

2022 Taiwan Guidelines for Acute Treatment of Migraine

Chi Ieong Lau, Yen-Feng Wang,
and the Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society*

Abstract

The Taiwan Headache Society published its guidelines for acute migraine treatment in 2017. Since then, emerging drugs and treatment options have developed rapidly. The migraine-specific drugs gepants and ditans and several noninvasive neuromodulation devices have been approved for use in Europe and the United States. Although not all emerging drugs and treatment options have been approved for use in Taiwan, keeping pace with international trends and updating treatment guidelines are imperative. Therefore, the Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society reviewed the quality of recent trials, evaluated the corresponding grade of evidence, and appraised the reported clinical efficacy to reach a new consensus. To ensure that the updated Taiwan guidelines are appropriate and feasible, the subcommittee also referred to the guidelines from the United States, Europe, Canada, and other countries concerning the main roles, recommendation levels, clinical efficacy, and adverse reactions of drugs for the acute migraine treatment.

Several types of drugs are currently available for acute migraine treatment in Taiwan. These drugs can be categorized into migraine-specific and migraine-non-specific. Among them, migraine-specific triptans (oral or nasal spray formulations) and migraine-nonspecific acetaminophen and NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, naproxen) are highly recommended because they are supported by strong evidence and demonstrate high efficacy. Prochlorperazine injection has been upgraded to a highly recommended level because of the rich clinical experience for this treatment. Ergotamine/caffeine remains a second-line drug because of its lower specificity and efficacy compared with triptans. High-dose aspirin was downgraded to rescue treatment because of potential gastrointestinal side effects. Although evidence supports the combination of oral tramadol and acetaminophen, this combination should be used as a rescue treatment due to concerns about dependence. Evidence supporting the use of intravenous tramadol or morphine is insufficient; therefore, their use is not recommended. As for non-pharmacological approaches, there are only limited controlled data.

The choice of treatment for acute migraine attacks should follow the concept of “stratified care.” For mild to moderate migraine attacks, oral NSAIDs are the first choice, with combination analgesics, intravenous/intramuscular NSAIDs as alternatives. For moderate to severe attacks, oral or nasal spray triptans and ergotamine/caffeine compounds are recommended and should be administered in the early stage of migraine attacks. Antiemetics can be used as supplements to alleviate nausea and vomiting. Other emerging migraine-specific drugs, such as gepants or ditans, may also have a role in the future. Notably, a combination of a triptan and a NSAID yielded a better efficacy compared with either therapy alone. Parenteral steroids and fluid supply are the first-line treatment for status migrainosus. Acetaminophen is suitable for mild to moderate migraine attacks and remains the first choice for children and pregnant women. To prevent medication overuse headache, the use of acute treatment should be limited to a maximum of 2 days per week.

Key words: acute migraine treatment, evidence-based medicine, treatment guidelines, triptans, ergotamine, neuromodulation

*Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society :
Shun-Jiun Wang, Yen-Feng Wang, Jr-Wei Wu, Kang-Hsu Lin,
Kao-Chang Lin, Ching-Sen Shih, Jen-Feng Liang, Yung-Chu Hsu,
Shih-Pin Chen, Wei-Hung Chen, Yen-Yu Chen, Ping-Kun Chen,
Wei-Ta Chen, Jong-Ling Fuh, Tzu-Chou Huang, Chun-Ming Yang,
Fu-Chi Yang, Chun-Pai Yang, Tu-Hsueh Yeh, Chi Ieong Lau,
Hung-Yu Liu, Shiang-Ru Lu, Tzu-Hsien Lai

Correspondence to:
Taiwan Headache Society (<https://taiwanheadache.org.tw/>)
Address: No. 201, Sec. 2, Shih-Pai Rd, Beitou, Taipei, TAIWAN
E-mail: headache.tw@gmail.com

2022 台灣偏頭痛急性發作治療準則

劉子洋、王巖鋒 暨台灣頭痛學會治療準則小組*

中文摘要

台灣頭痛學會於 2017 發表急性偏頭痛藥物治療準則迄今已五年，一些新興藥物及急性治療迅速發展，包括偏頭痛專一性藥物 gepants、ditans，及幾款非侵入性神經調節儀器，已陸續在歐美各國核可使用。雖然這些急性治療尚未全部在台灣開放使用，但與時俱進更新治療準則有其必要，故台灣頭痛學會治療準則小組針對偏頭痛各類藥物與非藥物急性治療，以實證醫學的方式，評估其試驗品質、證據等級並參考歐美國家的治療準則，歷經多次討論與意見整合，對各類治療之主要角色、推薦等級、臨床療效與不良反應等提出共識。

臺灣目前可用於偏頭痛急性發作之藥物治療種類很多，大致分為偏頭痛專一性與非專一性藥物。其中，具專一性的翠普登（口服或鼻噴劑型）及非專一性的乙醯氨酚、非類固醇抗發炎藥物（diclofenac, ibuprofen, naproxen）等，因證據力強療效佳，建議優先選用。Prochlorperazine 注射因臨床使用上經驗豐富，本次更新也提升為優先推薦藥物。Ergotamine/caffeine 則因專一性及效果不如翠普登，維持二線使用。高劑量阿斯匹靈因胃腸道副作用降為後線治療。鴉片類藥物中，口服 tramadol/acetaminophen 複方劑型雖有證據支持，但長期使用有成癮風險，僅作為其他急性藥物無效時之後線救援治療；靜脈注射 tramadol 或 morphine 證據不足，不建議用於偏頭痛治療。至於非藥物急性治療，尚待更多臨床實證。

偏頭痛急性發作之藥物治療選擇，應依循「分層治療」之原則。輕度失能以下的偏頭痛，先選擇口服非類固醇抗發炎藥物，替代藥物包括口服複方止痛藥、靜脈/肌肉注射非類固醇抗發炎藥物。中重度失能的偏頭痛，建議口服或鼻噴劑翠普登或是複方麥角胺，宜在頭痛早期使用，必要時可以輔助給予止吐劑，將來其他偏頭痛專一性的新興藥物，如 gepants 或 ditans 可能在此類病患也有角色。臨床上翠普登與非類固醇抗發炎藥物併用，效果較單獨使用更好。偏頭痛若演變為重積狀態，應以非腸道途徑投予類固醇藥物並配合輸液治療。乙醯氨酚用於治療輕中度偏頭痛，亦為兒童及孕婦偏頭痛急性發作之首選用藥。為避免藥物過度使用頭痛，偏頭痛急性治療藥物原則上一個星期使用不宜超過兩天。

關鍵詞：急性偏頭痛治療、實證醫學、治療準則、翠普登、麥角胺、神經調節

Acta Neurol Taiwan 2022;31:89-112

* 台灣頭痛學會治療準則小組（依中文姓氏排名）：

王署君、王巖鋒、吳致緯、林剛旭、林高章、施景森、梁仁峯、許永居、陳世彬、陳威宏、陳彥宇、陳炳錕、陳章達、傅中玲、黃子洲、楊浚銘、楊富吉、楊鈞百、葉篤學、劉子洋、劉虹余、盧相如、賴資賢

通訊作者：

台灣頭痛學會 (<https://taiwanheadache.org.tw/>)

地址：台北市北投區石牌路二段 201 號

E-mail: headache.tw@gmail.com

一、前言

偏頭痛在世界各國都相當常見。在臺灣，根據大臺北地區社區調查¹顯示，9.1% 15歲以上之民眾患有偏頭痛，其中男性盛行率約4.5%，女性盛行率約14.4%。偏頭痛除了盛行率高，患者分布的年齡層亦相當廣。臺灣13-15歲的國中生中，偏頭痛的一年盛行率介於5-7%之間²。65歲以上老人，至少有3%在過去一年經歷過偏頭痛發作^{3,4}；偏頭痛患者到65歲以後，仍有一半以上會持續偏頭痛³。偏頭痛有多重致病機轉，但尚未完全確立。偏頭痛發作時，患者頭部（單側或雙側）會感受到搏動性、中至重度的疼痛，未治療或治療無效時會持續至少4小時，合併噁心或嘔吐、畏光及怕吵等現象，再加上日常活動會使頭痛加重，故許多患者的日常作息深受影響，甚至需臥床休息。

偏頭痛的高盛行率，加上它對個人生產力、社會經濟甚至國家競爭力的衝擊，近幾年來，不少國家紛紛針對急性偏頭痛的治療，提出治療準則，期望病患能得到最適當的治療方式，提昇生活品質，減少醫療資源的浪費。其中包括：美國^{5-11,21-22}、英國¹²⁻¹³、歐洲神經學會聯盟 (The European Federation of Neurological Societies, 簡稱 EFNS)¹⁹⁻²⁰、加拿大¹⁴⁻¹⁵、法國^{16,23}、丹麥¹⁷ 以及鄰國日本¹⁸ 等。

偏頭痛急性治療的目標，在快速有效的止痛、恢復患者的功能狀態、減少醫療資源的使用，且治療本身應符合經濟效益、少不良反應^{5,6}、並兼顧藥物屬性、病人條件與疾病表現三大面相，通盤考量。本治療準則先以實證醫學 (evidence-based medicine, EBM) 的方式逐一介紹臺灣現有的偏頭痛急性治療藥物 (第一面相)，接著討論特殊病人族群 (第二面相) 與疾病表現 (第三面相) 的用藥選擇。本準則旨在協助頭痛患者得到最佳之照護，受限篇幅，內容以大多數人適用之治療原則為限，個別患者之特殊用藥考量，不在本準則考量之內。本準則參考各國學會最新準則^{6,10,12,16,17}，共同聲明^{21,22} 以及其他近年發表之研究報告，根據實證提出各類治療之證據強度 (A, B, C) 與推薦等級 (I~V) (見附註一)。

免責聲明：下列治療指引乃依現有科學根據、參酌各國治療指引與專家意見制定，與各國衛生主管機關之藥物適應症與健康保險給付規範不盡一致。有關各治療選項在臺灣之藥物適應症與全民健保給付規範，應依臺灣衛生主管機關與健保署最新規定為準。除本指引定義之特殊族群外，餘皆以成人為適用對象。

1. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-572.
2. Wang SJ, Fuh JL, Juang KD, Lu SR. Rising prevalence of migraine in Taiwanese adolescents aged 13-15years. *Cephalalgia* 2005;25:433-438.
3. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, et al. Prevalence of headaches in a Chinese elderly Population in Kinmen: age and gender effect and cross-cultural comparisons. *Neurology* 1997; 49:195-200.
4. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000;54:314-319.
5. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-763.
6. Oskoui, M., Pringsheim, T., Holler-Managan, Y., Potrebic, S., Billingshurst, L., Gloss, D., Hershey, A. D., Licking, N., Sowell, M., Victorio, M. C., Gersz, E. M., Leininger, E., Zanitsch, H., Yonker, M., & Mack, K. (2019). Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 93(11), 487-499.
7. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-849.
8. Aukerman G, Knutson D, Miser WF. Management of the acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2002;66:2123-2130.
9. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache* 2015;55:778-793.
10. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American

- Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
11. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2011;83:271-280.
 12. The British Association for the Study of Headache. National headache management system for adults. 2019. www.bash.org.uk.
 13. 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.
 14. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *CMAJ* 2005; 156:1273-1287.
 15. Canadian Headache Society guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40: Suppl. 3 - S1-79.
 16. Ducros, A., de Gaalon, S., Roos, C., Donnet, A., Giraud, P., Guégan-Massardier, E., Lantéri-Minet, M., Lucas, C., Mawet, J., Moisset, X., Valade, D., & Demarquay, G. (2021). Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue neurologique*, 177(7), 734–752.
 17. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, Carlsen L, Maarbjerg S, Lund N, Aegidius K, Thomsen LL, Bach FW, Beier D, Johansen H, Hansen JM, Kasch H, Munksgaard SB, Poulsen L, Sørensen PS, Schmidt-Hansen PT, Cvetkovic VV, Ashina M, Bendtsen L. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain* 2021;22:22.
 18. 坂井文彦。慢性頭痛診療ガイドライン http://www.jhsnet.org/guideline_GL2013.html
 19. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
 20. Evers S, Áfra 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.
 21. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61:1021-1039.
 22. Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2022;62:111-112.
 23. Demarquay, G., Mawet, J., Guégan-Massardier, E., de Gaalon, S., Donnet, A., Giraud, P., Lantéri-Minet, M., Lucas, C., Moisset, X., Roos, C., Valade, D., & Ducros, A. (2021). Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. *Revue neurologique* 2021;177:753–759.

二、偏頭痛專一性急性治療藥物

1、翠普登 (Triptans) [Grade A, Group I]

翠普登為血清張力素 (serotonin) 1B/1D 接受器之活化劑，目前 7 種翠普登中¹，在臺灣上市有兩種，包括「英明格」(sumatriptan, Imigran®) 及「羅莎疼」(rizatriptan, Rizatan®)。其中，sumatriptan 有兩種劑型，都對急性偏頭痛有效，包括 20mg 鼻噴劑與 50mg 速效錠 (fast-disintegrating/rapid-release tablet, FDT)，而 rizatriptan 只有 5mg 口服錠一種。

Sumatriptan 在口服錠部分，一分析 53 個臨床試驗、病患總數達 24,089 人的統合分析 2 顯示，口服 100mg sumatriptan 兩小時後，「頭痛緩解率」(見附註二) 為 59%，「頭痛解除率」則為 29%。其中，20% 的人服藥 2 小時後頭痛解除，24 小時內頭痛沒有復發，且不需使用其他止痛藥物。此外，有 67% 的患者在三次服用 sumatriptan 中至少有兩次能達到頭痛緩解。口服 50mg sumatriptan，兩小時的頭痛緩解率與解除率與上述 100mg 相近²。另一涵蓋 32 個臨床試驗、病患總數達 8,347 人的統合分析 3 顯示，三種不同劑量的 sumatriptan：100mg (n=4581)、50mg (n=2252) 及 25mg (n=1541)，兩小時頭痛緩解率分別是 59%、59%、及 56%；扣除安慰劑效應 (三種劑量由高至低分別是 28%、30%、32%) 後，治療獲益率分別是 31%、29%、24%。近年 Cochrane 綜合分析了 61 個口服 sumatriptan (大部分為 50mg 及 100mg) 與安慰劑及其他藥物效果比較的研究，發現相較於安慰劑，50mg 要達到 2 小時頭痛緩解及頭痛解除的 NNT 分別為 4.0

及 6.1，而 100mg 要達到該 NNT 指標則分別為 3.5 及 4.7，顯示 100mg 比 50mg 效果較佳⁴。

翠普登的不良反應多為暫時性且輕微。服用 sumatriptan 100mg 常見的不良反應（及其發生率）包括：噁心 / 嘔吐（11%）、倦怠感（6%）、嗜睡（6%）及頭暈 / 眩暈（6%）等⁵。胸口或頭部的緊繃或疼痛感亦可見，發生率約 3-6 %⁵。其他還有軀體與四肢麻木、刺痛、灼熱、潮紅以及苦味等^{2,6}。上述 53 個臨床試驗的統合分析²顯示：口服 sumatriptan 100mg，在扣除安慰劑的不良反應率後，有 13% 的人出現至少一項不良反應；其中，中樞神經系統方面的不良反應有 6%，胸部不適約 2%。目前尚無證據顯示，其與心血管系統的功能障礙有關⁷。Sumatriptan 的不良反應發生率與劑量有關，50mg 的發生率近似安慰劑，耐受性佳^{3,5}；100mg 的發生率則較安慰劑高約 13-16%^{2,5}。綜上所述，50mg 的口服 sumatriptan 錠劑，是治療偏頭痛最理想的劑量³，但仍應視個別的反應而定。翠普登不適用於懷孕及授乳婦女、雷諾氏症 (Raynaud's disease)、肝腎衰竭、高血壓控制不良、腦血管疾病患者或冠狀動脈病變的高危險群^{7,8}。

當偏頭痛已達中重度疼痛時，才服用 sumatriptan 效果較差，宜在發作早期時服用。口服 sumatriptan 而頭痛緩解者，約 15-40% 會「頭痛復發」（見附註二）；再次服用 sumatriptan 時，多數病患仍然有效⁸。若先前服用 sumatriptan 沒效，頭痛復發時再次服用通常也是無效⁸，此時改用 rizatriptan 或許有效⁹，但目前針對一種 triptan 無效後是否應嘗試另一種 triptan 仍無定論^{10,11}。另外，使用 sumatriptan 後的六小時內，不可使用麥角胺；服用麥角胺後的二十四小時內，不可使用 sumatriptan，以避免藥物交互作用¹²。翠普登若每個月使用十天以上，易導致「藥物過度使用頭痛」（medication overuse headache），應特別留意（請參照「急性治療最佳化」一節）。

至於鼻噴劑，建議用量為每次 20mg³，亦為快速有效且耐受性佳的急性治療方式。國內一項 56 人參與（實驗組與安慰劑組各半）的隨機雙盲臨床試驗¹³顯示：用藥後 30 分鐘，鼻噴劑組的頭痛緩解率為 46%，較安慰劑組的 21% 為高（ $p=0.048$ ）；但 60 分鐘後，兩組的緩解率（61% vs. 43%）則無明顯差別

（ $p=0.181$ ）。需留意的是，此項試驗的受試人數偏低，且安慰劑效應偏高。至於鼻噴劑與口服 sumatriptan 錠劑相較，國外的試驗¹⁴顯示：鼻噴劑效果較快，15 分鐘、30 分鐘及 1 小時之頭痛緩解率均較口服為佳，且兩小時頭痛緩解率及獲益率分別是 60 % 與 30 % 左右^{3,6,15}。與安慰劑相較，sumatriptan 鼻噴劑之不良反應發生率為 21%，以苦味或味覺改變最常見，其餘與口服類似^{3,14}。近年一篇統合分析顯示，增加鼻噴劑劑量可縮短達到頭痛緩解所需時間，但較安慰劑有 6 倍味覺改變之副作用¹⁶。

另有研究顯示，同時口服 sumatriptan 50mg 與 naproxen 500mg 兩種藥物²⁰，或服用含 sumatriptan 85mg 與 naproxen 500mg 的複方藥錠²¹，緩解急性偏頭痛發作的效果，會比單獨使用同等劑量的 sumatriptan 或 naproxen 效果還佳。最近 Cochrane 針對以上相同實驗設計的 12 篇研究論文進行統合分析²²，無論在輕或中度的發作，都再度證實了這個結論。

Rizatriptan 可稱為第二代的翠普登，在 1998-1999 年問世。藥物動力學方面，生體可用率是 40-45%，比 sumatriptan 的 14% 提升很多；藥效到達顛峰的時間（Tmax）是 1 小時，也比 sumatriptan 2.5 小時快，兩者的半衰期一致為兩小時²³。一統合研究統計七個隨機實驗，蒐集約五千人的資料中^{24,25}，顯示口服 rizatriptan 5mg 及 10mg 兩小時的

「頭痛緩解率」各是 64% 及 71%，治療獲益率是 26% 及 33%，「頭痛解除率」各為 32% 及 41%，獲益率是 22% 及 31%；另外在「24 小時持續頭痛緩解率」方面（見附註二），口服 5mg 及 10mg 的效果為 32% 及 37%，治療獲益率 14% 及 19%，且在偏頭痛相關症狀諸如噁心、嘔吐、怕光、怕吵等方面，均有改善。這個結果顯示治療效果方面，大劑量的 rizatriptan 10mg 治療效果在各個面向均優於 5mg。另外，根據藥物動力學研究²⁶，rizatriptan 與 propranolol 併用可以提升 70% 的止痛效果，亦會增加 rizatriptan 血中濃度，這與兩種藥物都經過 MAO-A 代謝有關。根據這樣的效果，在已使用 propranolol 預防偏頭痛時，如有急性頭痛發作，建議選用 5mg 的 rizatriptan 即可。

另有研究觀察 rizatriptan 的一致性治療效果²⁷，受試者在四次偏頭痛發作中，隨機服用 rizatriptan 或是安

慰劑，結論指出：1) 大於九成的病人在第一次或第二次服用到 rizatriptan 就有效；2) 第一次吃 rizatriptan 無效的病人，也有七成在二次發作中得到好的治療反應。另一個研究則選擇已知服用 rizatriptan 會有治療效果的病人²⁸，觀察治療的效果是否一致性時，發現 86% 的病人在 2/3 的發作中有得到緩解，更有 60% 的病人在三次都得到一致的效果。此結論比起 sumatriptan 在一致性的研究證據裡面²⁹ 似乎好一些；sumatriptan 的最佳化劑量研究結果顯示，60% 在 2/3 的頭痛發作有反應，約 30-45% 在三次都有緩解效果。

在 2004 年一個類似的研究³²，比較 rizatriptan 10mg 組 192 人與非翠普登治療組 501 人（其中乙醯氨基酚占 52%，止痛藥複合劑 41%，NSAID 占 5%，鴉片類藥物 2%，麥角胺 <1%）在治療急性偏頭痛上的效果。結果顯示 rizatriptan 10mg 組，無論在 30 分鐘、2 小時緩解率、2 小時解除率、及相關症狀解除率，均優於非翠普登組。另外雙盲隨機研究收案 439 個病人³³，rizatriptan 10mg 治療組，及 2 次劑量的麥角胺 1mg 複合咖啡因 100mg，每半小時紀錄一次，共記錄了 400 次的發作。結果七成服用 rizatriptan 的病人有效，優於約三成病人服用複方麥角胺；而在頭痛解除率，49% 比 24.3%（服用 1 小時），75.9% 比 47.3%（服用 2 小時），以及 24 小時持續緩解率，36% 比 20%，皆呈現出顯著差異。Rizatriptan 的副作用 24，約 10% 有頭暈、嗜睡、倦怠跟噁心，大多屬於短暫性，一般在 2-3 小時內緩解，長期使用 1 年以上，無法忍受的比率不到 5%，耐受性佳。

與 sumatriptan 一樣，若是在頭痛 1 小時內治療³²，頭痛解除率可從 41% 上升到 58%，而「24 小時持續頭痛緩解率」可以從 25% 上升到 45%；值得提醒的是，提前在預兆期 (aura phase) 給藥效果不彰，應該在頭痛開始發作時使用。而在月經相關或是月經偏頭痛方面³⁵⁻³⁹，多個隨機雙盲研究指出，rizatriptan 10mg 亦有療效，而且愈早治療效果愈好。

雖然翠普登類為優先推薦使用之偏頭痛急性用藥，但最近一篇回顧性研究顯示，能達到 30 分鐘內快速有效的翠普登大多屬於非口服劑型（如皮下 sumatriptan 及鼻噴型 zolmitriptan）⁴⁰，目前在台均未上市，而國內有的 sumatriptan 鼻噴劑開始作用時間可

能介於 60 分鐘左右。此外，相較其他非專一性藥物，近期一篇統合分析指出，在 2 小時頭痛緩解率上，標準劑量翠普登類藥物效果（42-76%）較麥角胺（38%）佳；與 NSAIDs, aspirin 及 acetaminophen (42-52%) 相比效果相當或較優；與複方藥物（62-80%）相比則效果相當或稍差⁴¹。最近丹麥一個 25 年的全國性觀察研究亦指出⁴²，雖然翠普登整體使用率有增加，但首次使用翠普登後 5 年內不再使用的比率高達 43%，台灣健保資料研究亦有類似發現⁴³。

1. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. Springerplus. 2016;5:637.
2. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001;358:1668-1675.
3. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs 2000;60:1259-1287.
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(2):CD008615. Published 2012 Feb 15.
5. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD002915.
6. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002;22:633-658.
7. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. Headache 2004; 44:414-425.
8. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006;13:560-572.
9. Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. Cephalalgia 2011;31:786-796.

10. Serrano D, Buse DC, Kori SH, et al. Effects of switching acute treatment on disability in migraine patients using triptans. *Headache* 2013;53:1415-1429.
11. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2020;37(12):4765-4796.
12. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf c., et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and european consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
13. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA. Sumatriptan 20mg nasal spray for the acute treatment of migraine: a randomized double-blind controlled clinical trial. *J Chin Med Assoc* 2007;70:39-46
14. Dahlof C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia*1999;19:769-778.
15. Gladstone JP, Gawel M. Newer formulations of the triptans: advances in migraine management. *Drugs* 2003; 63:2285-2305.
16. Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2018;39:31-44.
17. Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:214-223.
18. Sheftell FD, Dahlöf CGH, Brandes JL, et al. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005;27:407-417.
19. Moen MD, Keating GM. Sumatriptan fast-disintegrating/rapid-release tablets. *Drugs* 2006;66: 883-890.
20. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-991.
21. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-1154.
22. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD008541.
23. Sciberras DG, Polvino WJ, Gertz BJ, et al. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:49-54.
24. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2001;21:129-136.
25. Teall J et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence.: a placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache* 1998;38:281-287.
26. Goldberg MR, Sciberras D, De Smet M, et al. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: Differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:69-76.
27. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology* 1998;51:773-781.
28. Dahlof CGH, Lipton RB, McCarroll KA, Kramer MS, Lines CR, Ferrari MD. Within-patient consistency of response of rizatriptan for treating migraine. *Neurology* 2000;55:1511-1516.
29. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998;38:184-190.
30. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan vs oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998;38:748-755.
31. Allen C, Jiang K, Malbecq W, Goadsby PJ. Time-to-event analysis, or who gets better sooner? An emerging concept in headache study methodology. *Cephalalgia* 1999;19:552-556.
32. Cady R, Martin V, Adelman J, et al. Migraine treatment with rizatriptan and non-triptan usual care

- medications: a pharmacy-based study. *Headache* 2004;44:900-907.
33. Christie S, Gobel H, Mateos V, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49:20-29.
 34. Cady R, Martin V, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006;46:914-924.
 35. Silberstein SD, Massiou H, Le Jeune C, et al. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 2000;96:237-242.
 36. Mannix LK, Loder E, Nett R, et al. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007;27:414-421.
 37. Martin V, Cady R, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan for menstrual migraine in an early intervention model: a prospective subgroup analysis of the rizatriptan TAME (Treat A Migraine Early) studies. *Headache* 2008;48:226-235.
 38. Nett R1, Mannix LK, Mueller L, et al. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine headache 2008;48:1194-1201.
 39. Hargreaves RJ, Lines CR, Rapoport AM, et al. Ten years of Rizatriptan: from development to clinical science and future directions. *Headache* 2009;49:S3-S20.
 40. Tfelt-Hansen P, Diener HC. Onset of action in placebo-controlled migraine attacks trials: A literature review and recommendation. *Cephalalgia*. 2021;41(2):148-155.
 41. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55 Suppl 4:221-235.
 42. Davidsson OB, Olofsson IA, Kogelman LJ, et al. Twenty-five years of triptans - a nationwide population study. *Cephalalgia*. 2021;41:894-904
 43. Chen TB, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Treatment adherence among new triptan users: a 2-year cohort study in Taiwan. *J Headache Pain* 2014;15:48.

2、麥角胺 (Ergotamine) 及其複方製劑 [Grade B, Group II]

麥角胺是除翠普登外，另一種偏頭痛治療藥物，主要亦是作用於血清張力素 1B/1D 接受器，但仍會影響多巴胺、正腎上腺素等系統，專一性不如翠普登¹。麥角胺劑型種類可分為口服、注射、鼻噴劑等。雖然注射及鼻噴劑麥角胺在美國指引中分別列為 A 及 B 推薦等級，此兩款暫未在台灣上市。目前國內多種麥角胺類均為口服製劑，除了單方製劑 ergotamine 與 dihydroergotamine 外，ergotamine 也常與咖啡因製成複方口服製劑。

歐洲一個 580 位病人參與的跨國隨機雙盲平行試驗²，比較口服麥角胺 / 咖啡因兩顆 (即 2mg ergotamine 及 200mg caffeine)，與 sumatriptan 100mg 比較，2 小時頭痛緩解率為 (48% vs. 66%， $p < 0.001$)，但 48 小時頭痛復發率前者較低 (30% vs. 41%， $p = 0.009$)。若與 NSAIDs 相比，麥角胺緩解頭痛的效果比阿斯匹靈 500mg 好^{3,4}，而與 tolfenamic acid、naproxen sodium、diclofenac acid 相當¹。

麥角胺 / 咖啡因造成的不良反應近似翠普登，但噁心、嘔吐與腹部不適的比率較高 (~10%)，中樞神經不良反應則相對較少^{1,2}。需留意的是，懷孕及授乳婦女、心血管、腦血管疾病、雷諾氏症與腎衰竭患者，禁止使用此藥^{1,5}。

使用麥角胺在用量與頻率方面需嚴格監控，否則會造成藥物過度使用頭痛。麥角胺每次用量 0.5-2mg，平均每個月盡量使用不超過 10 天。國外一項大型調查⁸顯示，同時服用心血管藥物和翠普登並不會使心臟、周邊血管和腦缺血發生率增加，但是若過度使用麥角胺會使缺血機會增加 2.55 倍，同時服用心血管藥物和過度使用麥角胺，將會使得缺血機會提高到 8.52 倍。因此，處方麥角胺時須留意共同使用的藥物。

較早期的歐洲專家會議¹與歐洲神經學會聯盟 (EFNS)⁵建議，若需服用偏頭痛專一性藥物，翠普登比麥角胺好，但若偏頭痛的發作時間長 (>48 小時)，或復發率高，則可以考慮選擇麥角胺類。然而隨著更多有效藥物及劑型陸續出現，2019 年歐洲頭痛聯盟 (EHF) 已因其副作用不推薦麥角胺⁶。美國頭痛學會 (AHS) 在 2015 年的偏頭痛急性治療指引中亦指出⁷，

不推薦單純麥角胺（降為 C 等級），但仍建議可使用麥角胺 / 咖啡因複方（B 等級）。因此，本版本仍維持目前對麥角胺 / 咖啡因複方推薦等級，但需留意謹慎使用，以免過量成癮。

1. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
2. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 1:314-322.
3. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attack. *Headache* 1978;18:35-39.
4. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine: a comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol* 1980;20:590-595.
5. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
6. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019 May 21;20(1):57.
7. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
8. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67:1128-1134.

3. 新興藥物 gepants 及 ditans

約 30% 偏頭痛患者對於 triptan 效果不佳，雖然部分患者在換成另一種 triptan 時效果改善¹，但並不

是所有報告支持這種做法²。因此，在 2021 年 AHS 共識聲明裡³，已把新興藥物 gepants, ditans 列為當 triptans 無效或副作用無法忍受時可考慮使用的急性藥物類別。Gepants 屬 CGRP 受體小分子拮抗劑，包括 ubrogepant^{4,5,6} 或 rimegepant^{7,8}。Ditans 則是選擇性血清素 5-HT_{1F} 受體作用劑，目前唯一的藥物是 lasmiditan^{9,10}。目前三者均俱臨床試驗證據對偏頭痛急性發作有效，並已通過美國 FDA 核准使用，唯台灣尚未上市。由於翠普登及麥角胺作用在 5-HT_{1B} 受體會造成血管收縮，心血管疾病患者無法使用，但 gepants 及 ditans 不會引起血管收縮，故對這類患者的急性偏頭痛治療將扮演一定角色。近期由國內專家發表、涵蓋 61 個研究的統合分析顯示，大部分翠普登相較於 gepants 及 ditans，在 2 小時頭痛緩解及解除率上似乎效果較佳，但副作用則是 gepants 較少¹¹。根據 gepants 及 ditans 在臨床試驗中的收案條件，這些新興藥物的位階，或許與翠普登類似，適用於中度以上失能的偏頭痛急性發作。

1. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2020;37:4765-4796.
2. Serrano D, Buse DC, Kori SH, et al. Effects of switching acute treatment on disability in migraine patients using triptans. *Headache*. 2013;53:1415-29.
3. Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61:1021-1039.
4. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-2241.
5. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of Ubrogapant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1887-1898.
6. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogapant, an Acute Treatment for Migraine, Improved Patient-Reported Functional Disability and Satisfaction in 2

- Single-Attack Phase 3 Randomized Trials, ACHIEVE I and II. *Headache* 2020;60:686-700.
7. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-149.
 8. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:737-745.
 9. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019;142:1894-1904.
 10. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-e2232.
 11. Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, Tang KT, Wang SJ. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128544.

三、偏頭痛非專一性急性治療藥物

1、單純止痛藥 (Simple Analgesics)

乙醯氨基酚 (acetaminophen) [Grade A, Group I]

單純止痛藥中，以乙醯氨基酚 (acetaminophen) 最為常見，不需醫師處方。市售的普拿疼即含有乙醯氨基酚 500mg，許多複方止痛藥亦含有此成份。一般而言，低劑量乙醯氨基酚單方對嚴重偏頭痛是無效的，大劑量 (1000mg) 雖有研究¹顯示對疼痛強度為輕中度偏頭痛有效，服用後 2 小時頭痛緩解率約僅 20%。根據 2013 年 Cochrane 的統合分析 11 個研究²，囊括 2942 個病人及 5109 次發作，病人分成四組：單用乙醯氨基酚 1000mg、乙醯氨基酚 1000mg 併用口服止吐劑 metoclopramide 10mg、sumatriptan 100mg、及安慰劑，結果發現大劑量乙醯氨基酚均略優於安慰劑組，1 小時頭痛緩解率為 39% 比 20%，2 小時頭痛緩解率為 56% 比 36%，而 2 小時頭痛解除率為 19% 比 10%。而大劑量乙醯氨基酚 1000mg 併用止吐劑，2 小時頭痛緩解率

與 sumatriptan 100mg 相當，但是伴隨而來的肝毒性必須留意，目前主要仍用於孕婦、小兒急性偏頭痛的第一線治療^{3,4}，相對上安全。2015 年美國 AHS 的急性治療準則，已將乙醯氨基酚 1000mg，提升和非類固醇抗發炎藥物⁵同等級，從原來 B 級相對有效，提高至 A 級確實有效，但建議僅適合於疼痛強度為輕中度之偏頭痛使用，或使用於孕婦及兒童。

1. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-3492.
2. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008040.
3. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-763.
4. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
5. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55:3-20.

2、非類固醇抗發炎藥物 (Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

阿斯匹靈 (aspirin) [Grade A, Group IV]

阿斯匹靈 (aspirin) 口服 900-1000 mg，與安慰劑相較，能有效治療偏頭痛^{1,2}，其效果比麥角胺 / 咖啡因複方製劑好³，與 50 mg sumatriptan 接近⁴。若與 100 mg sumatriptan 相較，1992 年一個雙盲對照試驗顯示：服用 900mg 的阿斯匹靈 (n=138) 的 2 小時頭痛解除率，比不上 100 mg sumatriptan (n=133)⁵。然而，歐洲一個大型跨國對照實驗⁶，421 位病人分成三組，900 mg 阿斯匹靈 (n=145)、100mg sumatriptan (n=139) 與安慰劑組 (n=137)。結果顯示，阿斯匹靈與 sumatriptan 均能有效緩解頭痛與噁心嘔吐等伴隨症狀，兩者並無

明顯差別，且都比安慰劑組好，但需考量高劑量阿斯匹靈對腸胃道的副作用 [Grade A, Group IV]。

Ibuprofen、*diclofenac*、*naproxen* [Grade A, Group I] 及其他 NSAIDs [Grade B, Group II]

其他 NSAIDs，如口服 *ibuprofen* 200-400mg^{7,8}、*naproxen* 750mg^{9,10}、*diclofenac* 50-100mg¹¹、*ketoprofen* 75-150mg¹²、*tolfenamic acid* 200mg¹³，以及 *ketorolac* 30-60mg 肌肉注射^{14,15} 或 30mg 靜脈注射¹⁶，亦證實能有效緩解偏頭痛。

在不良反應方面，NSAIDs 主要會引起腸胃不適，發生率至少 10-20%¹⁷，有消化道潰瘍的患者宜避免。除了腸胃的風險外，在 2013 年一篇統合分析中¹⁸，NSAIDs 長期使用超過 1 個月，有可能造成心血管事件的風險平均增加 1.5 倍左右，FDA 亦提出警語，若使用 NSAIDs 於偏頭痛時仍宜小心。

COX-2 抑制劑 (COX-2 inhibitors) [Grade C, Group III]

COX-2 抗發炎藥物用於急性偏頭痛治療的隨機對照試驗很少。*Nimesulide* 有小型雙盲對照試驗²⁰ 顯示對月經型偏頭痛 (menstrual migraine) 可能有效，但該藥品曾有嚴重肝毒性之案例，使用上需謹慎評估肝功能。另外，考量心血管方面的不良反應，歐洲神經學會聯盟不建議使用 COX-2 抗發炎藥物來治療急性偏頭痛²¹。新型溶液劑型 *celecoxib* 最近被美國 FDA 通過使用於偏頭痛急性治療²²，但仍需留意其心血管及腸胃道方面的潛在風險，目前國內尚未上市。

1. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000; 20:663-667.
2. MacGregor EA, Dowson A, Davies PT. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42:249-255.
3. Le Jeune C, Gomez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano H, Henry P, Lainez JM, Geraud G. Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999; 41:37-43.
4. Diener HC, Eikermann A, Gessner U et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52:50-56.
5. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32:177-184
6. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346:923-926.
7. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache* 2001; 41:665-679.
8. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000; 20:233-243.
9. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia* 1985; 5:115-119.
10. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1989; 9:29-32.
11. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-240.
12. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG. Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002; 58:1660-1665.
13. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute

treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998; 38:201-207.

14. Duarte C, Dunaway F, Turner L, et al. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: a randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1116-1121.
15. Larkin GL, Prescott JE. A randomized, double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. *Ann Emerg Med* 1992; 21:919-924.
16. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1996; 156:1725-1728.
17. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
18. Bahala et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382:769-779.
19. Silberstein S, Tepper S, Brandes J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2004; 62:1552-1557.
20. Giacobazzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs* 1993; 46 suppl 1:140-141.
21. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:560-572.
22. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Tepper SJ, Dodick DW. Efficacy, Tolerability, and Safety of DFN-15 (Celecoxib Oral Solution, 25 mg/mL) in the Acute Treatment of Episodic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2020;60:58-70.

3、複方止痛製劑 (FDC，Fixed drug combinations) [Grade C, Group III]

臺灣目前既有的 FDC 種類繁多，主成分不外是乙醯氨基酚、阿斯匹靈與咖啡因等。FDC 多為成藥，

不必經醫師處方，市面藥局即可購得，如止痛成藥、感冒成藥或糖漿等。雖然國外常見的 AAC tablet 複方藥錠（含乙醯氨基酚 500mg、阿斯匹靈 500mg、咖啡因 130mg），早期有大型雙盲隨機對照試驗¹顯示有效，近來更有統合分析證實其療效²。然而臺灣各種 FDC 與國外複方藥成份不盡相同，療效大多未經臨床試驗證實。儘管如此，國外的報告顯示，有超過 9 成的偏頭痛患者服用未經處方的 FDC 來止痛，且大多數只依賴此類藥物而不靠處方藥³。

需注意的是，國外幾個以 FDC 治療頭痛的臨床試驗，多半排除病情較為嚴重的病患，例如：有 20% 以上的發作會合併嘔吐，或有 50% 的發作會導致明顯功能障礙的患者。因此，發作情形嚴重的病患，不應自行投藥，只有發作情形相對輕微的患者，才可選擇性的使用⁴。

1. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-217.
2. Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Neurol*. 2022 Jan;29(1):350-357.
3. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. Migraine: patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44(suppl 4):S47-S55.
4. Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. Over-the-counter drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. *Pharmacotherapy* 2003;23:494-505.

4. 鴉片類 (Opioids)

Tramadol /acetaminophen 複方劑型 po [Grade B, Group IV]

Tramadol iv [Grade C, Group IV]，Morphine iv [Grade C, Group V]

一項隨機分派臨床研究顯示²⁵，口服 tramadol

75mg/acetaminophen 650mg 複方劑型（分成 2 顆給予），無論是 2 小時頭痛緩解率（55.8% vs 33.8%； $p < 0.001$ ）、頭痛解除率（22.1% vs 9.3%； $p < 0.001$ ）、2 小時畏光（34.6% vs 52.2%； $p = 0.003$ ）及怕吵比率（34.3% vs 44.9%； $p = 0.008$ ）均優於安慰劑，只有噁心感方面兩組沒有差異（38.5% vs 29.4%； $p = 0.681$ ），但考量鴉片製劑副作用大（如嗜睡、嘔吐等），且有依賴、成癮、濫用等危險性，建議只作為其他急性偏頭痛藥物無效時的後線救援治療 [Grade B, Group IV]。另外，靜脈注射 tramadol（100mg）證據較為不足，只有一篇單盲研究²⁶顯示 1 小時頭痛緩解率（76% vs 35.6%； $p = 0.040$ ）tramadol 組較安慰劑優，但頭痛解除率並沒有差異（29% vs 11%， $p = ns$ ）[Grade C, Group IV]。單純口服 tramadol 因沒有良好臨床試驗亦不推薦。至於 morphine，只有一篇研究²⁷顯示，靜脈注射 morphine 0.1mg/kg 和注射 dexamethasone 8mg 相較，在 1 小時頭痛緩解率上沒有顯著差異，應避免使用 [Grade C, Group V]。Butorphanol 鼻噴劑雖能緩解偏頭痛急性發作^{28,29}，然而有研究顯示，鴉片類製劑可能與偏頭痛的中樞敏感化有關³⁰，現階段仍不建議用於偏頭痛的治療^{31,32}。

- Siow HC, Young WB, Silberstein SD. Neuroleptics in headache. *Headache* 2005;45:358-371.
- Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1369-1373.
- Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-546.
- Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2:597-602.
- Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64:463-68.
- Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22:191-195.
- Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, et al. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995;25:464-469.
- Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996;14:262-264.
- Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2004; 44:446-447.
- Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache* 2000;40:724-729.
- Olsen JC, Keng JA, Clark JA. Frequency of adverse reactions to prochlorperazine in the ED. *Am J Emerg Med* 2000;18:609-611.
- Vison DR, Drotts DL. Diphenhydramine for the prevention of akathisia induced by prochlorperazine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2001;37:125-31.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraine: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002;23:141-148.
- Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:315-321.
- Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, et al. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005;102:1094-1100.
- Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, et al. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002;42:515-518.
- Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexamethasone and

- haloperidol: preliminary results. *Arq neuropsiquiatr* 2004;62:513-518.
18. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci* 1995;89:633-636.
 19. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulfate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2002;22:345-353.
 20. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. *Cephalgia* 2004;25:199-204.
 21. Miller AC, K Pfeffer B, Lawson MR, Sewell KA, King AR, Zehtabchi S. Intravenous Magnesium Sulfate to Treat Acute Headaches in the Emergency Department: A Systematic Review. *Headache*. 2019;59(10):1674-1686.
 22. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache* 2004;44:65-69.
 23. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005;45:42-46.
 24. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headache: a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003;41:847-853.
 25. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: Findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45:1317-1327.
 26. Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: A single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2007; 29:1441-1447.
 27. Taheraghdam AA, Amiri H, Shojaan H, Shamsvahdati S, Houshyar Y. Intravenous dexamethasone versus morphine in relieving of acute migraine headache. *Pak J Biol Sci*. 2011;14:682-687.
 28. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35:65-69.
 29. Melanson SW, Morse JW, Pronchik DJ, Heller MB. Transnasal butorphanol in the emergency department management of migraine headache. *Am J Emerg Med* 1997;15:57-61.
 30. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, et al. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache* 2005;45:850-861.
 31. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004;26:1305-1318.
 32. Loder E. Post-marketing experience with an opioid nasal spray from migraine: lessons from the future. *Cephalgia* 2006;26:89-97.

5. 多巴胺拮抗劑 (anti-dopaminergics)

Prochlorperazine im [Grade B, Group I] ,

Metoclopramide im, iv [Grade B, Group II]

多巴胺拮抗劑能緩解偏頭痛，同時緩解噁心、嘔吐等伴隨症狀，其作用機轉可能與多巴胺 (dopamine) 及血清張力素 (5-HT_{2A}) 系統的拮抗作用有關¹。其中，prochlorperazine 與 metoclopramide 較常使用，相關的研究也最多。這類藥物一般是以非腸道 (parenteral) 的方式給藥，如 prochlorperazine 10mg 或 metoclopramide 10mg，均適合急診室用於急性偏頭痛發作之治療。Prochlorperazine 的止痛、止吐效果比 metoclopramide 好^{2,4}，建議優先使用。與其他藥物相較，這類藥物緩解急性頭痛的效果不輸於 sumatriptan⁵，且比 NSAIDs 好^{6,7}。美國一個在急診室進行的隨機對照試驗⁸顯示：單次肌肉注射 prochlorperazine 10mg，雖然顯著改善偏頭痛發作時的疼痛、噁心等症狀，但仍有半數以上的患者，在 1 小時後仍須接受救援治療 (rescue therapy)。若是單獨肌肉注射 metoclopramide 10mg，更高達 8 成需要再給其他藥物。因此，多巴胺拮抗劑常用來當成輔助療法，增強止痛的強度。例如：同時口服 sumatriptan 50mg 與 metoclopramide 10mg，

緩解急性偏頭痛的效果，會比單獨使用同等劑量的 sumatriptan 還好⁹。若單獨使用多巴胺拮抗劑，一般需較大量且重覆使用，緩解頭痛效果才夠理想，例如重覆 metoclopramide 靜脈注射 (20mg 重覆注射，最多四次)，2 小時後，可呈現近約 7.2 分的頭痛緩解率 (1-10 分)。國內另一項研究¹⁰ 顯示：重覆靜脈注射 prochlorperazine (每 8 小時 5-10mg)，平均 5 日，能減輕轉化型偏頭痛 (transformed migraine)(即今日所謂的慢性偏頭痛)的疼痛程度達 50% 以上。但需留意的，台灣使用的 prochlorperazine 針劑並不建議靜脈注射，僅建議肌肉注射。

多巴胺拮抗劑的不良反應¹ 以錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms) 為主，包括坐立難安 (akathisia)、僵直 (rigidity)、或肌張力不全 (dystonia)、肢體震顫 (tremor) 等不自主運動。一項於急診室進行的大型研究¹¹ 收集 229 位因噁心 / 嘔吐或頭痛而靜脈或肌肉注射 prochlorperazine 5-10mg 的患者，追蹤 2 週發現，16% 曾出現坐立難安，另有 4% 出現肌張力不全。另一項隨機對照試驗¹² 指出，同時靜脈注射 diphenhydramine 50mg，可使 prochlorperazine 導致的錐體外症候群發生率由 36% 降為 14% (p=.010)。此外嗜睡、姿勢性低血壓、心悸、口乾、視力模糊、便秘及泌乳激素升高 (可能導致無月經或分泌乳汁) 等亦為此藥物可能的不良反應¹，仍須留意。

Chlorpromazine iv, Droperidol iv [Grade B, Group IV]

其他多巴胺拮抗劑，如 chlorpromazine，也有隨機對照試驗證實有效¹³。另外，droperidol 也可以緩解急性發作：以 2.75mg 肌肉注射，2 小時的頭痛緩解率達 87%，頭痛解除率為 49%，甚至比翠普登高¹⁴。然而，上述 2 藥物的中樞神經不良反應 (嗜睡、坐立難安等) 較為嚴重，除非是重積狀態 (請參閱「偏頭痛重積狀態」一節) 且其他藥物效果不佳，不建議第一線使用 (B, IV)，但可作為其他急性治療的二線輔助用藥¹。另外，有研究發現 droperidol 會導致 QT 節段延長¹⁵，使用前需做心電圖。非典型抗精神藥物 (atypical antipsychotics) 如 olanzapine 2.5-5mg 有病例報告，也可解除偏頭痛急性疼痛¹⁶，這些都需要大規模隨機雙

盲試驗來證實療效，暫不列入推薦。

1. Siow HC, Young WB, Silberstein SD. Neuroleptics in headache. *Headache* 2005;45:358-371.
2. Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1369-1373.
3. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-546.
4. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2:597-602.
5. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64:463-468.
6. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22:191-195.
7. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, et al. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995;25:464-469.
8. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996;14:262-264.
9. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2004; 44:446-447.
10. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache* 2000;40:724-729.
11. Olsen JC, Keng JA, Clark JA. Frequency of adverse reactions to prochlorperazine in the ED. *Am J Emerg Med* 2000;18:609-611.
12. Vison DR, Drotts DL. Diphenhydramine for the

prevention of akathisia induced by prochlorperazine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2001;37:125-31.

13. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraine: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002;23:141-148.
14. Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:315-321.
15. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, et al. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005;102:1094-1100.
16. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, et al. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002;42:515-518.

6、其他非專一性急性治療藥物

類固醇 (steroids) iv [Grade C, Group III]

類固醇 (steroids) 雖無治療急性偏頭痛確切有效的報告¹，但若偏頭痛持續發作超過 24 小時以上，且上述急性治療藥物無效，或演變成爲重積狀態 (status migrainous)，可使用靜脈注射類固醇 (如 dexamethasone、hydrocortisone)，並可搭配多巴胺拮抗劑使用 (請參「偏頭痛重積狀態」一節)。

鎂離子 (magnesium) iv [Grade B, Group III]

鎂離子 (magnesium) 可與 NMDA 接受器結合，維持鈣離子的體液平衡，當血清濃度過低時，可能與偏頭痛有關。目前鎂離子治療急性偏頭痛的效果並無定論，雙盲試驗的證據如下：一前驅性研究²指出，靜脈注射鎂離子，可緩解嚴重的偏頭痛急性發作，但只有血清鎂離子過低的病人才有效。另一隨機對照試驗³顯示，1000mg 的硫酸鎂 (magnesium sulfate) 靜脈注射，可以緩解預兆型偏頭痛發作頭痛及噁心、畏光、怕吵等症狀；但對無預兆型偏頭痛，無法緩解頭痛。另一隨機對照實驗⁴，比較靜脈注射 2 克硫酸鎂 (n=36)、10mg metoclopramide (n=37) 與安慰劑

(n=40) 三組緩解偏頭痛的效果。結果顯示：給藥後 30 分鐘，3 組在 VAS 量表 (1-100mm) 的頭痛程度，都減輕了 25mm 以上，無明顯差別，且 24 小時頭痛復發率亦相近。鎂離子注射主要的不良反應爲胸口灼熱感 (heartburn)，發生率約 8%⁴。在 2019 年一項統合分析中⁵，注射鎂離子在 1 小時頭痛緩解率、縮短預兆時間及減少使用其他救援治療方面似乎有效，但證據尚未確立，可在前述藥物無效或無法使用時考慮注射鎂離子 [Grade B, Group III]。

帝拔癩 (Valproate) iv [Grade B, Group V]

抗癲癇藥 valproate 靜脈注射可能對偏頭痛的急性緩解有效^{6,8}，但需更多隨機試驗證實。一個由 106 位原發性頭痛病人 (7 成以上是陣發型或轉化型偏頭痛) 參與的臨床試驗⁶顯示：63% 的患者在 valproate 靜脈注射 (劑量 300~1200mg) 後頭痛改善，且不良反應很少，只有 2 例發生頭暈。然而另外一雙盲隨機試驗⁸研究：500mg valproate 靜脈注射緩解頭痛及噁心的效果，不及 prochlorperazine 10mg 來得好，雖然 valproate 用於預防治療效果良好，但對於急性偏頭痛的緩解，仍須更多證據支持。

Lidocaine [Grade C, Group V]

Lidocaine 鼻噴劑或靜脈注射，對於偏頭痛急性發作的療效尚無定論⁹⁻¹¹，仍有待進一步大型隨機雙盲試驗的證實。

1. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexamethasone and haloperidol: preliminary results. *Arq neuropsiquiatr* 2004;62:513-518.
2. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci* 1995;89:633-636.
3. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulfate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2002;22:345-353.

4. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. *Cephalalgia* 2004;25:199-204.
5. Miller AC, K Pfeffer B, Lawson MR, Sewell KA, King AR, Zehtabchi S. Intravenous Magnesium Sulfate to Treat Acute Headaches in the Emergency Department: A Systematic Review. *Headache*. 2019;59(10):1674-1686.
6. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache* 2004;44:65-69.
7. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005;45:42-46.
8. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headache: a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003;41:847-853.
9. Kudrow L, Kudrow DB, Sanweiss JH. Rapid and sustained relief of migraine attacks with intranasal lidocaine: preliminary findings. *Headache* 1995;35:79-82.
10. Maizels M, Scott B, Cohen W, et al. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996;276:319-321.
11. Blanda M, Rench T, Gerson LW, Weigand JV. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med* 2001;8:337-342.

四、偏頭痛非藥物急性治療

1. 神經調節 (Neuromodulation)

這是近年新興非藥物的偏頭痛治療方式，透過電流或磁場，以非侵入性方式調節中樞及周邊神經系統中與偏頭痛相關目標的神經活性。自從 2013 年首個以單脈衝經顱磁刺激 (single-pulse transcranial magnetic

stimulation, sTMS)¹ 治療偏頭痛急性發作及慢性預防的醫療器材通過美國 FDA 後，經皮三叉神經電刺激 (External trigeminal nerve stimulation, e-TNS)^{2,3}、非侵入性迷走神經刺激 (noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS)⁵ 及遠距電刺激 (remote electrical neuromodulation, REN)^{6,7} 等四種非藥物神經調節，相繼獲得美國 FDA 及歐盟 CE 核准，作為偏頭痛治療另類選擇。前三種儀器更同時獲得 FDA 通過急性及預防治療的適應症。

第一個以 sTMS 治療偏頭痛急性發作的研究顯示⁸，患者在出現前兆時於視覺皮層（枕骨）上使用 sTMS，治療後 2 小時的無頭痛率 (39%, n=82) 明顯高於假刺激組 (22%, n=82)，而且沒有發生任何嚴重不良反應。一項開放標籤研究顯示，即使使用於沒有前兆的偏頭痛中，可能也有效果¹。另一款戴在前額刺激三叉神經的 e-TNS (Cefaly®)，在急性頭痛發作時使用 e-TNS 連續 1 小時，e-TNS 組別疼痛指數較對照組顯著下降²。第三款完全遠離頭頸部，刺激位置位於手臂的 REN，則是透過一種稱為 conditioned pain modulation 的方式遠距離調節大腦神經⁹。在一項隨機雙盲對照試驗中，偏頭痛患者 (n=76) 發作後使用 REN 20 分鐘，達到疼痛減輕 50% (試驗組 64% vs 對照組 26%, p = 0.005)¹⁰。另一項多中心隨機雙盲對照試驗 (n=252) 亦顯示，在頭痛發作 1 小時內開始使用 REN，於 2 小時達到疼痛緩解的比例，優於對照組 (66.7% vs 38.8%; p < .0001)，而且此優勢延續至發作後 48 小時⁶。最後一種儀器 nVNS 則是透過刺激頸部迷走神經，在疼痛發作 20 分鐘內使用，nVNS 組 (n=120) 於 30 分鐘及 60 分鐘時頭痛解除率較對照組 (n=123) 為高⁵。

雖然以上幾種非侵入性神經調節儀器在臨床試驗中顯示安全有效，並已於歐美核准使用，但在實際臨床使用經驗上較為有限。截至 2022 年初為止，e-TNS 已獲通過台灣衛福部許可使用於預防偏頭痛，但其他儀器在台灣尚未被衛福部正式許可或正在接受審查申請中。未來建議以下患者可考慮非侵入性神經調節作為另類療法：1) 個人選擇傾向非藥物治療；2) 當藥物治療無效或產生無法忍受之副作用；3) 孕婦、哺乳婦女或計劃生育者及 4) 曾有藥物過度使用頭痛患者。

建議可以單獨使用或與合併藥物作為輔助療法³。

2. 針灸

以往針灸著重於預防偏頭痛發作，已有一些研究顯示療效¹¹⁻¹²，但對於急性發作的治療則較少著墨，目前為止只有 4 篇隨機臨床試驗發表¹³⁻¹⁶。例如，2003 年一研究 179 個病人隨機分配成 3 組，真針組 (verum acupuncture)、偽針組 (sham acupuncture)、及皮下施打 sumatriptan 6mg 組，測量 48 小時後的疼痛緩解情形，頭痛復發可以再做 1 次相同療程。結果發現皮下 sumatriptan 注射組優於真針組，真針組又優於偽針組。綜上所述，在急性治療還須更多研究來證實。

1. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*. 2018;(38):1038-1048.
2. Chou DE, Shnayderman Yurakh M, Winegarner D, et al. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;(39):3-14.
3. Hokenek NM, Erdogan MO, Hokenek UD, et al. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2021;(39):80-85.
4. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;(80):697-704.
5. Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology*. 2018;(91):e364-e373.
6. Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Headache*. 2019;(59):1240-1252.
7. Rapoport AM, Bonner JH, Lin T, et al. Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine: a comparison with usual care and acute migraine medications. *J Headache Pain*. 2019;(20):83.
8. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;(9):373-380.
9. Nir RR and Yarnitsky D. Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;(9):131-137.
10. Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology*. 2017;(88):1250-1255.
11. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011;(31):1510-1521.
12. Wang SJ and Young WB. Needling the pain and comforting the brain: acupuncture in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;(31):1507-1509.
13. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, et al. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2003;(253):181-188.
14. Li Y, Liang F, Yang X, et al. Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial. *Headache*. 2009;(49):805-816.
15. Cohen MM, Ben-Meir M, and Andrianopoulos N. Acupuncture for analgesia in the emergency department: a multicentre, randomised, equivalence and non-inferiority trial. *Med J Aust*. 2018;(208):189.
16. Wang LP, Zhang XZ, Guo J, et al. Efficacy of acupuncture for acute migraine attack: a multicenter single blinded, randomized controlled trial. *Pain Med*. 2012;(13):623-630.

五、特殊病患族群與疾病表現

1、孕婦

偏頭痛在懷孕第一期 (1st trimester) 後，發作次數一般會減少，但也有人是在懷孕期間第一次偏頭痛發作¹。懷孕期間出現首次頭痛，或是不同以往型態的頭痛，應謹慎排除導致頭痛的次發性原因，例如：中風或靜脈栓塞、腦下垂體腫瘤、子癇症 (eclampsia) 等。孕婦偏頭痛發作，應先採用非藥物性症狀療法，

如冰敷、放鬆等。以往懷孕使用藥物之安全性，均參考 FDA pregnancy category “A, B, C, D, or X” 作為指引，但值得注意的是，此等級於 2015 已停止更新，故以下 category 僅供參考。² 若需藥物治療，應節制用量。第一線建議使用乙醯氨酚 (FDA pregnancy category B) 或 NSAIDs (category C)。懷孕第三期時，應避免使用 NSAIDs (category D)，以免母體或胎兒出血，或導致動脈導管 (ductus arteriosus) 的提早關閉。

若第一線效果不佳，可輔以多巴胺拮抗劑以及輸液補充。若演變為重積狀態，靜脈注射鎂離子、類固醇或嗎啡類藥物^{1,3}，口服 codeine^{1,4} (單方或併用乙醯氨酚) 則為最後一線可替代的選擇。

Sumatriptan 及 rizatriptan 對孕婦雖非絕對禁忌 (FDA pregnancy category C)，但丹麥的研究顯示使用 sumatriptan 有可能增加早產與胎兒體重不足的危險⁵。早期由 GSK 藥廠主導的妊娠登錄 (pregnancy registry) 計畫⁶ 結果顯示，懷孕期間使用過 sumatriptan，造成新生兒缺陷 (birth defect) 的比例 (4.7%) 比一般偏頭痛婦女 (3.4%) 略高，但並未觀察到固定的缺陷型式。孕婦如使用翠普登藥物後，至少需 24 小時後才可授乳。最近一項於德國收錄了 432 名孕婦的前瞻性觀察性研究亦顯示，sumatriptan 之使用並不會增加新生兒重大缺陷、自然流產、早產或子癲前症⁷。至於麥角胺類，由於會導致子宮收縮，對孕婦而言則是絕對禁忌 (FDA pregnancy category X)。多巴胺拮抗劑方面，Prochlorperazine 列為 FDA pregnancy category C，metoclopramide 則為 category B²。

1. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin* 2004;22:727-756.
2. Tepper D. Pregnancy and lactation--migraine management. *Headache*. 2015 Apr;55(4):607-608.
3. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations: treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med* 2004;115:39-50.
4. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS drugs* 2005;19:465-481.
5. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription

for sumatriptan. *Headache* 2000;40:20-24.

6. http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex_InterimReport_2012.pdf
7. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018 May;38(6):1081-1092.

2、兒童 / 青少年

兒童的偏頭痛與成人不同，除了發作時間較短，疼痛的頂點來得較早，還常出現許多不同型式的變異，如孩童良性陣發性眩暈 (benign paroxysmal vertigo of childhood) 等。成人適用的偏頭痛藥物，不見得完全適用於兒童，除療效不同外，安全性也應慎重考量。兒童期偏頭痛的治療，宜較成人保守，並不是所有的病人都需治療^{1,2}。若需採行藥物治療，建議第一線使用 ibuprofen 或乙醯氨酚。根據一個 88 位孩童 (年齡 4-16 歲) 分成 3 組的隨機雙盲對照試驗，服藥 2 小時後的頭痛緩解率，ibuprofen (10 mg/kg)、乙醯氨酚 (15 mg/kg)、與安慰劑組分別為 56%、53% 及 36%，而 2 小時後的頭痛解除率則為 60%、39%、及 28%³。

在青少年 (12-17 歲) 方面，鼻噴 sumatriptan 及口服 rizatriptan 已確立療效^{4,6,9}，並獲 2019 美國神經學會兒童青少年準則推薦⁷，目前台灣健保署亦核准使用。麥角胺因尚無單獨用於青少年的研究不建議使用⁷。在兒童 (6-11 歲) 方面，sumatriptan 錠劑的療效與安全性尚未完全確立⁴，但鼻噴劑已證實為安全有效^{5,6}，麥角胺同樣不建議使用⁷。口服 sumatriptan 可以併用 naproxen 或 ibuprofen 以增加療效¹¹⁻¹³，但目前尚無 naproxen 單獨用於兒童的研究⁷。rizatriptan 對孩童偏頭痛，有研究支持比較安全有效¹⁴⁻¹⁵，若體重小於 40 公斤的孩童建議 rizatriptan 劑量不要超過 5mg。在一雙盲研究中¹⁴，利用疼痛 1-5 級分級 (進步 2 級為緩解)，2 小時的頭痛緩解率為 74%，大於安慰劑組 36%，2 小時頭痛解除率為 35%，亦顯著高於安慰劑組 18%。rizatriptan 口服劑型目前台灣健保署核准使用於 6-11 歲孩童身上。

1. Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology* 2004;62 (suppl 2):S2-S8.

2. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
3. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-107.
4. Major PW, Grubisa HS, Thie NM. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2003;29:425-429.
5. Hamalainen M, Jones M, Loftus J. Sumatriptan nasal spray for migraine: a review of studies in patients aged 17 years and younger. *Int J Clin Pract* 2002;56:704-709.
6. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children :A randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-887.
7. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingham L, Gloss D, Hershey AD, Licking N, Sowell M, Victorio MC, Gersz EM, Leininger E, Zanitsch H, Yonker M, Mack K. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):487-499.
8. Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headaches: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus kitorolac. *Ann Emerg Med* 2004;43:256-262.
9. Winner P. Triptans for migraine management in adolescents. *Headache* 2002; 42: 675-679.
10. Reiter PD, Nickisch JN, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache* 2005;45:899-903.
11. Sun H, Basting E, Temeck J, et al. Migraine therapeutics in adolescents. *JAMA* 2013;167:243-249.
12. Patniyot IR, Gelfand AA. Acute treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache* 2016;56:49-70.
13. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, et al. Drugs

for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD005220.

14. Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-1140.
15. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia* 2012;32:750-765.

3、老年人

老年患者的頭痛，次發型 (secondary headache) 所佔的比率高達 1/3¹，因此，在診斷偏頭痛前，要特別小心。凡無過去病史、頭痛型態或嚴重度不同以往、或合併局部神經學症狀等，均應仔細排除各種次發型頭痛的可能成因。發生於老年人的偏頭痛預兆或「老年偏頭痛相關症狀」(late-life migraine accompaniments)²，應謹慎與暫時性腦缺血 (transient ischemic attack, TIA) 鑑別診斷。

在次發性頭痛的成因當中，尤應注意與藥物相關的頭痛，如氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor, PPI)、dipyridamole、nitrates、isosorbide 等心血管疾病藥物常常引起頭痛，或頻繁使用止痛藥所造成的「藥物過度使用性頭痛」。老年人偏頭痛的治療效果，目前尚無臨床實證。

1. Edmeads J. Headaches in older people: how are they different in this age-group? *Postgrad Med* 1997; 101:91-100.
2. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980; 7:9-17.

4、偏頭痛重積狀態 (status migrainous)

嚴重偏頭痛發作超過 72 小時，稱之為「偏頭痛重積狀態」。由於重積狀態常合併「表皮異感痛」(cutaneous allodynia) 等中樞神經敏感化 (central sensitization) 現象，翠普登或麥角胺的效果不好。且嚴重的腸胃道症狀，常使患者無法口服藥物。患者需接受輸液治療，補充水分，以防止因為嘔吐無法進食

而產生的脫水和電解質不平衡現象。重積狀態的治療，一般需以靜脈注射藥物的方式，阻斷中樞敏感化才會有效。第一線治療建議靜脈注射類固醇 dexamethasone 12-20mg (或 hydrocortisone 100-250mg 緩慢注射或經靜脈滴液 10 分鐘)，8 到 12 小時後可以再重複注射¹，注射類固醇一般不超過 24 小時，療效仍需雙盲試驗證實。肌肉注射多巴胺拮抗劑 prochlorperazine 10mg 2 (可八小時重覆注射) 也可考慮。兩者配合，效果更好³。另外，droperidol 靜脈注射⁴，每半小時 2.5mg，反覆注射直到頭痛消失，最多連續注射 3 次，也有報告證實有效。Valproate 1000mg 靜脈注射 (2 至 4 小時可重覆一次) 也有報告用於重積狀態是安全的，不良反應少⁵，然而療效尚待雙盲試驗證實。

1. Edmeads J. Emergency management of headache. *Headache* 1988;28:675-679.
2. Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 1989; 24:1174-1176.
3. Saadah HA. Abortive migraine therapy in the office with dexamethasone and prochlorperazine. *Headache* 1994;34:366-370.
4. Wang SJ, Siberstein SD, Young WB. Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. *Headache* 1997;37:377-382.
5. Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache* 2000;40:755-757.

5、特殊型式偏頭痛

偏頭痛有許多變異型態，由於病人數不多，治療方面的實證不如典型偏頭痛，且大部分只有個案報告。持續性 (persistent) 或延長性偏頭痛預兆 (prolonged migraine aura)，目前報告可能有效的治療方式包括口服 acetazolamide 250mg bid-tid¹、sodium divalproex 250-500mg bid²、lamotrigine 50-100mg³ 或靜脈注射 furosemide 20 mg⁴。散在性 (sporadic) 或家族性偏癱偏頭痛 (familial hemiplegic migraine)，鈣離子阻斷劑 verapamil 可能有效^{5,6}。腦幹預兆型偏頭痛 (migraine with brainstem aura，或稱基底型偏頭痛 basilar-type migraine)，過去根據藥理作用的推測，不建議使用翠

普登，但也有報告安全且有效⁷。

1. Haan J, Sluis P, Sluis LH, Ferrari MD. Acetazolamide treatment for migraine aura status. *Neurology* 2000; 55:1588-1589.
2. Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology* 1997;48:261-262.
3. Chen WT, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Persistent migrainous visual phenomenon might be responsive to lamotrigine. *Headache* 2001;41:823-825.
4. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology* 2000;55:732-733.
5. Yu W, Horowitz SH. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil. *Neurology* 2003;60:120-121.
6. Yu W, Horowitz SH. Familial hemiplegic migraine and its abortive therapy with intravenous verapamil. *Neurology* 2001; 57:1732-1733.
7. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001; 41:981-984.

六、急性治療最佳化

1、分層治療 (Stratified Care)

偏頭痛表現多樣化，疼痛程度、伴隨症狀的嚴重度、發作時間等因人而異，即使是同一患者兩次獨立的發作，也不盡相同。「分層治療」，即是依據患者功能障礙的程度 (依偏頭痛失能評估量表 Migraine Disability Assessment Scale [MIDAS]¹ 來評估)，快速選擇治療的等級^{2,3}，例如加拿大的治療準則是依此方式而建立⁴。一般而言，輕度失能以下的偏頭痛 (very mild to mild disability；即 MIDAS grade I or II) 病人，建議優先使用口服 NSAIDs、複方止痛藥、或靜脈/肌肉注射 NSAIDs 來減緩急性發作；中至重度失能 (moderate-to-severe disability；即 MIDAS grade III or IV) 病人，建議口服或鼻噴劑翠普登，或是複方麥角胺。非類固醇抗發炎藥物對於部份患者有效，但需注意胃腸出血副作用。翠普登類與非類固醇抗發炎藥物可以同時併用，效果更佳。多巴胺拮抗劑當成輔助療

法，可增強止痛的效果。

一個 1109 人參與的跨國大型隨機試驗⁵，將分層治療 (stratified care) 與「階段治療 (step care)」加以比較。所謂分層治療，指的是輕度以下失能的發作，使用阿斯匹靈 800-1000mg，加上 metoclopramide 10mg 來治療，而中度以上失能的發作，直接使用翠普登 zolmitriptan 2.5mg 來治療。所謂階段治療，即不論偏頭痛輕重，均先採用阿斯匹靈 800-1000mg，加上 metoclopramide 10mg，若 2 小時療效不佳，後面追加 zolmitriptan 2.5mg (step care within)，另一種作法則是先採用阿斯匹靈 800-1000mg，加上 metoclopramide 10mg，如果三次發作中有兩次效果不佳，之後的發作改用 zolmitriptan 2.5mg (step care across)⁵。結果顯示：分層治療能更有效的控制頭痛，其 2 小時頭痛緩解率與失能時間 (disability time) 均顯著優於階段治療 ($p < .001$)。目前台灣、美國^{6,7}、英國⁸、德國⁹、歐洲神經學會聯盟¹⁰ 等都建議採用「分層治療」原則，加速病人急性症狀緩解。另外，英國⁸、德國⁹、丹麥¹¹ 及歐洲頭痛聯盟¹² 提出，亦可以頭痛程度作為「分層治療」依據。

1. Sawyer J, Lipton RB, Whyte J, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53:988-994.
2. Lipton RB. Disability assessment as a basis for stratified care. *Cephalgia* 1998;18(suppl 2):40-46.
3. Hung PH, Fuh JL, Wang SJ. Validity, reliability and application of the Taiwan version of the Migraine Disability Assessment Questionnaire. *J Formos Med Assoc* 2006;105:563-568.
4. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *CMAJ* 2005;156:1273-1287.
5. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine. The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA* 2000;284:2599-2605
6. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55:3-20.
7. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019;59:1-18.
8. The British Association for the Study of Headache. National headache management system for adults. 2019. www.bash.org.uk.
9. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, Heinze-Kuhn K, Jürgens T, Kropp P, Meyer B, May A, Schulte L, Solbach K, Straube A, Kamm K, Förderreuther S, Gantenbein A, Petersen J, Sandor P, Lampl C. Treatment of Migraine Attacks and Prevention of Migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2019; 3(1):3.
10. Evers S, Áfra 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.
11. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, Carlsen L, Maarbjaerg S, Lund N, Aegidius K, Thomsen LL, Bach FW, Beier D, Johansen H, Hansen JM, Kasch H, Munksgaard SB, Poulsen L, Sørensen PS, Schmidt-Hansen PT, Cvetkovic VV, Ashina M, Bendtsen L. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain*. 2021 Apr 8;22(1):22.
12. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019 May 21;20(1):57.

2、早期投藥 (Early treatment)

翠普登的使用時機，會影響療效。第一個支持早期投藥療效較佳的臨床研究是 2000 年發表的 the Spectrum Study¹。和安慰劑對照試驗發現，口服 50mg sumatriptan 來治療偏頭痛急性發作，早期服藥 (頭痛仍在輕度) 2 小時的頭痛解除率約為 50 %；若服藥時頭痛已經進入中、重度時，則治療獲益率降為 21%。

若以 4 小時頭痛緩解或解除來看，兩種服藥方式的差距更大，其治療獲益率分別為 68%、29%。

偏頭痛基礎研究的發現—「表皮異感痛」(cutaneous allodynia)²，提供了「早期投藥」的理論基礎。當出現表皮異感痛時，亦即症狀已進入腦部內了，此時翠普登藥物作用已漸失療效，因此應在頭痛發作早期(1 小時內)或尚未出現異感痛現象前，儘快服藥，避免延宕服藥效果不佳甚至頭痛更形惡化。另外需留意的是，在偏頭痛的前驅症狀期(premonitory symptoms)與預兆(aura)期提早使用翠普登類藥物，並不比頭痛發生時使用有效³⁻⁵。

1. Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000; 40:792-797.
2. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123:1703-1709.
3. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994; 44:1587-1592.
4. Dowson A. Can oral 311C90, a novel 5-HT1D agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? *Eur Neurol* 1996; 36 Suppl 2:28-31.
5. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004; 11:671-677.

3、避免過度使用急性治療

急性治療若過於頻繁，例如：每個月服用單純止痛藥十五天以上或是服用翠普登、麥角胺或是複方止痛製劑十天以上，就可能導致「藥物過度使用頭痛」¹。若每個月頭痛發作頻繁(每月偏頭痛發作超過或等於 4 天)或對於急性期治療藥物有使用禁忌者，或治療失敗者，或過度使用急性緩解藥物者，或特殊形式偏頭痛發作者，如伴隨偏癱性偏頭痛、或過長預兆期偏頭痛、或偏頭痛腦梗塞者，或偏頭痛之發作嚴重到影響到生活品質等，即可建議病人採取預防性治療措

施，以減輕偏頭痛發作的頻率與嚴重度(另見偏頭痛預防性藥物治療準則)。

1. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, Kristoffersen ES, Tassorelli C, Ryliskiene K, Petersen JA. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-1116.

七、總結

偏頭痛急性發作的藥物治療，種類繁多，各類藥物在急性治療所扮演的角色與定位並不相同。本小組依據各類藥物臨床試驗的證據等級，將推薦等級與臨床療效之共識，整理於後表。翠普登、複方麥角胺及非類固醇抗發炎藥物臨床療效較佳，並有完備、且一致性的臨床試驗證據支持，是偏頭痛急性發作之建議用藥。依據「分層治療」的原則，輕中度偏頭痛者，建議以非類固醇抗發炎藥物為第一線；中重度偏頭痛者，則以翠普登類或複方麥角胺為第一線，未來若 gepants 及 ditans 在臺灣上市，或許也有角色。若為孕婦或兒童，則以單純止痛藥乙醯氨酚為第一線。偏頭痛重積狀態者，可以優先使用類固醇緩解症狀。本版偏頭痛急性發作治療準則為台灣頭痛學會治療準則小組成員自 2017 年前版準則訂定後，整合實證醫學的最新數據並參酌美國、英國、歐洲，加拿大等國的治療準則重新修訂，希望對於提昇台灣偏頭痛的臨床醫療有所助益。

表、偏頭痛各種急性治療藥物的現行治療建議

藥物種類 (建議劑量)	在急性偏頭痛治療中的注意事項	證據強度	推薦等級
翠普登 Triptans			
Sumatriptan (50 -100mg po)	中重度失能偏頭痛，或第一線治療無效之輕中度偏頭痛	A	I
Sumatriptan (20 mg in)	合併嚴重噁心嘔吐，或需非腸道給藥途徑時。兒童患者若需使用翠普登只建議鼻噴劑	A	I
Rizatriptan (5-10 mg po)	同 sumatriptan，但療效略佳	A	I
麥角胺 Ergotamine			
Ergotamine/caffeine (1/100 mg po)	懷孕及授乳婦女、心血管、腦血管疾病、雷諾氏症與腎衰竭患者，禁止使用此藥	B	II
Dihydroergotamine (5mg po)		B	II
單純止痛藥 Simple Analgesics			
Acetaminophen (500-1000 mg po)	孕婦及兒童的首選用藥。建議於輕中度發作之偏頭痛使用。	A	I
非類固醇抗發炎藥物 NSAID			
Ibuprofen (200-400 mg po)	輕度以下失能偏頭痛的第一線治療，兒童患者的第一線治療	A	I
Naproxen (500-750 mg po)	輕度以下失能偏頭痛的第一線治療	A	I
Diclofenac (50-100 mg po)		A	I
Aspirin (900-1000 mg po)		A	IV
其他 NSAID		同上，適用於輕度以下失能偏頭痛	B
Ketorolac (30-60 mg, im), (30 mg, iv)	急診使用	B	II
Cox-2 inhibitors	需注意心血管的副作用	C	III
複方止痛製劑 FDC			
主要為 acetaminophen, aspirin, NSAIDs, caffeine 或其他成分之複方	無良好臨床試驗，僅基於專家共識及臨床經驗	C	III
鴉片類 Opioids			
Tramadol 37.5 mg /Acetaminophen 325 mg po	前述藥物無效，最後救援使用	B	IV
Tramadol (100 mg iv)	無定論	C	IV
Morphine (0.1 mg/kg iv)	無定論，不建議使用	C	V
多巴胺拮抗劑 (anti-dopaminergics)			
Prochlorperazine (5-10 mg im)	其他急性治療之輔助用藥，有止吐效果	B	I
Metoclopramide (10 mg im, iv)		B	II
Chlorpromazine (25 mg iv)	副作用大，不做為第一線用藥。重積狀態可考慮使用。	B	IV
Droperidol (2.75 mg iv)		B	IV
其他類 Others			
Steroids (iv) (dexamethasone 12-20 mg; hydrocortisone 100-250 mg)	配合多巴胺拮抗劑使用，可作為偏頭痛重積狀態的救援治療	C	III
Magnesium (1000-2000 mg iv)	無定論，可能只對特定 (血清鎂過低且屬預兆型) 的患者有效	B	III
Valproate (300-1200 mg iv)	無定論，急診使用	B	V
Lidocaine in, iv		C	V

po: by mouth; iv: intravenous; im: intramuscular; in: intranasal

附註一：**證據強度 (Strength of evidence)**

- Grade A: 已有兩個 (含) 以上設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現；
- Grade B: 已有一個 (含) 以上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: 研究證據良~優，臨床療效良~優、副作用低~中，優先推薦；
- Group II: 研究證據可~良，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: 臨床療效只有可~良，或副作用顯著，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。

附註二：**頭痛藥物臨床試驗之重要評量參數**

1. 頭痛緩解率 (headache response rate)：一般將頭痛程度分為四個等級 (0- 無痛，1- 小痛，2- 中痛，3- 大痛苦，而頭痛緩解表示頭痛從中痛到大痛 (第 2-3 級) 恢復至小或無痛 (0-1 級)。受試人員中達此治療反應的比例稱之。此一參數是過去使用最廣、最典型的治療指標。
2. 頭痛解除率 (headache free rate)：這是國際頭痛學會最強調的參數，指用藥後一段時間 (通常是一小時或兩小時) 達到完全不頭痛的比例，即頭痛從中痛到大痛 (第 2-3 級) 降至無痛 (0 級)。
3. 頭痛復發率 (headache recurrence rate)：即頭痛恢復至小到無痛的病人當中，於二十四小時之內有多少比例的病人又回復中至大痛。
4. 治療獲益率 (therapeutic gain)：新興的重要參數，近來廣被使用。由於安慰劑作用 (placebo effect) 對偏頭痛的療效有一定的影響，一般約 30% 左右，因此，要評估偏頭痛藥物的療效，其臨床試驗設計，一定要加上一組安慰劑對照組。治療獲益率即頭痛緩解率或解除率在治療組與安慰劑組之間的差別，也就是扣掉安慰劑作用後，真正導因於治療藥物所帶來的效果。
5. 24 小時持續頭痛緩解率 (24hours sustained headache response rate)：針對頭痛解除率的一些矛盾所提出來的指標。因為真正頭痛治療無效的病人，頭痛復發率反而是零。因此 Ferrari 在 1999 年提出 24 小時持續頭痛緩解率跟解除率的觀念。