

# Medical Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine

Tzu-Chou Huang, Tzu-Hsien Lai  
and the Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society

## Abstract

The Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society evaluated the medications currently used for migraine prevention in Taiwan. We assessed the results of new published drug trials, information from medical database and referred to the latest guidelines published. After comprehensive discussion, we proposed Taiwanese consensus about the preventive treatment for migraine including recommendation levels, strength of evidences, and related prescription information regarding dosage and adverse effects. This guideline is updated from earlier version published in 2008.

Migraine preventive medications currently available in Taiwan can be categorized into  $\beta$ -blockers, antidepressants, calcium channel blockers, anticonvulsants, nonsteroid anti-inflammatory drugs, OnabotulinumtoxinA and miscellaneous medications. Propranolol has the best level of evidence and fewer side-effects, and is recommended as the first-line medication for episodic migraine prevention. Valproic acid, topiramate, flunarizine and amitriptyline are suggested as the second-line medications. The rest medications are used when the above medications fail. OnabotulinumtoxinA and topiramate are recommended for chronic migraine prevention. Those other medications used for episodic migraine could also be used as a second-line option. It is not recommended to use migraine preventive medication during pregnancy or lactation. For those women with menstrual migraine, nonsteroid anti-inflammatory drugs and triptans can be used for prevention during the menstrual period. The levels of evidences for migraine preventive medications in children/adolescents and elderly are low.

The preventive medications should follow the “start low and go slow” doctrine to reach an effective dosage. This can prevent adverse events and improve tolerance. The efficacy of preventive medications cannot be evaluated until 3 to 4 weeks after treatment. If the improvement of migraine maintains for 6 months, physicians can gradually taper the medications. Physicians should notify the patients not to overuse acute medications during migraine prevention treatment.

**Key Words:** migraine preventive treatment, chronic migraine, evidence-based medicine, treatment guidelines

Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society:  
Shuu-Jiun Wang, Po-Jen Wang, Yen-Feng Wang, Lien-Huei Lee,  
Kao-Chang Lin, Zin-An Wu, Ching-Sen Shih, Yung-Chu Hsu,  
Yen-Yu Chen, Wei-Hung Chen, Wei-Ta Chen, Ping-Kun Chen,  
Tzu-Chou Huang, Jong-Ling Fu, Chun-Pai Yang, Tu-Hsueh Yeh,  
Yi-Chu Liao, Tzu-Hsien Lai, Jing-Jane Tsai, Shiang-Ru Lu

Correspondence to: Taiwan Headache Society, 95 Wen-Chang  
Rd, Shih-Lin, Taipei  
E-mail: taiwan.head@msa.hinet.net

# 偏頭痛預防性藥物治療準則

黃子洲、賴資賢 暨台灣頭痛學會治療準則小組

## 中文摘要

本小組針對國內臨床使用的偏頭痛預防治療藥物，以實證醫學的方式，評估新發表之藥物試驗研究，整合原有資訊，並參考歐美最新的治療準則，經由小組會議討論辯證，對藥物使用於偏頭痛預防治療之主要角色，推薦等級，藥物不良反應及使用注意事項提出共識，並更新之前於2008年出版之準則。

臺灣目前可用於陣發性偏頭痛預防性發作治療之藥物可分為乙型阻斷劑、抗癲癇藥物、鈣離子阻斷劑、抗憂鬱劑、非類固醇抗發炎藥物、肉毒桿菌素與其他藥物。其中，propranolol 證據等級最佳，且副作用相對少，建議做第一線治療。Valproic acid、topiramate、flunarizine 和 amitriptyline 建議為第二線治療。其他類藥物建議於上述藥物無效後使用。慢性偏頭痛則建議肉毒桿菌素注射或是 topiramate，其次才是用於預防陣發性偏頭痛的建議用藥。懷孕及哺乳婦女非必要不建議使用偏頭痛預防性藥物。月經偏頭痛可使用非類固醇類抗發炎製劑或是翠普登類藥物於月經期作為預防治療。兒童、青少年及老年人的偏頭痛預防藥物臨床證據尚不足。

預防用藥必須由小劑量開始，並逐漸增至有效劑量，減少不良反應及提高耐受性。預防偏頭痛藥物一般需使用3到4週才能評估療效，治療需持續6個月，待頭痛減少後，逐漸減藥與停藥。除使用預防用藥外，應同時注意病人是否有過度使用急性治療藥物。

**關鍵詞：**偏頭痛預防治療、慢性偏頭痛、實症醫學、治療準則。

*Acta Neurol Taiwan 2017;26:33-53*

## 一、前言

世界衛生組織 (WHO) 將偏頭痛列入十大健康疾病，雖然沒有致命的危險，但是建議必須定期就醫及控制<sup>(1)</sup>。以單一疾病來看，偏頭痛造成了全球3%的失能<sup>(2)</sup>，2013年全球疾病負擔的調查，疾病導致失能損失年 (YLD, years lived with disability) 的排名，偏頭

痛名列第六<sup>(3)</sup>。在美國約18%的女性，6.5%的男性有偏頭痛之困擾<sup>(4)</sup>，且研究也指出應當有38%的偏頭痛患者需要預防性治療，不過實際僅有3-13%接受預防治療<sup>(5)</sup>。在臺灣，根據大台北地區15歲以上社區民眾盛行率調查，約14.4%的女性及4.5%的男性患有偏頭痛，其中3.2%有慢性每日頭痛<sup>(6)</sup>，多少人曾接受預防性治療的比例並不清楚，但是據估計應是遠

台灣頭痛學會治療準則小組：  
王署君、王博仁、王嚴鋒、李連輝、林高章、吳進安、施景森、許永居、陳彥宇、陳威宏、陳韋達、陳炳錕、黃子洲、傅中玲、楊鈞百、葉篤學、廖翊筑、蔡景仁、賴資賢、盧相如

通訊作者：  
台灣頭痛學會，台北市士林區文昌路95號，新光醫院神經科  
Email: taiwan.head@msa.hinet.net

Acta Neurologica Taiwanica Vol 26 No 1 March 2017

低於美國。嚴重偏頭痛所帶來的失能程度，與四肢癱瘓、精神症與失智症相當<sup>(1)</sup>；而慢性偏頭痛反覆發作，不僅嚴重影響生活品質，甚至會增加腦心血管事件<sup>(7)</sup>。因此許多國家皆制定偏頭痛預防準則或共識，期望讓臨床醫師有所遵循，能成功治療偏頭痛，減少病患發作次數和時間，降低對國家社會競爭力的衝擊。偏頭痛預防治療用藥並無統一標準，主要由於個體對藥物反應差異大，及各國對藥物的核可優先次序不同所致。2000年由美國7個頭痛專業團體所制定的準則(US Headache Consortium guideline)<sup>(8)</sup>，成為全世界治療偏頭痛的參考索引。準則制定嚴謹，依據世代研究、雙盲試驗、臨床治療、巨集分析(meta-analysis)等，訂出證據強度(A、B、C)，亦根據證據強度提供治療推薦等級(Group 1、2、3或Level I、II、III)。台灣頭痛學會於2007年起，開始制定治療準則<sup>(9)</sup>、影像檢查準則<sup>(10)</sup>等提供臨床醫師參考，得到許多的迴響，多數醫師以準則為依據來治療病人，即便有些藥物在健保規範上仍為仿單核准適應症外的使用(off-label use)。此類準則受限於時效性及臨床實證，必須定期修訂。本文即為前版「偏頭痛預防性藥物治療準則」<sup>(9)</sup>之更新版，介紹以實證醫學(Evidenced-Based Medicine, EBM)藥物治療為主，參照不同臨床比較或巨集分析區分藥物療效之證據強度(Grade A、B、C)，並參考2009年歐洲神經聯盟(EFNS)<sup>(11)</sup>、2012年美國神經學會(AAN)<sup>(12)</sup>和2012年加拿大頭痛學會<sup>(13)</sup>的治療指引，以及考慮我國用藥習慣，提供治療用藥參考，列出推薦等級(Group I~V)(見文末附註)。偏頭痛的診斷依據國際頭痛學會(International Headache Society, IHS)修訂之國際頭痛疾病分類第三版 beta (International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition beta)<sup>(14)</sup>為標準。此外，醫師宜鼓勵病人使用頭痛日記，記錄發作頻率及強度，同時教育病患正確的用藥原則與治療時程，鼓勵病患自我疼痛管理等，這些都是治療成敗與否的關鍵。

1. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol* 2000; 57:418-420.
2. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: international perspectives. *Neurol Sci* 2013;34(Suppl 1):S117-S118.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;22;386:743-800.
4. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine in the United States. *JAMA* 1992;267:64-69.
5. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
6. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-572.
7. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999;318:13-18.
8. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-62.
9. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17:132-148.
10. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. Neuroimaging guidelines in nonacute headaches. *Acta Neurol Taiwan* 2010;19:137-144.
11. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.
12. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012;78:1337-1345.
13. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S1-S59.
14. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders,

3rd edition (beta version). Cephalgia 2013;33:629-808

## 二、偏頭痛之預防治療藥物綜論

預防性療法對於偏頭痛患者有益。依美國研究，可以降低頭痛發生率 50% 或更多，增進病患的生活品質，減少生活功能受限<sup>(1)</sup>，並可減少因偏頭痛發作時進出急診室之頻次達 82%，至診所求診次數降低 51%，減少電腦斷層及磁振造影使用次數分別為 75% 及 88%<sup>(2)</sup>。另一個以 topiramate 為預防藥物的醫療經濟研究，發現雖然一開始使用預防性治療時會增加醫療花費，但是長期來看總耗費卻是減少的<sup>(3)</sup>。預防性藥物的目標，在於降低急性發作的次數，增加急性緩解藥物使用之有效性，減少因偏頭痛所導致之不適及喪失工作能力所造成之損失<sup>(4)</sup>。至於何時可以開始使用預防性治療，並無一定的實證可供依循，只能依照經驗法則或專家意見，根據目前台灣頭痛學會治療共識，當病人有以下情形時：(a) 反覆偏頭痛發作，明顯影響病患的生活品質或日常活動，且已經排除誘發因素，妥善使用急性治療藥物和改善生活型態；(b) 頻繁的偏頭痛發作，其次數超過每月 4 次，或天數超過每月 8 天，有進展成慢性偏頭痛的可能；(c) 急性治療藥物治療失敗、使用禁忌或使用過量者；(d) 病患個人意願，想要盡可能減少發作次數；(e) 特殊形式偏頭痛發作，如偏癱偏頭痛 (hemiplegic migraine)、腦幹預兆偏頭痛 (migraine with brain stem aura)、過長或令人不適的預兆期 (prolonged aura)、或偏頭痛腦梗塞 (migrainous infarction) 等；便需要考慮預防性治療。治療原則需依個別情形或共病症 (comorbidities) 量身訂做，選擇適當藥物，減少病患頭痛發作次數，增加耐受性，發揮藥物最佳療效<sup>(2,3,5)</sup>。至於何時可停藥，目前仍無實證研究可以下結論，於一歐洲大型研究發現<sup>(6)</sup>，使用 topiramate 作為偏頭痛預防藥物使用 6 個月後停藥，偏頭痛預防效果雖會減弱，但仍可持續。一般而言預防用藥約使用 6 個月，頭痛症狀已明顯減輕，可以考慮逐漸減量藥物，必要時可延長治療時間。但如果預防性藥物造成病患無法忍受的不良作用，或連續使用預防性治療超過兩個月仍無任何效果，而且如急性藥物

過量使用的情況已經解除，則可考慮停藥<sup>(4)</sup>。

1. D'Amico DI, Solari A, Usai S, et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicenter study. Cephalgia 2006;26:691-696.
2. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. Headache 2003;43:171-178.
3. Silberstein SD, Feliu AL, Rupnow MF, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: long-term impact on resource utilization and cost. Headache 2007;47:500-10.
4. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. Continuum (Minneapolis) 2015;21:973-89.
5. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. BMC Med 2015;13:279.
6. Diener HC, Agosti R, Allais G, et al. for the TOPMAT-MIG-303 Investigators Group. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2007;6:1054-1062.

## 實證醫學在偏頭痛預防治療藥物療效評估

一般藥物試驗對偏頭痛預防藥物有效的定義是每月偏頭痛發作次數減少一半或是一半以上。以下針對實證準則逐一介紹。

### 1. 乙型交感阻斷劑 ( $\beta$ blocker) :

良好證據顯示，乙型阻斷劑對於偏頭痛的預防相當有效<sup>(1,2)</sup>，已有許多雙盲隨機的藥物試驗證明，常被建議作為第一線優先預防用藥，一般而言有 50% 的機會可降低頭痛發生頻率至少 50%<sup>(3)</sup>。其中無選擇性的乙型阻斷劑 propranolol (20-160mg/d)，緩解 50% 以上偏頭痛發作頻率之勝算比 (odds ratio) 相較於安慰劑為 1.94 (95%CI: 1.61-2.35)，且因不良反應退出藥物試驗的比例小於 5%<sup>(4)</sup>，選擇性  $\beta_1$  的乙型阻斷劑 metoprolol (50-200mg/d) 亦有同樣證據強度 A 列為優先推薦使用<sup>(5)</sup>。其餘乙型阻斷劑，Atenolol (50-100mg/

d) 在美國指引列為 B，歐洲和加拿大認為證據不夠強而無列等建議，Bisoprolol 則反之，歐洲列 B 而美國列 U，我們均列為 (B, II)。另外具內生性交感神經活性 (Intrinsic sympathomimetic activity-ISA) 之乙型阻斷劑 (如 acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol) 則不具預防效果<sup>(3)</sup>，臨床並不建議此類藥物。使用 propranolol 預防偏頭痛，宜先由低劑量開始，緩慢增至有效劑量為止。預防藥物常需使用 3-4 週才能確定療效，若確定無效，才考慮停藥，且應緩慢減量以防反彈性心悸及頭痛。然而有時劑量過低亦可能為治療失敗之原因<sup>(6)</sup>。對於病患本身的共病症，如氣喘、慢性阻塞性肺病、心臟衰竭、傳導阻滯、嚴重糖尿病，或未梢血管疾病如雷諾氏疾病 (Raynaud's disease) 等，並不建議此類藥物。常見藥物不良反應為疲憊感、心悸、低血壓、運動不能、憂鬱、睡眠障礙、幻覺以及性功能障礙等<sup>(2,6,7)</sup>。

1. Dowson A, Lipscombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002;18:414-439.
2. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-762.
3. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:973-89.
4. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Systematic review: medications for migraine prophylaxis - Section II. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2): S8-S28.
5. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD003225.
6. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2006;73:72-78.
7. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, et al. Drug treatments for the prevention of migraine headache. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
8. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al.

Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976-984.

## 2. 抗癲癇藥物或神經穩定藥物 (Antiepileptic drug or neuromodulators, AED) :

此類藥物預防偏頭痛之原理，或因其具有影響中樞傳遞物質與穩定神經元之特性<sup>(1-3)</sup>。Divalproex sodium 為第一個經美國食品藥物管理局 (FDA) 核准用於偏頭痛預防的抗癲癇藥物<sup>(3)</sup>。巨集分析三個雙盲研究，顯示 divalproex 使用四周以上，緩解 50% 以上偏頭痛發作頻率之勝算比相較於安慰劑為 2.74 (95%CI: 1.48-5.08)<sup>(4)</sup>。關於 valproate 也有較小規模的雙盲研究，顯示可減少頭痛發作天數<sup>(5-6)</sup>。因此 valproate/divalproex 為 (A, I) 推薦藥物。有效劑量可從 300-1500mg/d，使用上宜從低劑量開始<sup>(7)</sup>，其預防偏頭痛效果與 propranolol 相當<sup>(8)</sup>。國內 valproic acid、valproate 或 divalproex 之藥物種類甚多，僅部分 valproic acid 和 divalproex 擁有衛福部核准偏頭痛預防的適應症，如下列：Laxymig、Divaprodium、Divodium、Apo-Divalproex、Dinsia、Convulex。相較於癲癇一般有效劑量為 30mg/kg/d，valproic acid 用於預防偏頭痛低劑量即可能有效。不良反應包括體重增加、掉髮、顫抖、與導致懷孕畸形胎。FDA 也於 2013 年發布警語，懷孕婦女使用此藥也可能導致生產之小孩低智商<sup>(9)</sup>，因此用於偏頭痛之預防時，懷孕用藥等級降為 X，是禁忌症，故於生育年齡婦女使用時須留意。

Topiramate 為美國 FDA 在 2004 年核可的預防偏頭痛藥物。50mg/d 可減少 36-39% 頭痛發生率，100mg/d 減少 49-53%，200mg/d 減少 47-52%<sup>(10-11)</sup>，巨集分析顯示，相較於安慰劑，使用 topiramate 50mg 後緩解 50% 以上偏頭痛發作頻率之勝算比為 2.03 (95% CI 1.35-3.05)；100mg 為 3.27 (95% CI 2.21-4.85)；200mg 為 2.44 (95% CI 1.81-3.28)<sup>(4)</sup>。2013 年 Cochrane 的文獻回顧，結論認為 topiramate 相較於安慰劑，平均可以降低頭痛的發作次數每月 1.2 次<sup>(12)</sup>。一個在歐洲與亞洲 (包括台灣) 進行的 topiramate 臨床研究發現，100mg 預防頭痛效果最佳而且與 propranolol

160mg 的效果相當<sup>(13)</sup>。另有一些研究比較 topiramate 50mg 與 valproate 400mg，其效果相當<sup>(14)</sup>，Dodick 等人比較 topiramate 100mg 和 amitriptyline 100mg(或最高可忍受劑量)，效果也是相當<sup>(15)</sup>。Topiramate 的不良反應，特別是高劑量時，如感覺異常 (paresthesia)、無食慾、體重減輕、睡眠障礙及認知障礙等，也可能增加腎結石(約 1.5%)、隅角閉鎖性青光眼(發生率甚低)的發生<sup>(10,11,16,17)</sup>。Silberstein 曾建議可以補充鉀離子 (KCl 20-40mEq/day) 以減輕感覺異常的不良反應<sup>(18)</sup>。青光眼是因為睫狀體上間隙積水 (supraciliary effusion)，導致水晶體和虹膜前移所致，尤其易發生於用藥後第一個月內，因此若用藥時有新發生視力模糊，急性近視等，需考慮隅角閉鎖性青光眼的可能。FDA 於 2008 年增加警語，服用 topiramate 可能有代謝性酸中毒、自殺意念、懷孕畸胎(多為唇顎裂)之風險，因此懷孕用藥等級為 D，而 topiramate 會加速口服避孕藥的代謝，從而降低其避孕效果，須注意<sup>(19)</sup>。但也有研究指出有感覺異常不良反應的病人有效的機會較高<sup>(20)</sup>。Topiramate 列為 (A, I) 推薦藥物，建議劑量為 50-200mg，須於睡前由小劑量開始慢慢增加。香港的研究發現華人所需的 topiramate 預防偏頭痛劑量較西方人低<sup>(21)</sup>。

Gabapentin 前曾被認為有效，加拿大列為強烈建議、中度證據等級，但近年來另有新的研究資料，經過 2013 年 Cochrane 及 2015 年的另篇文獻回顧<sup>(22,23)</sup>，則認為效果不明確，AAN 修正準則後調降等級為 (U, IV)，因此 gabapentin 也改列為 (B, V)，不推薦於偏頭痛的預防。有兩個研究顯示 lamotrigine 對於減少預兆偏頭痛的預兆有效，但似乎對頭痛無效<sup>(24,25)</sup>。至於其他目前有的抗癲癇藥物，包括 carbamazepine，clonazepam、levetiracetam、oxcarbazepine、vigabatrin 等，均無足夠實證證明其為有效<sup>(23)</sup>。

1. Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-762.
2. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and

prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-849.

3. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD003226.
4. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Systematic review: medications for migraine prophylaxis - Section II. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2): S8-S28.
5. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992;12:81-84.
6. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44:647-651.
7. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label long-term study (for the Long-Term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group). *Headache* 1999;39:633-643.
8. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997;54:1141-1145.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12:244-252
10. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-495.
11. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-973.
12. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD010610.
13. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;251:943-950.
14. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, et al.

- Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006;46:642-648.
15. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;31:542-559.
  16. 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. *Headache* 2007;47:170-180.
  17. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
  18. Silberstein SD. Control of topiramate-induced paresthesias with supplemental potassium. *Headache* 2002;42:85.
  19. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3: 183-192.
  20. Lee ST, Chu K, Park JE, Park HJ, Park JH, Lee SH, Kim M. Paresthesia as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *Eur J Neurol*. 2007;14:654-658.
  21. Li HL, Kwan P, Leung H, Yu E, Tsoi TH, Hui AC, Sheng B, Lau KK. Topiramate for migraine prophylaxis among Chinese population. *Headache* 2007;47:616-619.
  22. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD010609
  23. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015;35:51-62.
  24. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-112.
  25. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:58-63.

### 3. 鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blocker, CCB) :

鈣離子阻斷劑用於偏頭痛預防之機轉可能與抑制血管平滑肌收縮或干擾神經血管發炎反應有關<sup>(1,2)</sup>。其中 flunarizine 預防效果顯著，與乙型阻斷劑、pizotifen 及 methysergide 等比較並無差異<sup>(3-5)</sup>，而且病人耐受性和安全性也與乙型阻斷劑無不同<sup>(5)</sup>。70% 的病人使用 flunarizine 偏頭痛發作次數明顯減少，一般為晚上服用 10mg 或一天兩次 5mg，必須 3-4 週才有顯著效果。目前 flunarizine 在歐洲國家與台灣地區被廣泛作為預防偏頭痛治療用藥<sup>(6)</sup>，為 (A, I) 推薦藥物，其副作用為鎮靜、體重增加及腹痛，另外亦可能產生下肢水腫、憂鬱及錐體束外症候群 (extrapyramidal syndrome, EPS) 等，尤其在老年人使用更要小心<sup>(3,6)</sup>。因此，使用 flunarizine 預防偏頭痛，建議從低劑量 5mg 睡前開始。Cinnarizine (25mg~75mg/d，睡前給藥)，亦被認為對偏頭痛預防有效，但證據較少<sup>(7)</sup>。Verapamil 近年再被重新回顧審視後，認為其證據強度不足，美國和加拿大的指引都將其推薦等級降級<sup>(8,9)</sup>，因此列為 (C, III)。其他之鈣離子阻斷劑，因無嚴謹的對照試驗，或受試者人數過少、退出比率過高等，如 nimodipine 及 nifedipine 等皆不列為推薦<sup>(8,9)</sup>，除非原來使用有效，或合併高血壓的病人。

1. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22:491-512.
2. Andersson K, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990;39:355-373.
3. Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-762.
4. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents.: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
5. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy

and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002;22:209-221.

6. Diamond S, Freitag FG. A double-blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 1993;4:169-172.
7. Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache*. 2006;46:498-502.
8. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012;52:930-945.
9. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S1-S59.

#### 4. 抗憂鬱劑 (Antidepressants) :

抗憂鬱藥物種類甚多，三環抗憂鬱劑 (TCAs)、選擇性血清素再回收抑制劑 (SSRI)、選擇性血清素正腎上腺素再回收抑制劑 (SNRI) 等皆曾被作為偏頭痛預防治療藥物或治療慢性疼痛<sup>(1,2)</sup>。此類藥物預防偏頭痛作用機轉未知，但顯然並非針對潛在憂鬱症，因為藥物達到預防偏頭痛的時間，相較於治療憂鬱症短<sup>(3)</sup>，劑量也較低。三環抗憂鬱劑之 amitriptyline 具有實證療效<sup>(1)</sup>，以前被列為等級 A 之優先用藥，但因相關研究均屬早期且規模較小，又易有中樞神經副作用，而被美國及歐洲最新指引改列為 B<sup>(4,5)</sup>，但在加拿大仍為強烈建議、高度證據<sup>(6)</sup>。我們將 amitriptyline 列為 (B, I) 等級藥物。目前實證顯示，三環抗憂鬱劑之 imipramine、doxepin 及 clomipramine 或缺乏相關研究，或療效並不顯著，在歐美指引已被除名<sup>(7)</sup>，我們將之列為 (C, III) 等級。SNRI 中之 venlafaxine 有兩項隨機雙盲試驗，證實對偏頭痛預防有效<sup>(8,9)</sup>，為 (B, II)，建議劑量為每天 75-150mg。其他抗憂鬱劑如 fluoxetine、fluvoxamine、moclobemide、duloxetine 等因證據不足，歐美指引多列為 U 或根本未列等<sup>(7)</sup>。比較 amitriptyline 與 propranolol 之偏頭痛預防效果，兩者相當<sup>(10)</sup>。目前建議若患者只有偏頭痛則選擇 propranolol 即可<sup>(1)</sup>，若合併偏頭痛及緊縮型頭痛者，優先使用 amitriptyline，

其可用劑量很廣，視個別病患而定，建議每天 10-75mg，睡前使用，逐漸調整。2016 年的一篇回溯性研究，發現較低劑量 25mg 的 amitriptyline 仍有類似療效，而且可以減少副作用<sup>(11)</sup>。預防治療用藥，一般需要 3 到 4 星期才可評估有無療效<sup>(1)</sup>。三環抗憂鬱劑常見不良反應為抗組織胺作用 (食慾增加、體重增加、疲倦)、抗乙醯膽鹼作用 (口乾、便秘、頭昏、視覺模糊、尿液滯留)、及抗  $\alpha$  腎上腺素受體作用 (姿態性低血壓、反彈性心搏過速) 等，此藥具潛在藥物交互作用之危險 (例如增加癲癇發作)<sup>(2)</sup>，使用時需留意。

1. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-849.
2. Silberstein SD, Freitag FG. Preventive treatment of migraine. *Neurology* 2003;60:38-44.
3. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:101-104.
4. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*. 2012;78:1337-1345.
5. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-81.
6. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S1-S59.
7. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012;52:930-945.
8. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45:144-52.
9. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107:44-48.
10. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis. a comparison of propranolol and

amitriptyline. Arch Neurol 1987;44:486-489.

11. Doyle Strauss L, Weizenbaum E, Loder EW, Rizzoli PB. Amitriptyline dose and treatment outcomes in specialty headache practice: a retrospective cohort study. Headache 2016;56:1626-1634

### 5. 非類固醇類抗發炎製劑(Non-steroid anti-inflammatory drugs) :

根據 2012 年美國 AAN 的準則<sup>(1)</sup>，Naproxen、ketoprofen、ibuprofen 用於偏頭痛的預防具有中等療效，列為 level B，而 mefenamic acid 為 level C。Aspirin、indomethacin，療效不明確，列為 (U, IV) 等級。至於其他藥物如 diclofenac、sulindac、COX-II 抑制劑等並無納入分析中。上述藥物主要是根據 284 篇發表的臨床分析所做成之實證參考<sup>(2)</sup>，研究等級不盡相同，僅 15 篇為 class I 水準。至於 2009 年 EFNS 準則，則以 naproxen 為 (B, II) 推薦等級，劑量為 500-1000mg/d，aspirin 為 (C, III)，建議劑量為 300mg/d<sup>(3)</sup>。雖然依據臨床經驗，NSAID 類止痛藥不建議長期給予病患服用，以免造成藥物過度使用頭痛，然而如需使用，目前仍以 naproxen、ketoprofen、ibuprofen 為 (B, II) 推薦用藥，並需留意其副作用，定期監測肝、腎功能。

1. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. Headache.2012;52:930-945..
2. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012;24;78:1346-53.
3. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009;16:968-81
4. Silberstein SD, Olesen J, Boussier MG, et al; International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II): revision of criteria for 82 Medication-

overuse headache. Cephalalgia 2005;25:460-465.

### 6. 其他類 :

肉毒桿菌素 (onabotulinumtoxinA) 曾被發現其用於偏頭痛預防可能有效<sup>(1)</sup>。但綜合而言，臨床實證均未能確定肉毒桿菌素對於陣發性偏頭痛的預防有效，因此不推薦於陣發性偏頭痛，但是於慢性偏頭痛的預防則有較明確的實證<sup>(2)</sup>，已於 2010 年被美國 FDA 通過治療慢性偏頭痛之適應症。可見於本文另章專論。

麥角鹼類(Ergot alkaloids)，如ergotamine或 dihydroergotamine (DHE)，及其複方製劑，如合併 caffeine、butalbital等藥物，因副作用大，會造成血管收縮，易產生藥物過度使用頭痛<sup>(3)</sup>，且無實證支持用於預防偏頭痛<sup>(4)</sup>，故不建議使用於預防治療。但口服緩釋劑型DHE，劑量5-10mg/d，仍有部分療效，暫列為(C, III)，應避免使用於心血管病患<sup>(5)</sup>，也避免長期使用。

抗組織胺 cyproheptadine 具有部分抗血清素及鈣離子阻斷之特性，也被用來預防偏頭痛，但僅有小規模隨機試驗發現可以減少偏頭痛發作<sup>(6)</sup>，EFNS 和加拿大指引未列等，美國 AAN 則列為 level C，其不良反應包括昏睡、疲倦和體重增加等<sup>(7)</sup>，但在兒童之副作用較小，可考慮用於兒童偏頭痛之預防。

過去發現有些類型的降血壓藥也可預防偏頭痛，包括血管張力接受器阻斷劑(Angiotensin II receptor antagonist, ARB，如candesartan)，及血管張力轉換酶抑制劑(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI，如lisinopril)兩種藥物，Candesartan<sup>(8)</sup>和lisinopril<sup>(9)</sup>各有小規模的研究認為有預防偏頭痛的效果，但後續研究不足，Candesartan在美國和歐洲指引列為level C，加拿大則認為強烈建議、中度證據；Lisinopril於美加兩國和歐洲推薦等級均為C。Alpha-2催動劑(agonist)如clonidine，在預防偏頭痛的證據有限，不建議此類藥物<sup>(10)</sup>，但於美國AAN仍列為C。臨床上若偏頭痛病患合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，或可考慮替代性使用。

生藥或非傳統藥物，包括：小白菊 (feverfew)<sup>(11)</sup>，鎂劑 (magnesium)<sup>(12)</sup>，維生素 B2 (riboflavin)<sup>(13)</sup>，蜂斗菜 (款冬)(petasites, butterbur root extract)<sup>(14,15)</sup> 等。其

中實証最強為蜂斗菜製劑 (75mg bid)，因有兩個安慰劑對照 (placebo-controlled) 的試驗，美國 AAN 和歐洲 EFNS 都列為 level A，加拿大為強烈建議、中度證據等級，但須注意商品化之製劑才會將潛在致癌物和肝毒性之物質移除，此類植物不可直接食用<sup>(16)</sup>。另一生藥製劑為小白菊 (50-300 mg bid; 2.08-18.75 mg tid for MIG-99 preparation)，但各試驗結果顯示其效果較為不定，美國列為 level B，歐洲列為 C，但是加拿大是建議不要用。維生素 B2 (400mg/day) 也被認為可能有效，在美國為 level B，歐洲列為 C，加拿大是強烈建議、但是證據力低。鎂劑 (magnesium citrate, 600 mg/day) 有研究認為有效，美國列為 level B，歐洲為 C，加拿大為強烈建議、但是證據力低。Co-enzyme Q10(100mg tid)，為細胞粒線體代謝所需之輔酶，有兩個研究，證實可能對偏頭痛有效<sup>(17,18)</sup>，美國和歐洲都列為 level C，加拿大則為強烈建議、但是證據力低。上述生藥或非傳統療法，可當成輔助性加成，而非取代性治療<sup>(19)</sup>，我們皆不將其列入推薦。

替代療法中之針灸雖為國人偏好，然因針刺部位、範圍、深度及時間仍難以量化，2016 年 Cochrane 實證資源系統性文獻回顧及綜合分析了 22 個試驗<sup>(20)</sup>，發現相較於無針刺 (acupuncture)，頭痛發生頻率降低 50% 之相對風險比 (RR) 為 2.40 (95%CI: 2.08-2.76)；相較於偽針 (sham acupuncture)，則為 1.23 (95%CI: 1.11-1.36)；相較於預防性藥物治療，為 1.24 (95%CI: 1.08-1.44)。因此，針刺可以降低偏頭痛發生率，但是僅略優於偽針，故建議對於樂於接受此一治療的病患，可以提供選擇，推薦等級為 (B，III)。

- Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40:445-450.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.
- Evers S, Gralow I, Bauer B, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidmiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:201-206.
- Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55:754-762.
- Martucci N, Manna V, Mattesi P, et al. Ergot derivatives in the prophylaxis of migraine: a multicentric study with a timed-release dihydroergotamine formulation. *Cephalalgia* 1983; 3:151-155.
- Lewis D, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44:230-237.
- Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, et al. Drug Treatments for the Prevention of Migraine Headache. Technical Review 2.3, February 1999. (Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service; NTIS Accession No. 127953.).
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;1;289:65-9.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001;6;322:19-22.
- Adam EI, Gore SM, Price WH. Double-blind trial of clonidine in the treatment of migraine in general practice. *J Coll Gen Pract* 1978;28:587-590.
- Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 1998;18:704-708.
- Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16:436-440.
- Schoenen J, Jacguy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466-470.
- Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine.

- Neurology. 2004;63:2240-2244.
15. Grossman M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:430-435.
  16. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Systematic review: medications for migraine prophylaxis - Section II. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S8-S28.
  17. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005;64:713-715.
  18. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007;47:73-80.
  19. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002;18:414-439.
  20. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD001218.

### 三、慢性偏頭痛的預防藥物治療

根據國際頭痛分類第三版 beta<sup>(1)</sup>，診斷慢性偏頭痛，首先頭痛頻率要達到每個月有 15 天以上，並且持續超過 3 個月。在這 15 天的頭痛當中，還要有 8 天以上是符合偏頭痛的特徵，或開始發作時病人相信是偏頭痛發作，而使用翠普登 (triptan) 或麥角鹼類藥物 (ergot derivative) 可達到緩解。

以大台北地區的調查顯示，慢性偏頭痛率的盛行率約為 2%<sup>(2)</sup>；在一些以門診病人為調查對象的研究中，其比例更高 (介於 4.7% 到 82%，中位數 52%)<sup>(3)</sup>。相較於陣發性偏頭痛，慢性偏頭痛的病人失能的嚴重度更高，生活品質也更差<sup>(4)</sup>。

#### 慢性偏頭痛預防藥物

理論上，前述的陣發性偏頭痛預防藥物，都可能對慢性偏頭痛有效。但以下的討論，限於有比較充足的實證醫學研究支持者。近年來很熱門的 calcitonin

gene-related peptide (CGRP) 單株抗體，因人體試驗尚在進行中，也不會討論。另外，非藥物的治療，例如穿顱磁刺激或認知行為治療等，因超出本文設定的範圍，也不會列在以下討論中。

#### 1. 肉毒桿菌素

肉毒桿菌素 (botulinum toxin) 是由厭氧性細菌—肉毒桿菌 (*Clostridium botulinum*) 所產生的一種神經毒素，其藥理作用是在神經肌肉接合處，阻斷神經傳導物質乙醯膽鹼的釋放，使得突觸後的肌肉產生去神經化，導致無力、萎縮或麻痺，而達到治療效果。原來用於治療病態性的肌肉過度活動，如張力失調 (dystonia) 或痙攣狀態 (spasticity)；另外也用於美容之目的，如除皺；後則被發現其用於慢性偏頭痛預防可能有效，此藥用於治療偏頭痛的機轉目前未明，應與肌肉鬆弛效果無關。

根據 2 個發表在 2010 年的 PREEMPT 研究<sup>(5,6)</sup>，肉毒桿菌素中的 OnabotulinumtoxinA 成為美國 FDA 唯一通過，可用於慢性偏頭痛的藥物。這兩個研究總共收錄了北美及歐洲共 1384 個病人，以 1:1 的比例，分別接受肉毒桿菌素和安慰劑的治療，每 12 週一次。結合兩個試驗的結果<sup>(7)</sup>，在第二次注射後，接受肉毒桿菌注射者，每 28 天頭痛天數減少 8.4 天 (對照組接受安慰劑注射者減少 6.6 天)，達統計上顯著有效。和治療有關的不良反應達 29.4% (對照組為 12.7%)，依發生率高低依次為頸部疼痛 (6.7%)、肌肉無力 (5.5%)、眼皮下垂 (3.3%)、注射部位疼痛 (3.2%) 等等。整體而言不良反應輕微，故退出試驗的比例不高 (試驗組 3.8%，對照組 1.2%)。綜合這兩個研究的數據顯示，即便病人第一次施打無效，第二次或第三次施打，仍可以各有 10% 左右的病人，達到降低 50% 以上頭痛的效果<sup>8</sup>。綜合上述，我們的建議等級為 (A, I)。

在肉毒桿菌被廣泛使用後，有不少後續的研究發表。有些支持它不僅可以改善頭痛，也能改善病人的生活品質<sup>(9)</sup>。也有研究支持肉毒桿菌的長期 (大於一年) 使用效果<sup>(10)</sup>。在此特別提出台灣的本土研究，顯示肉毒桿菌用於難治型慢性偏頭痛，仍然可以有 40% 的病人，達到降低頭痛天數 30% 以上的效果<sup>(11)</sup>。近來也有小規模前導型研究 (總共 10 個病人)，嘗試

把低劑量 (25 單位) 肉毒桿菌打在兩側蝶齶神經節 (sphenopalatine ganglion)，似乎對頑固型的慢性偏頭痛效果也很不錯<sup>(12)</sup>。

## 2. Topiramate

Topiramate 也是美國 FDA 核可用於預防偏頭痛的藥物之一。用在慢性偏頭痛的治療上，主要有兩個隨機雙盲研究支持有效<sup>(13,14)</sup>。第一個研究是在美國的多中心研究，總共收錄 306 個病人，最後完成試驗者不到六成<sup>(13)</sup>。治療組減少 6.4 天的頭痛，而對照組減少 4.7 天。第二個研究在德國進行，總共有 32 個病人接受 topiramate，27 個病人接受安慰劑<sup>(14)</sup>。治療組病人的頭痛減少 3.5 天，對照組則增加 0.2 天。這兩個試驗的治療期間平均均為 90 天至 100 天，劑量平均值為 100 毫克。除了這兩個試驗以外，另有一個比較早期的研究，使用的診斷標準略有不同，規模也比較小 (總共只有 28 人)；在為期 8 週的 topiramate 50 毫克治療下，治療組的頭痛天數從 20.9 天降到 8.1 天，而對照組幾無變化<sup>(15)</sup>。總結來說，這幾個研究都支持 topiramate 可以減少慢性偏頭痛病人的頭痛天數，所以我們的建議等級是 (B, I)。另外，有研究比較 topiramate 和 OnabotulinumtoxinA；結果顯示兩者都能有效治療慢性偏頭痛，無顯著差異<sup>(16)</sup>。

值得注意的是，在 2012 年 Silberstein 等人研究顯示，合併使用 topiramate 和 propranolol，對照於單用 topiramate 以及安慰劑，並沒有比單用 topiramate 增加額外的好處<sup>(17)</sup>。所以不鼓勵兩藥併用。

## 3. 其它

類似於 topiramate，valproate/divalproex 是另一種可以用來預防偏頭痛的抗癲癇藥物。在一個小型的隨機雙盲試驗中，valproate 被證實也對慢性偏頭痛有效果<sup>(18)</sup>。此實驗共收錄 70 個病人，但慢性偏頭痛僅佔其中 29 人 (其餘 41 人是慢性緊縮型頭痛)，其中 17 人接受 valproate 治療。結果顯示第一個月就可以把疼痛天數從每月 22 天降到 7 天，而第三個月就可以降到 5 天。除了頻率之外，也可以降低疼痛的嚴重度。而相較於慢性緊縮型頭痛，valproate 對慢性偏頭痛的治療效果更好。另一個較早的研究則顯示，每天 750 毫

克的 valproate，預防偏頭痛的效果和 topiramate 75 毫克相當<sup>(19)</sup>。總結來說，我們的建議等級是 (C, III)。

如同前文所述，flunarizine 可以用於預防偏頭痛，但用於慢性偏頭痛的研究較少。近來的本土研究顯示，無論是在減少頭痛天數、偏頭痛天數，止痛藥使用天數、止痛藥使用顆粒數、或是降低 50% 以上頭痛的比例，flunarizine 10 毫克的效果都優於 topiramate 50 毫克<sup>(20)</sup>。另一個西班牙的研究則顯示，flunarizine 和 topiramate 的效果相當<sup>(21)</sup>。總結來說，我們的建議等級是 (B, II)。

三環抗憂鬱劑 amitriptyline，也是常用於預防偏頭痛的藥物，但慢性偏頭痛的研究較少。有一個發表於 2010 年的研究，比較肉毒桿菌素 (OnabotulinumtoxinA) 和 amitriptyline (每天 25 或 50 毫克)，顯示兩者在降低 50% 以上的頭痛天數和頭痛強度上效果相當。但因此研究較早，所用的慢性偏頭痛診斷和注射肉毒桿菌的方式，皆與後來的標準有所不同，判讀時應注意<sup>(22)</sup>。有另一個研究比較 amitriptyline (每天 25 毫克) 和 amitriptyline 加上有氧運動的效果，結果顯示單用 amitriptyline 可以有效減少慢性偏頭痛患者的頭痛天數和頭痛強度，但合併有氧運動者效果更佳<sup>(23)</sup>。總結來說，我們的建議等級是 (C, II)。

除了上述藥物之外，有些研究曾經顯示，包括 gabapentin、zonisamide、fluoxetine、tizanidine、levetiracetam、memantine 等藥物，可能會對慢性偏頭痛有效。但這些研究多半發表的時間較早，對象設定為慢性每日頭痛 (chronic daily headache)，常常沒有把慢性偏頭痛從其中分開來，所以其意義較不明確<sup>(24,25)</sup>。所以，我們把這些藥物的建議等級列為 (C, III)。

最後，針灸也曾經被報告，可以預防慢性偏頭痛<sup>(26)</sup>。在這個台灣的研究中，每組有 33 個病人，各接受針灸和 topiramate 治療共 12 週。結果顯示針灸組病人頭痛由 20 天降到 10 天，而 topiramate 組則是 20 天降到 12 天，達統計上顯著性，亦即針灸比 topiramate 更為有效。但因為只有一個研究發表，我們對針灸的建議等級是 (C, III)。

## 1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The

- International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
2. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-572.
  3. Stark RJ, Ravishankar K, Siow HC, Lee KS, Pepperle R, Wang SJ. Chronic migraine and chronic daily headache in the Asia-Pacific region: A systematic review. *Cephalalgia* 2013;33:266-83.
  4. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, et al. Comparisons of disability, quality of life and resource use between episodic and chronic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia* 2013;33: 171-181.
  5. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
  6. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
  7. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-963.
  8. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:996-1001.
  9. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011;77:1465-1472.
  10. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia*. 2015;35:864-868.
  11. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: A retrospective study. *J Chin Med Assoc* 2014;77:10-15.
  12. Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:503-9.
  13. 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. *Headache* 2007;47:170-180.
  14. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
  15. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2003;23:820-824.
  16. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, et al. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011;51:21-32.
  17. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976-84.
  18. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its groups. *J Headache Pain*. 2008;9:37-41.
  19. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:277-279.
  20. Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand* 2016 Jun 16 [Epub ahead of print].
  21. Gracia-Naya M, Ríos C, García-Gomara MJ, et al. A comparative study of the effectiveness of topiramate and flunarizine in independent series of chronic migraine patients without medication abuse. *Rev Neurol* 2013;57:347-353.
  22. Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the

- treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:463-466.
23. Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA, et al. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:851-855.
  24. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. *J Pain* 2015;16:164-175.
  25. Evans RW. A rational approach to the management of chronic migraine. *Headache* 2013; 53:168-76.
  26. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011;31:1510-1521.

#### 四、特殊族群偏頭痛的預防用藥

##### 1、兒童 / 青少年

兒童或青少年 (<15 歲) 的偏頭痛，相較於成年人持續時間較短 (1~72 小時)，常為雙側，亦常合併腸胃症狀、臉色蒼白等<sup>(1)</sup>。研究顯示在台灣 12-15 歲青少年人口偏頭痛盛行率為 6.8%<sup>(2)</sup>。父母通常不願意讓他的孩子每天服用藥物，但是當誘因 (壓力、睡眠剝奪等) 排除的方法無效，頭痛次數頻繁、嚴重影響日常生活甚或學業時，仍宜考慮預防性藥物治療<sup>(3)</sup>。至於何種藥物優先選擇，尚無一致結論。因一般的藥物試驗很少包括兒童，所以對其療效所知不多，而兒童或青少年的頭痛藥物試驗，安慰劑效果甚高<sup>(4)</sup>，甚至可超過 50%<sup>(5)</sup>，致使試驗常常無顯著結果。對於兒科的偏頭痛預防，目前美國 FDA 僅核准 topiramate 可以用於 12 歲及以上之青少年，但對於 12 歲以下的兒童，並未核准任何偏頭痛預防藥物。Propranolol 是首先被報告說對兒童偏頭痛有效的藥物<sup>(6)</sup>。2003 年 Cochrane 文獻回顧及綜合分析建議 propranolol 為唯一有效藥物<sup>(7)</sup>，劑量為 10-120mg/d，或 1-2mg/kg，分二至三次服用。然而美國神經學學會及兒童神經學會<sup>(8)</sup>及 2005 年一大型系統回顧 3492 篇文獻的研究中<sup>(9)</sup>，認為 flunarizine 在預防兒童 / 青少年之偏頭痛，為或

許有效藥物 (probably effective)(證據強度 B)，建議劑量 5-10mg/d<sup>(10)</sup>，但須注意鎮定、體重增加、及錐體束外症候群 (如顫抖) 等不良反應<sup>(11)</sup>。Cyproheptadine 有一小型隨機試驗發現可以減少偏頭痛發作<sup>(12)</sup>，另一隨機雙盲研究<sup>(13)</sup>，則是和 propranolol 比較，發現 cyproheptadine 預防偏頭痛效果較 propranolol 為佳。此藥有口服液劑型，可適用於不會吞藥丸小於 6 歲之幼童，建議劑量 0.2-0.4mg/kg/day。有一大型開放型試驗<sup>(14)</sup>發現用 amitriptyline 治療三個月 (起始劑量 0.25-0.5mg/kg/day)，超過八成的兒童偏頭痛發作減少。Divalproex sodium 於一些試驗證實有效<sup>(15,16)</sup>，但也有無效的試驗結論<sup>(17)</sup>。2014 年一篇回顧文章收錄了 8 個 topiramate 於兒科病人預防治療的研究文章，病人平均年齡為 10 到 15 歲，其每日使用劑量為 100-200mg 或 1.47-2.0/mg/kg/d，結果顯示為有效降低頭痛發作頻次<sup>(18)</sup>。但是 2016 一篇隨機雙盲設計良好的研究 (CHAMP Study)<sup>(19)</sup>，對象是 8 到 17 歲的兒童及青少年共 328 人，結論卻認為 topiramate 和 amitriptyline 都沒有比安慰劑有效，此試驗甚至因為結果明確而提早結束，因此 topiramate 於兒童及青少年的使用最終結論仍然不清楚。至於其他藥物，如 levetiracetam，有部分小規模的研究認為有效<sup>(20,21)</sup>，證據力不足。總之，兒童與青少年的預防用藥目前仍無良好的實證建議用藥，只能參照國內外臨床使用經驗，常用於成年人的偏頭痛預防藥物似乎皆可嘗試用於兒童青少年，有回顧文章建議可以優先考慮抗癲癇藥物或 cyproheptadine<sup>(22)</sup>。歐洲 EFNS 則建議使用 flunarizine、propranolol 或 topiramate<sup>(23)</sup>。所有藥物都建議從最低劑量開始使用，且注意不良反應的發生<sup>(7)</sup>。

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808
2. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, et al. Migraine prevalence in adolescents aged 13-15: a student population-based study in Taiwan. *Cephalalgia*. 2000;20:479-85.
3. Gilles G, Michel LM, Christian L, et al. French guideline for the diagnosis and management of

- migraine in adults and children. *Clin therapeutics* 2004;26:1305-1318.
4. Evers S, Marziniak M, Frese A, et al. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia*. 2009;29:436-44.
  5. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232-239.
  6. Ludvigsson J. Letter: Propranolol in treatment of migraine in children. *Lancet*. 1973;2:799.
  7. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headache in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD002761.
  8. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameters: Pharmacological treatment of the migraine headache in children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 63:2215-2224.
  9. Damen L, Bruijn J, Verhagen AP. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systemic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2005;26:497-505.
  10. Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *J Suisse Med* 1990;120:1731-1736.
  11. Sorge F, DeSimone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6.
  12. Lewis D, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44:230-237.
  13. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000;48:223-226.
  14. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, deGrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539-549.
  15. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000; 40:672-676.
  16. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache*. 2002;42:819-822.
  17. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2008;48:1012-1025.
  18. Deaton TL1, Mauro LS. Topiramate for migraine prophylaxis in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48:638-643.
  19. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2016; Oct 27. [Epub ahead of print]
  20. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238-243.
  21. Pakalnis A1, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine: an open-label study. *Headache*. 2007;47:427-430.
  22. Hickman C, Lewis KS, Little R, et al. Prevention for pediatric and adolescent migraine. *Headache*. 2015;55:1371-1381.
  23. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-981.

## 2、懷孕期及哺乳期間婦女

在懷孕期間一般而言並不建議使用偏頭痛預防性藥物，特別在懷孕前期<sup>(1)</sup>。而在懷孕第二三期時，偏頭痛常會自然緩解，甚至比使用預防性藥物還明顯。對於一些非藥物方式如調整生活作息，壓力舒緩放鬆，或精神心理治療，或適度有氧運動<sup>(2)</sup>，仍然嚴重頭痛時，方可考慮預防性治療，此應視為例外情況並非常規<sup>(3)</sup>。須注意，目前美國FDA，仍將所有用於預防偏頭痛治療的藥物，歸類為C或D甚至X等級，亦即以下所述藥物在懷孕階段，皆有可能對胎兒造成傷害，非不得已盡量不要用。治療使用藥物，歐洲EFNS<sup>(4)</sup>建議可使用口服magnesium (300mg bid)<sup>(2)</sup>，或metoprolol (50-200mg/d)<sup>(5)</sup>短期預防使用。一些文獻指出propranolol也可使用<sup>(3,6)</sup>。2009年Payne的研

究指出<sup>(7)</sup>，沒有確定證據顯示三環抗憂鬱劑 (TCA) 於孕婦使用會造成出生缺陷；另也有其他研究顯示其不會造成孩童低智商或行為缺陷等<sup>(8)</sup>，因此加拿大<sup>(9)</sup>及英國 (BASH)<sup>(10)</sup> 的指引皆建議可以使用 TCA，如 amitriptyline，其順位應在乙型阻斷劑 ( $\beta$ -blocker) 之後。而非類固醇類抗發炎製劑在懷孕期盡量不要長期使用，主要是會造成母體出血 (<30 週)，或胎兒肺高壓症 ( $\geq 30$  週)<sup>(11)</sup>。

超過一半的婦女會感覺生產後一個月內偏頭痛又再度開始，有些資料則顯示哺乳可以延遲產後偏頭痛的再發作<sup>(12)</sup>，但是沒有定論，原則上對於哺乳中的婦女，依然建議盡量不使用預防性治療，如需使用，乙型阻斷劑 ( $\beta$ -blocker) 如 propranolol、metoprolol 仍為優先考慮<sup>(9)</sup>，因此藥易與血漿中蛋白結合，很少會出現在母乳中<sup>(6)</sup>。TCA 中，amitriptyline 也是一樣，因而較不會在母乳內出現，不易在母乳哺育的嬰兒體內偵測出藥物<sup>(13)</sup>，amitriptyline 被加拿大指引列為第二線<sup>(9)</sup>。抗癲癇藥中，valproate 可用於哺乳婦<sup>(6)</sup>。美國兒科學會曾在 2001 年建議，可用於哺乳婦的藥物為鎂離子 (Magnesium sulfate)，propranolol，metoprolol 和 divalproex sodium<sup>(14)</sup>，以上僅依序列出可用於偏頭痛預防的藥物，但此文章於 2013 年更新後，已不再列表明，只建議讀者隨時從美國國家醫學圖書館 (National Library of Medicine) 的 LactMed 網路 (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) 查詢最新資料<sup>(15)</sup>。臨床醫師應隨時利用資料庫，並可與產科及兒科醫師討論，決定如何用藥<sup>(16)</sup>。

1. Silberstein SD. Headache in pregnancy. *Neurol Clin* 2004;4:727-756.
2. Diener HC, Kropp P, Limmroth V, et al. Therapy of migraine attacks and migraine prophylaxis. Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society. <http://www.ehf-org.org/pdf/Germany.pdf> (access on November 19, 2007)
3. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs*. 2005;19:465-481.
4. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-981
5. Marcus DA. Headache in pregnancy. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7: 288-296.
6. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ*. 2008;336:1502-1504.
7. Payne JL, Meltzer-Brody S. Antidepressant use during pregnancy: current controversies and treatment strategies. *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52:469-482.
8. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997;336:258-262.
9. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al. Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. Treatment Strategies: Pharmacological Prophylaxis - Section III. *Can J Neurol Sci*. 2012;39 (Suppl 2):S29-S40.
10. MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. 3rd ed. (1st revision) [http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2\\_v5-1-indd.pdf](http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2_v5-1-indd.pdf)
11. Modi S, Lowder DM. Medication for Migraine Prophylaxis. *Am Fam Physician* 2006; 73:72-80.
12. Serva WA1, Serva VM, Caminha Mde F, et al. Exclusive breastfeeding protects against postpartum migraine recurrence attacks? *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:428-34.
13. Lucas S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:392-398.
14. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001; 108:776-789.
15. Sachs HC; Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132:e796-809.
16. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, et al. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: a summary of recommendations. *Headache* 2013;53:614-27.

### 3、老年人偏頭痛

預防偏頭痛在老年人的研究證據相當有限，主要是必須排除次發性因素，如發炎、腫瘤、藥物過度使用頭痛、頸因性頭痛 (cervicogenic headache) 等產生之頭痛<sup>(1-3)</sup>。當必須使用預防性藥物治療時，必須特別遵守“低劑量開始，且逐步增加給藥劑量”(start low and go slow) 的原則<sup>(4,5)</sup>。乙型阻斷劑如 (propranolol) 或有幫助，但若合併氣喘、阻塞性肺病、心臟衰竭、或低血壓則不宜使用<sup>(1,5,6)</sup>。另外三環抗憂鬱劑在尿液滯留、攝護腺肥大、隅角閉鎖性青光眼不可使用，以免加重病情<sup>(5)</sup>。Topiramate 也是預防偏頭痛推薦藥物，特別是發作頻繁的偏頭痛<sup>(6)</sup>，於老年人宜注意智能減退和青光眼的不良反應。Flunarizine 也是另一種常用的偏頭痛預防藥物，於老年人宜留意它造成的憂鬱、嗜睡和類巴金森症不良反應<sup>(6)</sup>。總之，老年人偏頭痛的預防，缺乏實證，實務上因老年人可能有多重用藥，且較易出現藥物不良反應，所以應優先強調非藥物的治療，如誘發因素的避免等。若需使用預防性藥物時，必須先確定病人目前用藥，了解各藥物的交互作用，提醒可能的藥物不良反應，以藥物安全為優先考量，並須注意共病症，如心血管疾病或精神疾患等，以選擇適合的藥物<sup>(2)</sup>。

1. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW, et al. Migraine in special populations: Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med* 2004;115:39-44.
2. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs & aging*. 2010;27:377-98.
3. Biondi DM, Saper JR. Geriatric headache: how to make the diagnosis and manage the pain. *Geriatrics* 2000;55:40-50.
4. Capobianco D. Headache in the elderly. *Adv Stud Med* 2003;3:556-561.
5. Ward TN. Headache disorders in the elderly. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4:403-408.
6. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs & aging*. 2006; 23:461-89.

### 4、月經偏頭痛

因為月經週期雌激素 (estrogen) 下降<sup>(1,2)</sup>，許多女性無預兆偏頭痛發作機會增加，如只在此時期發作，稱為純月經偏頭痛 (pure menstrual migraine)；若在其他時候也會發作，稱為與月經相關偏頭痛 (menstrually related migraine)<sup>(3)</sup>。因為月經期時間固定，故適合短期預防性藥物治療。一般在週期前 2-3 天開始給藥，且持續至週期結束為止，非類固醇類抗發炎製劑對於偏頭痛合併經期疼痛為首選藥物<sup>(4)</sup>。一項 40 位婦女參與的隨機雙盲試驗發現，使用 naproxen sodium 550mg 每日兩次，於月經前七天開始給藥，持續到月經第六天停藥，對於減輕月經性偏頭痛顯著有效，33% 婦女於服藥期間未出現偏頭痛<sup>(5)</sup>。其後另一篇 naproxen sodium 的研究也有類似結果<sup>(6)</sup>。關於翠普登 (triptan)，一個開放標籤 (open label) 的試驗<sup>(7)</sup>，於月經前 2-3 天開始口服給藥，使用 sumatriptan 25mg 每天三次，連續 5 天，95% 的病人有改善。之後有其他類翠普登更嚴謹的雙盲研究，經過文獻回顧，也都顯示有效<sup>(8)</sup>。另有一篇 Dihydroergotamine 緩釋劑型開放標籤的研究，也顯示可以降低月經偏頭痛的總發生時間<sup>(9)</sup>。有研究以荷爾蒙貼片 (transdermal estradiol 100 $\mu$ g)<sup>(10-12)</sup> 或是荷爾蒙凝膠 (1.5mg) 治療能減少頭痛次數，其實效果不如其他偏頭痛第一線用藥<sup>(13)</sup>，一旦停藥，頭痛反而增加<sup>(12)</sup>，而且高劑量荷爾蒙會增加缺血性中風之風險，使用需小心。就臨床而言，月經偏頭痛宜先考慮用翠普登或非類固醇類抗發炎製劑短期預防治療<sup>(14)</sup>，而口服避孕藥 (oral contraceptive -combined estrogen and progesterone)，因會增加中風風險，對合併危險因子者 (高血壓、糖尿病、抽煙、過度使用藥物等)，不建議使用<sup>(15)</sup>。

1. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22:355-365
2. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67:2154-2158.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The

- International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808
4. Nattero G, Allais G, DeLorenzo C, et al. Biological and clinical effects of naproxen sodium in patients with menstrual migraine. *Cephalalgia* 1991;11(supp): 201-202.
  5. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30:705-709.
  6. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, et al. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: Pathophysiological and clinical considerations. *Neurol Sci*. 2007;28(Suppl.2):S225-S228.
  7. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, et, al. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology*. 1998;51:307-309.
  8. Hu Y1, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013 ;14:7.
  9. D'Alessandro R, Gamberini G, Lozito A, Sacquegna T. Menstrual migraine: Intermittent prophylaxis with a timed-release pharmacological formulation of dihydroergotamine. *Cephalalgia* 1983;3(Suppl.):156-158.
  10. Pfaffenrath V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs. placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993;13(suppl 13):244.
  11. Smits MG, van dMYG, Pfeil JP, Rijniense JJ, Vos AJ. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994;34:103-106.
  12. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67:2159-2163.
  13. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-981.
  14. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*

2017;57:194-208.

15. Tzourio C, Tedhindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-833.

## 五、總結

台灣頭痛學會的共識建議，預防偏頭痛藥物選擇，仍以經濟（便宜）、有效（緩解率 >50%）、順從性高（長效性佳）、副作用低、及可同時緩解其他疾病（共病症）等，為優先考量因素。因此建議第一線為乙型阻斷劑，第二線為抗癲癇藥物、鈣離子阻斷劑和三環抗憂鬱劑。預防用藥必須由小劑量開始，並緩慢增至有效劑量，減少不必要之副作用及不良耐受性。合併數種藥物之經驗法則，雖然缺乏臨床實證，但對於某些患者確實有效，常見如乙型阻斷劑合併三環抗憂鬱劑或抗癲癇藥物等。此外，病患教育亦相當重要，不適當之劑量、持續用藥時間過短、病患順從性差、或短期痊癒的預期心理，常是治療失敗的原因之一。預防偏頭痛一般需持續 6 個月，待治療改善後，然後逐漸減藥和停藥<sup>(1)</sup>。期間必須注意病人復發率。如停藥後頭痛頻次增加，可再重複上述步驟<sup>(2,3)</sup>。當治療效果不顯著時，有時是劑量不足，因此最好有 3-4 週的調整劑量及觀察期<sup>(4)</sup>。對於過度使用止痛劑之病患，需先停止止痛藥，否則預防藥物效果不佳。若是單一預防藥物無法達到效果，可以依據臨床經驗，短期合併給藥，於頭痛明顯緩解後才改用單一藥物繼續療程。藥物選擇應兼具有效性、個體差異、經濟成本及共病症之考量，以達緩解頭痛，提高生活品質為目的<sup>(5)</sup>。另外，鼓勵病患積極參與自我頭痛管理，記錄頭痛發作狀況及藥物反應或副作用等，提供醫師對於所選擇藥物之正確評估。在藥物之外，建議病人適度的放鬆、規律的生活作息，壓力情緒的管理，皆可有效降低偏頭痛的發生率，達到最佳預防偏頭痛的效果。

1. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:973-89.
2. Banks JW. Preventive therapies for migraine headache. *PT* 2004;29: 784-791.
3. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive

- treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.
4. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. 3rd ed. [http://216.25.100.131/upload/NS\\_BASH/BASH\\_guidelines\\_2007.pdf](http://216.25.100.131/upload/NS_BASH/BASH_guidelines_2007.pdf) (access on November 19, 2007)
  5. Adelman LC, Adelman JU, Freeman MC, et al. Pharmacoeconomics: the cost of prophylactic migraine treatments. *Headache* 2004;44:1043-1055.

### 附註：

證據強度 (Strength of evidence) — Grade A: 已有多個設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現；Grade B: 已有幾個隨機分派的臨床試驗支持推薦項目，但此科學性的支持性不夠嚴謹。例如，病例數不足以支持統計測量之強度，或這些既有的試驗結論不完全一致，或者，這些試驗的結論與推薦事項並非完全相符。Grade C: 單一的試驗或病例系列報告，尚無控制良好的隨機分派臨床試驗。

推薦等級 (Recommendation Group) — Group I: 充分證據顯示，臨床療效良~優、副作用低~中，優先推薦；Group II: 合理證據顯示，臨床療效可~良、副作用低~中，值得推薦。Group III: 無足夠證據，臨床療效則是基於專家共識及臨床經驗，在前述藥物無效或無法使用下可考慮使用。Group IV: 臨床療效雖可~良，但副作用顯著，在前述藥物無效，或在特殊情形下才考慮使用。Group V: 臨床療效與安慰劑相當，或研究結果不一致，沒有定論，不建議使用。

表：偏頭痛預防性治療藥物

## 陣發性偏頭痛

藥物種類 (建議劑量 mg/d)	在頭痛預防治療中的注意事項	證據強度	推薦等級
<b>乙型交感阻斷劑 Beta-blockers</b>			
Propranolol (20-160)	用於偏頭痛預防優先選擇藥物，但氣喘、心臟傳導阻滯、糖尿病、末梢血管疾病、憂鬱症患者應避免使用。	A	I
Metoprolol (50-200)	一次或分次服用。	A	I
Atenolol (50-100)		B	II
Bisoprolol (5-10)		B	II
<b>抗癲癇藥物 Anti-epileptic drug</b>			
Divalproex/valproate (300-1500)	預防偏頭痛須從低劑量起始，逐步調高。Valproate 製劑需注意肝功能，水腫、肥胖、掉髮等副作用。	A	I
Topiramate (50-200)	Topiramate 注意肢端麻木、認知障礙與體重減輕等副作用。	A	I
Gabapentin (1200-1600)	Gabapentin 用於預防偏頭痛療效不明確，不建議使用。	B	V
<b>鈣離子阻斷劑</b>			
Calcium channel blockers Flunarizine 在歐洲為優先建議偏頭痛預防用藥 (>12 歲)。老年人須注意錐體束外症候群副作用。			
Flunarizine (5-10)		A	I
Verapamil (120-240)		C	III
<b>抗憂鬱劑 Anti-depressants</b>			
Amitriptyline 為優先選擇，劑量不需如治療憂鬱症之高。青光眼、攝護腺患者禁用。需小心嗜睡、無力等副作用。			
Amitriptyline (10-75)		B	I
Venlafaxine (75-150)	無法用 amitriptyline 時可考慮之其他 TCA，但療效較不確定。	B	II
Imipramine (10-75)		C	III
Doxepin (10-75)	其他之 SSRI, SNRI 抗憂鬱劑用於預防偏頭痛療效尚未證實。	C	III
Clomipramine (10-75)		C	III
<b>非類固醇類抗發炎製劑 NSAID</b>			
NSAID 預防偏頭痛須注意腸胃道副作用，長期使用者需注意肝腎功能。劑量最好從最低開始。臨床上依個人情形使用 (單一使用時需較高劑量，在合併療法時可減半開始，或更低劑量)。合併療法發揮療效時，應先停止 NSAID，以其他單一藥物繼續治療。(合併療法 NSAID 應盡量勿使用超過 14 天以上)			
Naproxen (250-750)		B	II
Ketoprofen (150)		B	II
Ibuprofen (200-400)		B	II
Mefenamic acid (1500)		C	III
Aspirin (300)		C	III
<b>其他類 Others</b>			
Dihydroergotamine (5-10)	應避免使用於心血管病患，避免長期使用	C	III
Cyproheptadine (2-4)	低劑量開始使用，副作用嗜睡，建議用於小孩	C	III
Candesartan (16 mg)	偏頭痛病患合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，可考慮替代性使用	C	III
Lisinopril (10-20)		C	III
Clonidine (0.075-0.15)		C	IV
Acupuncture	針刺部位、範圍、深度及時間尚無法標準化，端視個人之接受度	B	III

## 慢性偏頭痛

藥物種類 (建議劑量 mg/d)	在頭痛預防治療中的注意事項	證據強度	推薦等級
肉毒桿菌素 Botulinum toxin Type A		A	I
抗癲癇藥物 Anti-epileptic drug	Topiramate 注意肢端麻木、認知障礙與體重減輕等副作用。 Valproate 需注意肝功能，水腫、肥胖、掉髮等副作用。		
Topiramate (50-200)		B	I
Divalproex/valproate (300-1500)		C	III
Gabapentin (600-2400)		C	III
Levetiracetam (1000-3000)		C	III
鈣離子阻斷劑 Calcium channel blockers	Flunarizine 在老年人須注意錐體束外症候群副作用。		
Flunarizine (5-10)		B	II
抗憂鬱劑 Anti-depressants	其他之 TCA, SSRI, SNRI 抗憂鬱劑用於慢性偏頭痛療效尚未證實。		
Amitriptyline (10-75)		C	II
Fluoxetine (20-40)		C	III
其他類 Others			
Tizanidine (2-24)	在老年人須注意無力、跌倒等副作用。	C	III
Acupuncture	針刺部位、範圍、深度及時間尚無法標準化，端視個人之接受度	C	III