±1.438、0.23±0.528,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。且托吡酯组在治疗 4 周、8 周、12 周后眩晕相关指标均明显优于氟桂利嗪组( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 两组患者的眩晕残障评定比较

分别对两组治疗前和治疗 3 个月后的 DHI 总评分、DHI-P、DHI-E、DHI-F 进行评估。托吡酯组与氟桂利嗪组的 DHI 总评分分别由 67.18±7.475、68.40±8.172 下降至 36.09±7.341、41.40±9.383,且 DHI-P、DHI-E、DHI-F 较基线均有显

著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。同时,托吡酯组的 DHI 总评分、DHI-P、DHI-F 与氟桂利嗪组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而托吡酯组的 DHI-E 与氟桂利嗪组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 2 VM 患者治疗前后眩晕相关情况比较  $\bar{x}\pm s$

	氟桂利嗪组 (n=20)	托吡酯组 (n=22)	$\chi^2/t$	P
VAS				
基线	7.85±1.348	7.50±1.371	0.833	0.410
4 周	5.55±1.234	4.59±1.368	2.376	0.022
8 周	3.80±2.567	1.68±1.862	3.082	0.004
12 周	1.90±2.292	0.64±1.399	2.131	0.041
眩晕持续时间(小时/月)				
基线	10.30±6.174	9.18±4.490	0.676	0.503
4 周	5.40±2.703	3.77±1.950	2.253	0.030
8 周	3.45±3.748	1.36±2.216	2.169	0.038
12 周	2.10±2.954	0.55±1.438	2.135	0.042
眩晕频率(次/月)				
基线	4.05±1.572	4.18±1.402	-0.287	0.775
4 周	1.70±0.733	1.27±0.631	2.030	0.049
8 周	1.40±1.142	0.95±0.950	1.379	0.176
12 周	0.65±0.745	0.23±0.528	2.102	0.043

表 3 VM 患者治疗前后 DHI 评分比较  $\bar{x}\pm s$

	氟桂利嗪组 (n=20)	托吡酯组 (n=22)	$\chi^2/t$	P
DHI				
基线	68.40±8.172	67.18±7.475	0.505	0.617
12 周	41.40±9.383	36.09±7.341	2.052	0.047
DHI-P				
基线	23.40±2.761	22.55±3.035	0.951	0.347
12 周	14.20±3.172	11.82±2.383	2.767	0.009
DHI-E				
基线	18.40±6.541	19.36±4.875	-0.545	0.589
12 周	11.80±4.584	11.45±3.218	0.285	0.777
DHI-F				
基线	26.60±3.050	25.27±3.239	1.363	0.180
12 周	15.40±3.844	12.82±2.872	2.480	0.017

2.4 两组患者的情绪障碍比较

分别对两组治疗前和治疗 3 个月后的 PHQ-9、GAD-7 进行评估。托吡酯组与氟桂利嗪组的 PHQ-9 评分分别由 6.45±3.035、6.60±3.218 下降至 3.09±2.428、3.00±2.695,差异有统计学意义( $P<0.05$ );GAD-7 评分分别由 5.14±2.315、5.00±2.555 下降至 2.09±2.045、2.75±2.447,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但两组

治疗前后在情绪改善方面无明显差异( $P>0.05$ ),见表4。

表4 VM患者治疗前后PHQ-9、GAD-7评分比较

	氟桂利嗪组 ( $n=20$ )	托吡酯组 ( $n=22$ )	$\chi^2/t$	$P$
PHQ-9				
基线	6.60±3.218	6.45±3.035	0.151	0.881
12周	3.00±2.695	3.09±2.428	-0.115	0.909
GAD-7				
基线	5.00±2.555	5.14±2.315	-0.181	0.857
12周	2.75±2.447	2.09±2.045	0.950	0.348

## 2.5 治疗不耐受

在研究期间未发现患者有严重的不良反应。托吡酯组有1例失访,1例因出现肢体感觉异常而终止治疗;氟桂利嗪组有1例失访,1例因出现嗜睡、另1例因出现体重增加而终止治疗。

## 3 讨论

目前VM的病理生理机制尚不十分清楚,但越来越多的研究表明,离子通道尤其是钙离子通道功能异常,可能是皮层扩布抑制<sup>[7]</sup>发生的基础,进而导致偏头痛及VM的发生<sup>[8]</sup>。而偏头痛相关的疼痛认为是由于反复和不恰当地激活了三叉神经和脑神经(C1和C2)内的伤害性神经元,随后的降钙素基因相关肽、P物质和其他神经肽的释放引起脑膜血管炎症,如血管扩张、血浆渗出及肥大细胞脱颗粒所致<sup>[6,9]</sup>。

托吡酯作为抗癫痫药物的一种,已被证实在预防性治疗VM中安全有效<sup>[10]</sup>。它通过作用在多个分子靶点以增强神经元抑制、降低神经元兴奋,作用位点包括:电压激活的 $\text{Na}^+$ 通道、 $\text{Ca}^{2+}$ 通道、 $\text{GABA}_A$ 受体、AMPA/海藻酸酯受体、碳酸酐酶<sup>[11-12]</sup>。托吡酯通过负调节AMPA/海藻酸酯受体介导的兴奋性神经传递,以及通过阻断电压敏感的 $\text{Na}^+$ 通道和 $\text{Ca}^{2+}$ 通道,来减少和防止神经递质和血管活性肽的释放,从而干扰初级传入神经和中枢神经元的激活和敏化。托吡酯同时也是通过对碳酸酐酶的抑制作用来达到激活 $\text{K}^+$ 的超极化传导、减少兴奋性神经传递以及增强抑制性神经传递的目的<sup>[13]</sup>。且它对 $\text{Ca}^{2+}$ 通道的负调节、 $\text{GABA}_A$ 受体的正调节作用能显著提高头痛的阈值并防止偏头痛的发作以及去极化的传播<sup>[13-14]</sup>。

值得一提的是,本研究中的托吡酯每日50mg剂量即可达到预防目的,Gode等<sup>[10]</sup>在偏头痛中的研究亦指出,托吡酯每日50mg可有效减少眩晕和头痛发作的频率和严重程度,且比每日100mg剂量更能显著减少药物的不良反应,在临床应用中更加安全。同时本研究还发现,托吡酯每日50mg剂

量的治疗效果优于每日10mg的盐酸氟桂利嗪,而托吡酯多靶点的药物特性可能是出现这种临床疗效差异的主要原因。但Salmito等<sup>[15-16]</sup>曾报道阿米替林、氟桂利嗪、普萘洛尔、托吡酯等预防性药物在改善VM患者症状方面不存在组间差异,但考虑到目前对于药物疗效比较的文章样本量均较小,缺乏高质量的RCT研究,因此未来尚需大样本的前瞻性研究来验证此结论。另外,本研究证实两种药物均可有效控制VM的临床发作,且治疗前后两组患者的焦虑抑郁评分均显著下降,这提示,对VM患者的预防性治疗可有效控制焦虑抑郁情绪的产生及恶化。因此,对VM患者进行及时准确的预防性治疗,将对患者的社会功能起到一定的保护作用。然而,本研究也表明,在改善焦虑抑郁情绪方面,两种药物之间不存在显著差异,这提示患者情绪的改善主要来源于VM发作的有效控制,发作频率的减少可能通过减少患者的不良“经验印记”,重塑战胜疾病的信心,避免回避性行为的产生等心理机制而发挥作用,而与选用的药物本身无明显相关性。

考虑到大多数患者因为不良事件而停止治疗常发生在干预开始后的1个月内<sup>[17]</sup>,因此,为减少药物不良事件的发生,本研究采用了两种方案:①两组患者均进行了滴定期和治疗期的处理;②托吡酯治疗采用的是2次/d的给药方式,减少血浆浓度-时间曲线的波动。结果提示,此方法可有效降低药物不良事件的发生率,并增加患者的用药依从性。因此,此方案或可成为VM预防治疗的优化用药方案,为临床医生的治疗方案设计提供参考价值。

本研究的局限性在于,这是一项回顾性研究,且纳入的样本量较少,可能存在选择偏倚,但研究发现氟桂利嗪与托吡酯在预防治疗的效力上存在显著差异,这提示在VM预防治疗方面存在个体化药物选择的可能性。因此,今后有必要针对这一问题展开进一步的研究。综上,本研究证实了托吡酯和盐酸氟桂利嗪在预防VM中的有效性和安全性,且托吡酯优于盐酸氟桂利嗪。

## 参考文献

- [1] Li M, Xu X, Qi W, et al. Vestibular migraine: the chameleon in vestibular disease[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(5):1719-1731.
- [2] Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, et al. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8):1037-1044.
- [3] Tepper D. Migraine Associated Vertigo[J]. *Headache*, 2015, 55(10):1475-1476.
- [4] Lauritsen CG, Marmura MJ. Current Treatment Options: Vestibular Migraine[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(11):38.

- 结构的显示及相关数据测量[J]. 医学影像学杂志, 2014,24(2):193-196.
- [27] 顾于燕,任冬冬,韩朝. 中国成人正常实体镫骨精确测量及临床意义[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2017, 17(1):16-18.
- [28] 柴麦娥,郝楷,刘书平. 砧骨的测量及临床应用[J]. 解剖学杂志, 1991,14(4):384-386.
- [29] Kaftan H, Bohme A, Martin H. Is the prosthesis length in malleostapedotomy for otosclerosis revision surgery predictable? [J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(7):1150-1155.
- [30] Gosselin E, Elblidi A, Alhabib SF, et al. Predictable prosthesis length on a high-resolution CT scan before a stapedotomy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(9):2219-2226.
- [31] 杨颖,夏明,边志强,等. 高分辨CT正常内耳解剖结构的测量研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(11):1075-1079.
- [32] 曾令延,魏文洲,李茂进,等. 正常人内耳结构的MR测量[J]. 医学影像学杂志, 2006, 16(3):226-229.
- [33] Sudhoff H, Gehl HB, Boga E, et al. Stapes Prosthesis Length: One Size Fits All? [J]. *Audiol Neurootol*, 2019, 24(1):1-7.
- [34] Zou J, Lahelma J, Arnisalo A, et al. Clinically relevant human temporal bone measurements using novel high-resolution cone-beam CT [J]. *J Otol*, 2017, 12(1):9-17.
- [35] 马晓波,赵守琴,李洁,等. 正常耳颞骨内面神经形态分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(6):287-289.
- [36] McManus LJ, Dawes PJ, Stringer MD. Clinical anatomy of the chorda tympani: a systematic review [J]. *J Laryngol Otol*, 2011, 125(11):1101-1108.
- [37] Revesz P, Piski Z, Burian A, et al. Delayed Facial Paralysis following Uneventful KTP Laser Stapedotomy: Two Case Reports and a Review of the Literature [J]. *Case Rep Med*, 2014, 2014:971362.
- [38] Zhang Z, Yin H, Wang Z, et al. Imaging re-evaluation of the tympanic segment of the facial nerve canal using cone-beam computed tomography compared with multi-slice computed tomography [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(7):1933-1941.

(收稿日期:2021-05-27)

(上接第787页)

- [5] 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.
- [6] Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo [J]. *J Neurol*, 2016, 263 Suppl 1:S82-89.
- [7] Grech O, Mollan S P, Wakerley B R, et al. The Role of Metabolism in Migraine Pathophysiology and Susceptibility [J]. *Life(Basel)*, 2021, 11(5):415.
- [8] Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, et al. Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(1):186-194.
- [9] Ashina M. Migraine [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1866-1876.
- [10] Gode S, Celebisoy N, Kirazli T, et al. Clinical assessment of topiramate therapy in patients with migrainous vertigo [J]. *Headache*, 2010, 50(1):77-84.
- [11] Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective [J]. *Headache*, 2017, 57(1):165-178.
- [12] Khalil NY, AlRabiah HK, Al Rashoud SS, et al. Topiramate: Comprehensive profile [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2019, 44:333-378.
- [13] Parikh SK, Silberstein SD. Current Status of Antiepileptic Drugs as Preventive Migraine Therapy [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(4):16-16.
- [14] White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine [J]. *Headache*, 2005, 45 Suppl 1:S48-56.
- [15] Salmito MC, Duarte JA, Morganti L, et al. Prophylactic treatment of vestibular migraine [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(4):404-410.
- [16] Domínguez-Durán E, Montilla-Ibáñez MA, Álvarez-Morujó de Sande MG, et al. Analysis of the effectiveness of the prophylaxis of vestibular migraine depending on the diagnostic category and the prescribed drug [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(4):1013-1021.
- [17] Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, et al. Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(1):186-194.

(收稿日期:2021-05-26)