

# 2022 Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine

Jr-Wei Wu, Chun-Pai Yang,  
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. The subcommittee assessed the results of recently published trials, meta-analyses, and guidelines. After expert panel discussions, the subcommittee reached a consensus on the preventive treatment of migraine in Taiwan, which includes recommendation levels, the strength of evidence, and essential prescription information (i.e., dosage and adverse effects). The recent introduction of CGRP monoclonal antibodies has had a substantial effect on migraine treatment. Thus, the subcommittee updated the previous version of the treatment guideline published in 2017.

Preventive medications for migraines can be divided into the following categories:  $\beta$ -blockers, anticonvulsants, calcium channel blockers, antidepressants, onabotulinumtoxinA, anti-CGRP monoclonal antibodies, and complementary and alternative medicine. For episodic migraine prevention, propranolol, flunarizine, and topiramate are recommended as the first-line medications. Second-line medications for episodic migraine prevention include valproic acid, amitriptyline, and anti-CGRP monoclonal antibodies. Other treatment options could be used as third-line treatments. For chronic migraine prevention, topiramate, flunarizine, onabotulinumtoxinA, and anti-CGRP monoclonal antibodies are recommended as first-line therapies. Preventive medications for episodic migraine can also be used as second-line treatments for chronic migraine. For menstrual migraines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and triptans can be used for short-term prophylaxis.

Indications for starting preventive treatment include a headache frequency of  $\geq 4$  days per month, profound disabilities, failure of or contraindication to acute therapies, a complicated migraine with debilitating (e.g., hemiplegic) auras, and migrainous brain infarction. The general principle for oral preventives is to “start low and go slow” while monitoring for adverse events and comorbid conditions. Physicians could consider gradually tapering the medications in patients with sustained improvement over 3 to 6 months in episodic migraine and 6 to 12 months in chronic migraine. Education about not overusing acute medications is also essential for all patients with migraine.

**Key words:** migraine, preventive treatment, evidence-based medicine, guidelines, CGRP monoclonal antibodies, onabotulinumtoxinA, 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

\*\* Jr-Wei Wu and Chun-Pai Yang contributed equally to this work.

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](mailto:headache.tw@gmail.com)

# 2022 台灣偏頭痛預防性治療準則

吳致緯、楊鈞百 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之偏頭痛預防性治療藥物，以實證醫學方式，評估新發表之藥物試驗研究、統合分析、並參考各國新發表之治療準則，經由小組會議討論辯證，對藥物使用於偏頭痛預防性治療之證據強度、推薦等級、以及使用注意事項（包括劑量與不良反應）提出共識。並且因應 CGRP 單株抗體問世後對於偏頭痛治療之改變，更新之前於 2017 年出版之準則。

台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、肉毒桿菌素、CGRP 之單株抗體治療、以及輔助與替代療法。在陣發性偏頭痛，propranolol、flunarizine 與 topiramate 建議做第一線治療；valproic acid、amitriptyline、CGRP 之單株抗體治療建議為第二線治療；其他類治療選擇建議於上述藥物無效後時使用，作為第三線治療。慢性偏頭痛建議 topiramate、flunarizine、肉毒桿菌素注射和 CGRP 之單株抗體治療。其它預防陣發性偏頭痛的建議用藥可作為第二線治療。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作為短期預防性治療。

須考慮開始使用預防用藥之情形有：偏頭痛患者頭痛發作頻率大於或等於每月 4 天、偏頭痛造成嚴重之失能、急性治療藥物治療失敗或使用禁忌者、特殊形式偏頭痛發作及造成嚴重不適之預兆（如半邊偏癱偏頭痛）、或偏頭痛腦梗塞等。口服預防用藥必須由小劑量開始逐漸增至有效劑量，並且建議考量副作用與共病症。陣發性偏頭痛患者在預防性治療 3 至 6 個月、慢性偏頭痛患者在預防性治療 6 至 12 個月後，醫師可評估是否須逐步停止預防性治療。此外，應同時衛教患者避免過度使用急性治療藥物。

**關鍵詞：**偏頭痛、預防性治療、實證醫學、治療準則、CGRP 單株抗體、肉毒桿菌素、神經調節

*Acta Neurol Taiwan 2022;31:164-202*

## 一、前言

根據 2016 與 2019 年的全球疾病負擔 (Global

Burden of Disease, GBD) 研究，在各種神經系統疾病造成的疾病負擔與失能中，偏頭痛佔第二位。此外，偏頭痛也是世界上第六常見之疾病。更重要的是，偏

\* 台灣頭痛學會治療準則小組：（依中文姓氏排名）  
王署君、王嚴鋒、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](mailto:headache.tw@gmail.com)

頭痛之疾病負擔主要影響 15 到 49 歲的青壯年、特別是年輕女性，因此造成了可觀的社會經濟影響。因此，世界各國也越來越重視偏頭痛之治療與預防<sup>(1-4)</sup>。在台灣，根據大台北地區 15 歲以上社區民眾頭痛盛行率調查，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>(5)</sup>，且美國之研究發現，有 38% 的偏頭痛患者需要接受預防性治療，然而實際上僅有 3-13% 接受預防性治療<sup>(6)</sup>。為此，台灣頭痛學會自 2007 年起，參照美國治療指引，開始制定偏頭痛治療準則供臨床醫師使用，希望能提升偏頭痛患者生活品質<sup>(7-8)</sup>。2017 年，因各項實證證據改變，台灣頭痛學會參照當時美國 (American Academy of Neurology, AAN)、歐洲 (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 與加拿大 (Canadian Headache Society) 最新頭痛治療指引<sup>(9-11)</sup>，修訂偏頭痛預防性治療指引<sup>(12)</sup>。自 2018 年開始，CGRP 單株抗體問世，提供偏頭痛治療更多新選擇<sup>(13)</sup>；以及逐漸增加的非藥物治療選項，也需要新的指引供臨床醫師參考<sup>(14-15)</sup>。此外，精準醫療的興起，讓臨床醫師可以根據患者各種臨床資訊，提供更個人化的治療計畫。

因此，台灣頭痛學會參考各國之治療指引，包括 2019 年美國頭痛學會 (American Headache Society, AHS) 針對新療法之共識<sup>(14)</sup>、2012 年美國神經學會 (American Academy of Neurology, AAN) 之治療指引<sup>(15)</sup> 及 2019 年歐洲頭痛聯盟 (European Headache Federation, EHF) 針對新療法之指引<sup>(16)</sup>。另外亦參酌 2021 年法國頭痛學會 (French Headache Society) 與 2019 與 2020 年德國神經學會及頭痛學會 (Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society) 之新版治療指引<sup>(17-21)</sup>，考慮我國用藥習慣，加入近年來偏頭痛治療之最新研究結果，更新本學會之前於 2017 年出版之準則，爰訂定此 2022 年新版之偏頭痛預防性治療指引。以實證醫學方式逐一介紹台灣目前陣發性偏頭痛與慢性偏頭痛之藥物與非藥物預防性治療，提供臨床醫師參考。證據強度分類，分為 [ A ] ~ [ C ] 不同等級；推薦等級則分為 [ I ] ~ [ V ] (見附註)。

\* 免責聲明：下列治療指引乃根據目前實證，參酌各國治療指引與本學會專家意見所制定，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，應依台灣衛生主管機關與健保署之最新規定為準。除本指引定義之特殊族群外，餘皆以成人為適用對象。

1. Ashina, M. Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383:1866-1876.
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18:459-480.
3. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17:954-976.
4. Steiner, T.J., Stovner, L.J., Jensen, R. et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21:137.
5. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000; 20:566-572.
6. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343-349.
7. 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.
8. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2008; 17:132-148.
9. 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.
10. 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.
11. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(Suppl 2):S1-S59.
  12. Huang TC, Lai TH, Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. Medical Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan*. 2017; 26(1):33-53.
  13. Charles, A. & Pozo-Rosich, P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet* 2019; 394:1765-1774.
  14. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in *Headache*. 2019; 59(4):650-651]. *Headache* 2019; 59(1):1-18.
  15. 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(6):930-945.
  16. Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M. et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20:6.
  17. Demarquay G, Moisset X, Lantéri-Minet M, et al. Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: Diagnosis and assessment. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177(7):725-733.
  18. Ducros A, de Gaalon S, Roos C, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177(7):734-752.
  19. Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177(7):753-759.
  20. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract*. 2020; 2:11. Published 2020 Apr 13.
  21. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. 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; 3:2514183X18823377

## 二、偏頭痛之預防性治療綜論

預防性療法對於偏頭痛患者有益。美國研究指示預防性療法可降低 50% 以上頭痛發生率，提升患者生活品質，減少生活功能受限<sup>(1)</sup>；並可減少 82% 因偏頭痛發作進出急診室之頻次、降低 51% 診所就診次數、減少 75% 電腦斷層及 88% 磁共振影使用次數，節省費用約為每人每月 48-138 美元<sup>(2-3)</sup>。預防性藥物的目標在於降低急性發作次數及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>。治療原則需依個案情形或共病症 (comorbidities) 選擇適當藥物，減少患者頭痛發作次數，增加耐受性，發揮藥物最佳療效<sup>(2-3,5)</sup>。以下本指引將簡述偏頭痛預防性治療之一般原則。

### 1、何時應當開始使用偏頭痛預防性治療？

針對何時應當開始使用預防性治療，各國之治療指引不盡相同，多半依照經驗法則或專家意見制定之。根據目前台灣頭痛學會治療共識，當病人有以下情形 (任何一項) 時需評估開始使用預防藥物：

- i. 偏頭痛患者頭痛發作頻率大於或等於每月 4 天<sup>(6)</sup>。
- ii. 偏頭痛明顯影響患者的生活品質或日常活動。即使在適當使用急性用藥且已排除誘發因素或改善生活型態後，仍造成顯著影響時。
- iii. 急性治療藥物治療失敗、使用禁忌或使用過量者。
- iv. 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。

## 2、偏頭痛預防性治療之一般使用原則

偏頭痛預防藥物之使用，需考量患者之偏頭痛共病症，選擇對共病症有所幫助或至少不造成共病症惡化之治療選項<sup>(7)</sup>。口服藥宜從低劑量開始，逐步往上調高劑量，CGRP 單株抗體藥物則須按照標準施打之劑量給予治療。在治療當中，建議使用頭痛日記等工具紀錄頭痛頻率 (每月頭痛日數)，作為療效指標。在治療 2-3 個月後，建議以「每月頭痛減少日數」或「每月減少 50% 以上頭痛日數」作為療效指標，評估治療效果<sup>(7)</sup>。此外，對於使用單一預防藥物療效不理想之患者，可考慮合併使用一種以上預防藥物或合併藥物和非藥物治療策略<sup>(8-11)</sup>。

## 3、何時應該和患者討論結束偏頭痛預防性治療？

針對預防性治療何時需要停止，一個在歐洲針對口服預防藥物的大型研究 PROMPT 發現<sup>(12)</sup>，偏頭痛預防藥物使用 6 個月後停藥，停藥後頭痛頻率雖可能增加，但其頻率不會回到開始治療前。因此，一般而言口服預防用藥約使用 6 個月，必要時可延長。

美國頭痛學會 (AHS) 曾於 2019 年發表針對偏頭痛新療法之共識聲明，建議當患者不符合預防性治療的用藥標準時，可以考慮逐步降低或停止預防性治療<sup>(13)</sup>。德國於 2019 年針對偏頭痛預防用藥治療指引建議，當患者目前預防性治療有效的情況下，在用藥 6 至 9 個月後，可評估是否需持續預防性治療<sup>(7)</sup>。而歐洲 (EHF) 在 2019 年針對 CGRP 單株抗體在偏頭痛預防的新治療指引，則建議 CGRP 單株抗體治療 6 至 12 個月後，應評估是否停藥<sup>(14)</sup>。

綜合目前相關研究證據與專家意見，本指引建議，陣發性偏頭痛患者在開始預防性治療 3 至 6 個月、慢性偏頭痛患者在開始預防性治療 6 至 12 個月後，醫師可評估是否需持續進行預防性治療或逐步停止。

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. *Cephalalgia* 2006; 26:691-696.

2. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache* 2003; 43:171-178.
3. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002; 137:40-49.
4. Adelman LC, Adelman JU, Freeman MC, et al. Pharmacoeconomics: the cost of prophylactic migraine treatments. *Headache* 2004; 44:1043-1055.
5. 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.
6. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5):343-349.
7. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(8):501-514.
8. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract* 2020; 2:11. Published 2020 Apr 13.
9. Pascual J, Leira R and Lainez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23(10):961-962.
10. Keskinbora K and Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(10):979-984.
11. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014; 15:47.
12. 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.

13. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in *Headache*. 2019; 59(4):650-651]. *Headache* 2019; 59(1):1-18.
14. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20:6.

### 三、陣發性偏頭痛之預防性治療

藥物試驗中，偏頭痛預防性藥物治療有效的常見定義包括：每月偏頭痛發作日數相較對照組減少，或是每月偏頭痛發作日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 (β-blockers)

許多雙盲隨機的藥物試驗證明 β-blockers 對於偏頭痛的預防效果良好<sup>(1-2)</sup>，因此常被建議作為第一線優先預防用藥。根據最新發表的統合分析，無選擇性的乙型阻斷劑 propranolol (40-160mg/day) 在陣發性偏頭痛患者，有 1.4 倍的機會相較於安慰劑緩解 50% 以上偏頭痛發作頻率<sup>(3)</sup>。扣除安慰劑組，因不良反應退出藥物試驗的比例為 0-10%<sup>(4)</sup>。選擇性 β<sub>1</sub> 的乙型阻斷劑 metoprolol (50-200mg/day) 亦有同樣證據強度 A 列為優先推薦使用<sup>(4-5)</sup>。其餘乙型阻斷劑，atenolol (50-100mg/day) 在美國 (AAN) 之治療指引列為 B，歐洲 EFNS 和加拿大之治療指引認為證據不夠強而無列等建議，本指引將證據與推薦等級列為 [ Grade B，Group II ]。Bisoprolol 則反之，歐洲 (EFNS) 治療指引列為 B 而美國 (AAN) 治療指引列為 U，本指引則將證據與推薦等級列為 [ Grade C，Group II ]<sup>(6)</sup>。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。可在使用 2-3 個月後才能評估療效，若確定無效可考慮停藥，但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>。對於患者本身的共病症，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、心搏緩慢、低血壓、運動不能、憂鬱、睡眠障礙、幻覺以及性功能障礙等<sup>(2,7-8)</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. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(3):e0212785.
4. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain* 2021; 22(1):128.
5. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2: CD003225.
6. Danesh A, Gottschalk PCH. Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21(4):20.
7. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician* 2006; 73:72-78.
8. 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.

#### 2、抗癲癇藥物 (Antiepileptic drugs, AEDs)

##### A、Topiramate

(直接釋放 [immediate-release] 以及持續釋放 [extended-release] 劑型)

Topiramate 為美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 在 2004 年核可的預防偏頭痛藥物。50mg/day 可減少 36-39% 頭痛發生率，100mg/day 減少 49-53%，200mg/day 減少 47-52%<sup>(1-2)</sup>，巨集分析顯示，相較於安慰劑，使用 topiramate 50mg 後，偏頭痛發作頻率減少 50% 以上之勝算比 (Odds ratio) 為 2.03；100mg 為 3.27；200mg 為 2.44<sup>(3)</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>(4)</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>(5)</sup>。另有一些研究比較 topiramate 50mg 與 valproate 400mg，其效果相當<sup>(6)</sup>，Dodick et al. 比較 topiramate 100mg 和 amitriptyline 100mg (或最高可忍受劑量)，效果也是相當<sup>(7)</sup>。Topiramate 另有關於停止藥物治療後其療效持續性之研究，在歐洲進行的大型研究 PROMPT 發現，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，但停藥後半年間，頭痛頻率雖可能增加，但不會回到開始治療前之情況<sup>(8)</sup>。

Topiramate 可能會有的不良反應包括感覺異常 (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，這類不良反性在高劑量時較容易發生<sup>(1,2,5,9-12)</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。美國 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。但也有研究指出，使用 topiramate 有感覺異常此一不良反應之患者，偏頭痛預防有效的機會較高。<sup>(13)</sup>。2021 年歐洲神經學會 (European Academy of Neurology, EAN) 與 EHF (European Headache Federation, EHF) 發表之診斷與治療共識，topiramate 建議作為偏頭痛預防的首選藥物之一<sup>(14)</sup>。綜合以上證據，本指引將 topiramate 之

證據與推薦等級列為 [Grade A, Group I]，建議劑量為 50-200mg，須於睡前由小劑量開始逐步增加。香港的研究發現東亞族群所需的 topiramate 預防偏頭痛劑量較西方人低<sup>(15)</sup>，因此臨床醫師可綜合考慮療效與副作用，使用較小劑量作為頭痛預防用藥。

Topiramate 持續性釋放劑型 (extended-release topiramate, Trokendi XR®) 是目前新的治療選項，在健康受試者生體可利用率臨床試驗 BA/BE Study 中，一天服用兩次 topiramate 直接釋放劑型 100mg 對比每天使用一次續性釋放劑型 200mg 呈現藥物相等性，從藥物動力學之角度預期兩者效果相當，但續性釋放劑型血中藥物濃度波動範圍明顯較直接釋放劑型少，可降低劑量相關副作用之風險及波谷濃度降低可能的症狀突發發作<sup>(16)</sup>。一個回溯性研究發現患者使用持續性釋放劑型，發生認知或麻木副作用之機會較直接釋放劑型顯著降低<sup>(17)</sup>。安全性的改善或可提高目標耐受劑量及服藥遵從性，臨床醫師可綜合考量偏頭痛患者對於 topiramate 之副作用耐受程度，評估使用持續性釋放劑型。

### B、Valproate/divalproex

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>(18-22)</sup>。Divalproex sodium 為第一個經美國 FDA 核准用於偏頭痛預防的抗癲癇藥物<sup>(21)</sup>。統合分析三個雙盲研究<sup>(23-25)</sup>，顯示 divalproex 使用四週以上，緩解 50% 以上偏頭痛發作頻率之勝算比相較於安慰劑為 2.743。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>(26-27)</sup>。因此本指引 valproate/divalproex 證據與推薦等級列為 [Grade A, Group I]。有效劑量可從 300-1500mg/day，使用上宜從低劑量開始<sup>(28)</sup>，其預防偏頭痛效果與 propranolol 相當<sup>(29)</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 Laxymig、Divaprodium、Divodium、Apo-Divalproex、Dinsia、Convulex) 相較於癲癇一般有效劑量為 30mg/kg/day，valproic acid 用於預防偏頭痛低劑量即可能有效。

Valproate/divalproex 之不良反應包括體重增加、

掉髮、顫抖、懷孕期畸胎、肝功能異常等。美國 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>(30)</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特別注意。

### C、其它抗癲癇藥物

在其它抗癲癇藥物方面，目前的雙盲隨機對照試驗並無法證明 lamotrigine 能夠有效預防偏頭痛<sup>(31-32)</sup>。然而，三個小型的非隨機試驗發現，lamotrigine 可以有效減少預兆偏頭痛之預兆發生頻率<sup>(33-35)</sup>。至於 lamotrigine 是否能夠有效減少預兆偏頭痛之頭痛發生頻率，由於現有的雙盲隨機對照研究，其中預兆偏頭痛之樣本較少，在證據不足之情形下，無法驟下定論<sup>(36)</sup>。然而，lamotrigine 可能有皮膚紅疹等副作用，且有極少數的使用者會發生史蒂芬 - 強生症候群 (Stevens Johnson syndrome)。另外，由於致畸胎之風險，不建議懷孕婦女使用。綜合以上研究結果，本指引將 lamotrigine 在偏頭痛預兆之預防證據與推薦等級列為 [ Grade C，Group III ]。

Gabapentin 前曾被認為有效，然而經過 2013 年 Cochrane 及 2015 年的另篇文獻回顧較新之研究證據後，均認為效果不明確<sup>(37-38)</sup>。AAN 修正準則後調降其證據等級為 U，缺乏足夠實證證據。因此在台灣的治療指引中，gabapentin 也改列為不推薦於偏頭痛的預防 [ Grade B 不推薦，Group V ]。至於其他目前有的抗癲癇藥物，包括 carbamazepine<sup>(39)</sup>、clonazepam<sup>(40)</sup>、levetiracetam<sup>(41)</sup>、oxcarbazepine<sup>(42)</sup>、vigabatrin<sup>(43)</sup> 等，均無足夠實證證明其為有效<sup>(38)</sup>。

- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:490-495.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965-973. Banks JW. Preventive therapies for migraine headache. *P T* 2004; 29:784-791.
- 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.
- Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD010610.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Silberstein SD. Control of topiramate-induced paresthesias with supplemental potassium. *Headache* 2002; 42:85.
- Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationship to dosing. *Epilepsia* 1996;37 (Suppl 21):S18-S22
- 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.
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis



- and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(8):501-514.
15. 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.
  16. Johnson J, Brittain S, Stocks J. Steady-state bioequivalence of extended-release, once-daily Trokendi XR (SPN-538) to immediate-release topiramate (TPM-IR, Topamax). *Epilepsy Curr* 2014; 14(1 Suppl):205.
  17. O'Neal W, Hur EE, Liranso T, Patel B. Real-world assessment of treatment with extended-release topiramate (Trokendi XR®) and comparison with previous immediate-release topiramate treatment. *J Comp Eff Res* 2018; 7(11):1095-1105.
  18. Banks JW. Preventive therapies for migraine headache. *PT* 2004; 29:784-791.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD003226.
  22. Silberstein SD. Migraine: preventive treatment. *Cephalgia* 2002; 22:491-512.
  23. Mathew N, Saper J, Silberstein S, Rankin L, Markley H. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52:281-286.
  24. Klapper J and the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: A dose controlled study. *Cephalgia* 1997; 17:103-108.
  25. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58:1652-1659.
  26. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double blind study versus placebo. *Cephalgia* 1992; 12:81-84.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997; 54:1141-1145.
  30. 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.
  31. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalgia* 1997; 17:109-112.
  32. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007; 47:402-412.
  33. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. *Cephalgia* 1999; 19:58-63.
  34. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: An open pilot study. *Cephalgia* 1999; 19:64-66.
  35. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1730-1732.
  36. Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the Prevention of Migraine With Aura: A Narrative Review. *Headache* 2019; 59(8):1187-1197.
  37. 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.
  38. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review.

Cephalalgia 2015; 35:51-62

39. Rompel H, Bauermeister PW. Aetiology of migraine and prevention with carbamazepine (Tegretol): results of a double-blind, cross-over study. *S Afr Med J* 1970; 44:75-80.
40. Stensrud P and Sjaastad O. Clonazepam in migraine prophylaxis. *Headache* 1979; 19:333-334.
41. de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:2297-2304.
42. Silberstein S, Saper J, Berenson F, et al. Oxcarbazepine in migraine headache: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008; 70:548-555.
43. Ghose K, Niven BE and Berry D. A double-blind cross-over comparison of the effects of vigabatrin with placebo in the prevention of migraine headache. *J Headache Pain* 2002; 3:79-85.

### 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 5-10mg 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>，證據與推薦等級為 [Grade A, Group I]，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/day，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，美國和加拿大的治療指引都將其推薦等級降級<sup>(8-9)</sup>，因此本指引證據與推薦等級列為 [Grade C, Group 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 nicardipine 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 160mg 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 E1, 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 (tricyclic antidepressants, TCAs)、選擇性血清素再回收抑制劑

(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、選擇性血清素和正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 等皆曾被探討作為偏頭痛預防性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，但顯然並非是潛在憂鬱症改善之附加效果，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 (25-75mg) 具有實證療效<sup>(4)</sup>，以前被列為優先治療用藥，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>。本指引將 amitriptyline 證據與推薦等級定為 [Grade B, Group I]。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>，本指引將其證據與推薦等級為 [Grade C, Group III]。

SNRIs 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>，本指引將其證據與推薦等級列為 [Grade B, Group II]，建議劑量為每天 75-150mg，可能之副作用包括噁心、想吐、嗜睡等。此外，由於 SNRIs 可能造成心搏加速和血壓上升，因此心臟衰竭、近期有心肌梗塞或是甲狀腺亢進患者需小心使用。

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，視個別患者而定，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>。預防性治療用藥，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; 16:968-981.
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 EI, 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、肉毒桿菌素 (Botulinum toxin)

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，原用

於治療病態性的肌肉過度活動或美容之目的<sup>(1-2)</sup>。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<sup>(3)</sup>。在慢性偏頭痛之預防性治療則有較明確的實證證據<sup>(4)</sup>。關於肉毒桿菌素於慢性偏頭痛治療之臨床證據，請見本指引第四章慢性偏頭痛專論。

1. Lagueny A, Burbaud P. Mécanisme d'action, indication et résultats des traitements par la toxine botulinique [Mechanism of action, clinical indication and results of treatment of botulinum toxin]. *Neurophysiol Clin* 1996; 26(4):216-226.
2. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44:167-193.
3. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD011616.
4. Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F. 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.

## 6、CGRP 單株抗體治療 (Anti-CGRP monoclonal antibodies, CGRPmAbs)

CGRP 單株抗體相關治療在 2018 年在美國問世後，提供患者更新的偏頭痛預防性治療選擇。目前在美國 FDA 共許可四種針對偏頭痛之單株抗體藥物。其中，三種是針對 CGRP 之單株抗體、一種是針對 CGRP 受體之單株抗體。有心肌梗塞病史、缺血性腦中風病史、偏癱偏頭痛與腦幹預兆偏頭痛之患者，較不建議使用 CGRP 單株抗體治療偏頭痛<sup>(1)</sup>。

CGRP 單株抗體治療之藥物試驗，多半將陣發性與慢性偏頭痛族群分開探討，因此關於此類藥物慢性偏頭痛治療上的角色，將在後續「慢性偏頭痛」專門章節介紹。此外，由於此類藥物發展時間較短，因此隨著更多雙盲測試陸續發表後，其證據等級可能改變。目前健保並沒有給付 CGRP 單株抗體於陣發性偏頭

痛。各種單株抗體藥物在陣發性偏頭痛之治療效果與推薦等級介紹如下：

### A、Galcanezumab

Galcanezumab 是一種針對 CGRP 的人類化單株抗體 (humanized mAb)，使用特殊設計針具經皮下注射給藥，首次皮下注射 240mg，其後每月皮下注射 120mg。在陣發性偏頭痛部分，兩個高品質之雙盲藥物試驗 EVOLVE-1 與 EVOLVE-2 發現<sup>(2-3)</sup>，galcanezumab 120mg 在治療一個月後，每月頭痛減少天數即顯著高於對照組。治療 24 週後，EVOLVE-1 與 EVOLVE-2 治療組的每月偏頭痛天數較安慰劑組明顯減少，且有較高的機會達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標，最常見的副作用為施打針劑處短暫的疼痛，其餘頭暈、便秘等副作用發生機會皆小於 2%。針對困難治療的族群，雙盲隨機試驗 CONQUER<sup>(4)</sup> 收集了過去使用 2 到 4 種預防用藥失敗 (或是有副作用) 的陣發與慢性偏頭痛患者，每月接受一次皮下 galcanezumab 120mg 注射 (起始劑量為 240mg) 三個月，在試驗期間，治療組的每月偏頭痛天數較安慰劑組明顯減少，且其頭痛預防效果無論在陣發性或是慢性偏頭痛的受試者中都有效。

根據現行之證據，將 galcanezumab 用於預防陣發性偏頭痛之證據與推薦等級為 [Grade A, Group I]。

### B、Fremanezumab

Fremanezumab 是一種針對 CGRP 的人類化單株抗體，使用經傳統手動按壓之預填充式針筒皮下注射給藥，施打頻率與劑量有兩種供患者選擇，可以每月施打一次 225mg，或是每三個月施打一次 675mg。在陣發性偏頭痛部分，目前共有兩個雙盲藥物試驗，其中 HALO EM 研究發現<sup>(5)</sup>，fremanezumab 治療 12 週後，無論每月注射 225mg 或是每三個月注射 675mg，都能較安慰劑顯著減少每月偏頭痛天數、且有較高的機會達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標。另外一個在日韓兩國進行之雙盲藥物試驗<sup>(6)</sup>，也同樣在亞洲族群證明有效。最常見的副作用為施打針劑處之疼痛與皮膚紅疹反應。

針對困難治療的族群，雙盲隨機對照試驗 FOCUS

收集了過去使用 2 到 4 種預防用藥失敗 ( 或是有副作用 ) 的陣發性與慢性偏頭痛患者，發現 fremanezumab 治療 12 週後，無論每月注射 225mg 或是每三個月注射 675mg，都能較安慰劑顯著減少每月偏頭痛天數<sup>(7)</sup>。根據現有之證據，fremanezumab 於本指引證據與推薦等級列為 [ Grade A，Group I ]。

### C、Erenumab

Erenumab 是一種針對 CGRP 受體的完全人類單株抗體，使用特殊設計針具經皮下注射給藥，施打頻率與劑量有兩種供患者選擇，可以每月施打一次 70mg 或 140mg。

在陣發性偏頭痛部分，目前共有三個雙盲藥物試驗，STRIVE、ARISE 研究發現、與另外一個在亞洲、中東、拉美等地進行的雙盲藥物試驗 EMPOwER study 都發現<sup>(8-10)</sup>，erenumab 治療 12 或 24 週後，能顯著減少每月偏頭痛天數、且有較高的機會達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標。Erenumab 常見副作用為上呼吸道症狀、鼻咽炎、施打處疼痛、疲累、便秘等。針對困難治療的族群，雙盲隨機對照試驗 LIBERTY 收集了過去使用 2 到 4 種預防用藥失敗 ( 或是有副作用 ) 的陣發性偏頭痛患者，發現 erenumab 治療 12 週後，每月注射 erenumab 140mg 之患者與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數、且有較高的機會達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標<sup>(11)</sup>。與 galcanezumab 以及 fremanezumab 不同之處在於，erenumab 在困難治療偏頭痛患者之藥物試驗 LIBERTY，僅納入陣發性偏頭痛患者，不包括慢性偏頭痛患者，因此針對困難治療慢性偏頭痛患者之證據不足。

根據現有之證據，erenumab 於本指引證據與推薦等級列為 [ Grade A，Group I ]。

### D、Eptinezumab

Eptinezumab 是一種針對 CGRP 的人類化單株抗體，每三個月靜脈注射一次 100mg，另有每三個月靜脈注射一次 300mg 之選項。

在陣發性偏頭痛部分，2014 年發表之探索性雙盲藥物試驗，發現靜脈注射 eptinezumab 1000mg 一次 12 週後，能顯著減少每月頭痛天數，然而此研究為之劑

量與後續標準治療劑量不同<sup>(12)</sup>。在陣發性頭痛部分，目前有一個高水準之雙盲藥物試驗 PROMISE-1<sup>(13)</sup>，發現每三個月接受 eptinezumab 100mg 或 300mg 的患者，皆能顯著減少每月偏頭痛天數且有較高的機會達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標。Eptinezumab 最常見的副作用為上呼吸道症狀與鼻咽炎，但是和安慰劑組相比沒有差異。值得一提的是，eptinezumab 亦有在偏頭痛急性發作之患者進行雙盲隨機試驗，發現在急性發作時給予 eptinezumab 100mg，與安慰劑組相比，可以縮短偏頭痛發作時間<sup>(14)</sup>。

根據現有之證據，eptinezumab 於本指引證據與推薦等級列為 [ Grade B，Group I ]。

1. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(8):501-514.
2. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9):1080-1088.
3. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38(8):1442-1454.
4. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(10):814-825.
5. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1999-2008.
6. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, Ishida M, Nagano K, Iba K, Kondo H, Koga N. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: multicenter, randomized,

double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 2021; 61(7):1102-1111.

7. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10203):1030-1040.
8. Goadsby PJ, Uwe R, Hallstrom Y, Gregor B, Bonner JH, Zhang F et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22):2123-2132.
9. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-minet M, Osipova V et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38:1026-1037
10. Wang S-J, Roxas AA, Saravia B, Kim B-K, Chowdhury D, Riachi N et al. Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. *Cephalalgia* 2021; 25:033310242110241.
11. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392(10161):2280-2287.
12. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(11):1100-1107.
13. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020; 40(3):241-254.
14. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al. Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(23):2348-2356.

## 7、ARB、ACEI、statins 與其它藥物治療

麥角胺類 (ergot alkaloids)，如 ergotamine、dihydroergotamine 及合併 caffeine、butalbital 等藥物之複方製劑，因副作用大、可能造成血管收縮，易產生藥物過度使用頭痛<sup>(1)</sup>，且無實證支持用於預防偏頭痛<sup>(2)</sup>，故不建議使用於預防性治療。

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>(3)</sup>，歐洲 EFNS 治療指引未列入推薦等級，美國 AAN 治療指引則列為 Level C，其不良反應包括昏睡、疲倦、體重增加等<sup>(4)</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 (ARB，如 candesartan) 及血管張力轉換酶抑制劑 (ACEI，如 lisinopril) 兩種藥物。在 candesartan 方面，2003 年一個在陣發性偏頭痛之小型雙盲隨機試驗發現，每日使用 candesartan 16mg 之患者，在 12 週後每月頭痛日數、失能程度與頭痛發作時間皆少於對照組，然而需注意的是，此研究納入之陣發性偏頭痛其頻率只有每月 2-6 日<sup>(5)</sup>。其後亦有研究比較 candesartan 16mg、propranolol 160mg 以及對照組在偏頭痛患者 (陣發性與慢性偏頭痛) 之療效，該研究發現，candesartan 與 propranolol 在頭痛頻率之改善方面皆優於對照組，且 candesartan 與 propranolol 兩者之療效並無顯著差異。Candesartan 在美國 2012 年與歐洲 2009 年之指引列為 Level C，德國於 2019 年之治療指引也認為證據較為不足。綜合以上，本指引將證據與推薦等級列為 [ Grade C，Group III ]<sup>(6)</sup>。

此外，lisinopril<sup>(7)</sup> 在 2021 年亦有小規模的研究認為有預防偏頭痛的效果，然而其效果有限，且研究設計與當代較為不同，lisinopril 於美國 2012 和歐洲 2009 年之推薦等級均為 C，近年亦無新的治療證據，本指引證據與推薦等級列為 [ Grade C，Group III ]。Alpha-2 催動劑 (agonist) 如 clonidine，在預防偏頭痛的證據有限<sup>(8)</sup>，但於美國 AAN 治療指引仍列為 C。臨床上若偏頭痛患者合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，或可考慮替代性使用 [ Grade C，Group IV ]。

近期亦有研究探討降血脂藥物在偏頭痛治療之角

色。2015 年發表之大型觀察性研究，發現體內 vitamin D 濃度較高之 statin 使用者，發生嚴重頭痛或偏頭痛之機會較低，其可能原因是兩者併用可能有抗發炎和改善血管內皮功能異常之效果<sup>(9)</sup>。其後於陣發性偏頭痛患者發表隨機雙盲對照試驗<sup>(10)</sup>，發現每天兩次 simvastatin 20mg tablets 加上 vitamin D3 1,000 IU 之患者，12 週後其頭痛頻率改善顯著高於對照組，且有 25% 的患者達到頭痛頻率減少 50% 以上之療效指標。然而，statin 在臺灣之適應症並不包括偏頭痛之治療，考慮上述證據，建議在標準藥物治療效果不理想且符合 statin 適應症之陣發性偏頭痛患者，可以考慮 simvastatin 搭配 vitamin D3 幫助改善偏頭痛 [Grade C，Group III 需有 statin 之使用適應症]<sup>(10)</sup>。

1. 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.
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. Lewis D, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44:230-237.
4. 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.).
5. Tronvik E1, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(1):65-69.
6. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014; 34(7):523-532.
7. Schrader H1, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic

treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001; 322:19-22.

8. 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.
9. Buettner C, Burstein R. Association of statin use and risk for severe headache or migraine by serum vitamin D status: a cross-sectional population-based study. *Cephalalgia* 2015; 35:757-766.
10. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2015; 78(6):970-981.

#### 四、慢性偏頭痛的預防治療

根據國際頭痛分類第三版<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、或發作時使用偏頭痛專一之急性用藥可緩解（即翠普登 [triptan] 或麥角胺 [ergot derivative]）。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>。

##### 慢性偏頭痛預防治療綜論

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，限於具備充足實證醫學研究支持之藥物，也就是直接針對符合慢性偏頭痛診斷標準之患者進行之藥物研究，或是該試驗有明確分別探討該治療對慢性偏頭痛與陣發性偏頭痛之治療效果。2022 年修訂之治療指引，特別增列近年來熱門的 CGRP 單株抗體治療之最新證據。

##### 1、Topiramate

在慢性偏頭痛的治療上，topiramate 有兩個重要的隨機雙盲研究支持有效<sup>(5-6)</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>(5)</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>(6)</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約為 90 天至 100 天，劑量平均值為 100mg。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 50mg 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>(7)</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，所以本指引建議之證據與推薦等級列為 [ Grade A，Group I ]。

另外，2011 年發表之研究，發現 topiramate 100-200mg 和 onabotulinumtoxinA 皆能有效治療慢性偏頭痛。在治療開始後第一個月，topiramate 組在總體評估 (9-point physician global assessment) 之主要療效指標有改善較多之趨勢；到第三個月時，換成 onabotulinumtoxinA 組有改善較多之趨勢。然而，在 topiramate 和 onabotulinumtoxinA 兩組間之療效比較上，未有統計上之顯著差別<sup>(8)</sup>。在 2019 年發表的 FORWARD study 發現，每三個月接受 onabotulinumtoxinA 155U 注射之患者，較每日使用 topiramate 50-100mg 之患者，在 12 週後，有較高的機會達到每月頭痛日數減少 50% 之成效指標 (onabotulinumtoxinA vs. topiramate = 40% vs. 12%)<sup>(9)</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 增加額外的助益<sup>(10)</sup>。與陣發性頭痛相同，topiramate 持續性釋放劑型 (extended-release topiramate, Trokendi XR®) 是目前新的治療選項，從藥物動力學之角度預期兩者效果可能相當，但持續性釋放劑型血中藥物濃度波動範圍明顯較直接釋放劑型少，可降低劑量相關之副作用風險。臨床醫師可綜合考量偏頭痛患者對於 topiramate 之副作用耐受程度，評估使用持續性釋放劑型。

## 2、Flunarizine

Flunarizine 可以用於預防偏頭痛，但用於慢性偏頭痛的研究較少。2016 年台灣的研究，比較

flunarizine 和 topiramate 在慢性偏頭痛之預防效果，發現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，每日 flunarizine 10mg 的效果都優於 topiramate 50mg<sup>(11)</sup>。另一個西班牙的研究則顯示，flunarizine 和 topiramate 的效果相當<sup>(12)</sup>。綜合以上，flunarizine 在慢性偏頭痛之證據與推薦等級為 [ Grade B，Group II ]。

## 3、肉毒桿菌素 (OnabotulinumtoxinA)

\* 自 2020 年開始，慢性偏頭痛患者，可經事前審查，由健保給付使用肉毒桿菌素預防偏頭痛，根據健保規範，需按照 PREEMPT 標準注射法，以注射 155 單位為上限。

肉毒桿菌素可用於慢性偏頭痛之預防，施打方式為每三個月按照 PREEMPT 標準注射法施打 155 至 195 單位。其中，155 單位施打於 31 個固定位置；此外，亦可根據患者症狀，額外在 8 個位置施打 40 單位，最終共施打 195 單位。肉毒桿菌素在慢性偏頭痛預防之療效，推測可能和抑制疼痛產生相關的神經傳導物質 CGRP 的釋放，或是與減低感覺受器與 TRPV1 等離子通道的細胞表現有關<sup>(13-15)</sup>。根據 2 個發表在 2010 年的 PREEMPT 研究<sup>(16-17)</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>(18)</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。和治療有關的副作用達 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。整體而言副作用輕微，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>(19)</sup>。而完成五次施打後，合併兩個 PREEMPT 分析顯示約有七成的病人可達 50% 以上反應率<sup>(20)</sup>，在長達 108 週的開放延伸



性 COMPEL 研究中，也有約六成的病人可達 50% 以上反應率，因治療相關的不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE) 而退出試驗的比例是 1.8%<sup>(21)</sup>。此外，長達 24 個月的開放延伸性研究 REPOSE 發現，直到第八次施打時，每月頭痛之頻率仍有持續下降之趨勢<sup>(22)</sup>。在長達 64 週的開放延伸性 CM PASS 研究，發現肉毒桿菌素治療的副作用和兩個 PREEMPT 研究接近，且有 74.4% 的患者表示滿意或非常滿意治療效果<sup>(23)</sup>。在 2020 年的義大利專家在慢性偏頭痛治療共識流程指出，建議至少使用兩個療程共三次施打以確認肉毒桿菌素的療效，若仍無治療反應者 (<30% 反應率) 則可轉換成 CGRP 單株抗體<sup>(24)</sup>。綜合以上，本指引建議證據與推薦等級為 [ Grade A, Group I ]。

在肉毒桿菌被廣泛使用後，有多項後續的研究發表。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>(25)</sup>；尤其是對合併有憂鬱或焦慮的慢性偏頭痛病人，在多個真實世界研究<sup>(26-28)</sup> 與最近的一篇統合分析<sup>(29)</sup> 均顯示 onabotulinumtoxinA 能顯著改善病人的偏頭痛與這些情緒症狀。研究也支持肉毒桿菌的長期使用效果<sup>(30)</sup>，在 2020 年發表的一個四年回溯型研究顯示與臨床試驗中相仿的療效與安全性<sup>(31)</sup>，2022 年發表的一個長達五年的前瞻性真實世界研究則顯示有超過 60% 病人仍持續接受治療，顯示病人對肉毒桿菌素有高度的順從性<sup>(32)</sup>；另外也有研究發現，單側頭痛、診斷為慢性偏頭痛的時間較短與較少的失能狀態，是對肉毒桿菌素有較佳療效的預測因子<sup>(33-34)</sup>。在此特別提出台灣本土研究，發現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>(35)</sup>。

#### 4、CGRP 單株抗體

CGRP 單株抗體除了在陣發性偏頭痛有其角色外，也有不少研究專門探討 CGRP 單株抗體在慢性偏頭痛預防性治療之效果。此外，亦有隨機對照試驗探討此類藥物在困難治療偏頭痛 (多種預防藥物反應不佳) 族群之治療成效。各種單株抗體藥物之治療與推薦等級如下：

##### A、Galcanzumab (需健保事前審查許可使用)

在慢性偏頭痛之族群，根據隨機對照試驗 REGAIN<sup>(36)</sup>，每月接受一次皮下 galcanzumab 120mg 注射 (起始劑量為 240mg) 三個月，在試驗期間，galcanzumab 120mg 組的每月偏頭痛天數較安慰劑組明顯減少 2.1 天。且有 28% 之患者達到每月頭痛日數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組僅有 15% 達到)。此外，治療組也顯著減少急性用藥的使用、並且改善偏頭痛對日常活動的影響。在安全性的部分，根據試驗結果，galcanzumab 治療組的患者，只有 1% 因為副作用中途退出試驗。最常見的副作用為皮下注射處疼痛，但是和安慰劑組相比，沒有統計上的顯著差異 (120mg：6%；240mg：7%；安慰劑組：4%)。

針對困難治療的族群，隨機對照試驗 CONQUER 收集了過去使用 2 到 4 種預防用藥失敗 (或是有副作用) 的偏頭痛患者<sup>(37)</sup>，並且發表了陣發性與慢性偏頭痛兩組受試者的結果。在慢性偏頭痛方面，CONQUER 試驗發現，每月接受一次皮下 galcanzumab 120mg 注射 (起始劑量為 240mg) 三個月的患者，每月偏頭痛天數較安慰劑組明顯減少 3.7 天，並有 32% 患者達到每月頭痛日數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 8.9%)。因此，galcanzumab 能有效預防困難治療之慢性偏頭痛族群之頭痛頻率。

根據現行之證據，本指引將 galcanzumab 證據與推薦等級列為 [ Grade A, Group I ]。

##### B、Fremanzumab (需健保事前審查許可使用)

Fremanzumab 在慢性偏頭痛的患者，施打頻率與劑量有兩種供患者選擇，可以每月皮下注射一次 225mg (按照原始藥物試驗之劑量，首次需施打 675mg，但按照現行美國 FDA、歐洲 EMA、及臺灣 FDA 與健保規範，每月施打者，首次施打一隻 225mg)，或是每三個月施打一次 675mg。值得注意的是，慢性偏頭痛與陣發性偏頭痛每月施打 fremanzumab 之劑量給法不同：慢性偏頭痛患者若採取每月施打，首次需施打負載劑量 (loading dose) 675mg，其後每月施打 225mg；而陣發性偏頭痛患者每月施打 fremanzumab 225mg，首次無需施打負載劑量。

在慢性偏頭痛部分，目前共有兩個嚴謹之雙盲隨

機藥物試驗，其中 HALO CM 發現<sup>(38)</sup>，fremanezumab 治療 12 週後，每月 225mg 劑型與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數 2.1 天，並有 41% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 18%)；每三個月 675mg 劑型可以減少每月頭痛天數 1.8 天，並有 38% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 18%)。另外一個在日韓兩國進行之雙盲隨機藥物試驗<sup>(39)</sup>，發現 fremanezumab 治療 12 週後，每月 225mg 劑型與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數少 1.7 天，並有 29% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 13%)，每三個月 675mg 劑型可以減少每月頭痛天數 1.7 天，並有 29% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 13%)。針對困難治療的族群，雙盲隨機對照試驗 FOCUS 收集了過去使用 2 到 4 種預防用藥失敗 (或是有副作用) 的陣發性與慢性偏頭痛患者，在慢性偏頭痛方面，發現 fremanezumab 治療 12 週後，每月注射 225mg (首次需施打 675mg) 與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數少 3.8 天，每三個月注射 675mg 劑型可以減少每月頭痛天數 3.2 天<sup>(40)</sup>。

根據現行之證據，本指引將 fremanezumab 證據與推薦等級列為 [ Grade A, Group I ]。

### C、Erenumab

Erenumab 在慢性偏頭痛之施打劑量有兩種供患者選擇，可每月皮下注射一次 70mg 或 140mg。

目前共有一個嚴謹之雙盲隨機藥物試驗討論 erenumab 在慢性偏頭痛之治療效果<sup>(41)</sup>。該研究發現，erenumab 治療 12 週後，每個月 70mg 劑型與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數 2.5 天，並有 40% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 23%)；每月 140mg 劑型可以減少每月頭痛天數 2.5 天，並有 41% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 23%)。Erenumab 140mg 在困難治療偏頭痛 (過去使用 2-4 種預防用藥失敗) 之雙盲隨機試驗受試對象為陣發性偏頭痛族群，因此目前並無雙盲隨機試驗探討 erenumab 在困難治療之慢性偏頭痛患者治療之效果。

根據現行之證據，本指引將 erenumab 證據與推薦

等級列為 [ Grade B, Group I ]。

### D、Eptinezumab

Eptinezumab 在慢性偏頭痛可每三個月靜脈注射一次 100mg，另有每三個月靜脈注射一次 300mg 之選項。

目前共有兩個嚴謹之雙盲隨機藥物試驗，較早的雙盲隨機試驗發現<sup>(42)</sup>，eptinezumab 治療 12 週後，每三個月 100mg 劑型與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數 2.0 天，並有 57% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 40.5%)；每三個月 300mg 劑型可以減少每月頭痛天數 2.7 天，並有 55.1% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 40.5%)。後續之雙盲隨機藥物試驗 PROMISE-2 發現<sup>(43)</sup>，eptinezumab 治療 12 週後，每三個月 100mg 劑型與安慰劑組相比，能顯著減少每月偏頭痛天數少 2.0 天，並有 57% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 39.3%)；每三個月 300mg 劑型可以減少每月頭痛天數 8.2 天，並有 61.4% 患者達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (安慰劑組 39.3%)。常見副作用為鼻咽炎，但與安慰劑組相比無顯著差異<sup>(43)</sup>。

根據現行之證據，本指引將 eptinezumab 證據與推薦等級列為 [ Grade A, Group I ]。

### 5、慢性偏頭痛之其它治療

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>(44)</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 人是慢性張力性頭痛)，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 valproate 750mg，預防偏頭痛的效果和 topiramate 75mg 相當<sup>(45)</sup>。總結來說，本指引證據與推薦等級列為 [ Grade C, Group III ]。

三環抗憂鬱劑 amitriptyline (25-75mg)，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 25-50mg，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>(46)</sup>。有另一個研究比較 amitriptyline 25mg 和 amitriptyline 25mg 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>(47)</sup>。總結來說，本指引證據與推薦等級列為 [ Grade C，Group 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>(48-49)</sup>。所以，在 2022 年的治療指引中，本指引將上述藥物移出在慢性偏頭痛之建議名單中。

最後，針灸也曾經被報告，可以預防慢性偏頭痛<sup>(50)</sup>。在台灣的研究中，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，本指引對針灸在慢性偏頭痛之證據與推薦等級列為 [ Grade C，Group I ]。在神經調節 (neuromodulation) 與營養補充品部分，目前雖有偏頭痛之研究，但是專門針對慢性偏頭痛族群進行之試驗較為缺乏，若臨床醫師評估有此需求，請參考本指引第五章：「輔助或替代療法 (Complementary and alternative medicine, CAM)」。

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.
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; 33:266-283.
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. 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.
6. 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.
7. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23:820-824.
8. 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.
9. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache* 2019; 59(10):1700-1713.
10. 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.
11. Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(4):476-483.
12. 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.
13. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of Action

- of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache* 2020; 60(7):1259-1272.
14. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44(1):35-43.
  15. Ferrandiz-Huertas C, Mathivanan S, Wolf CJ, Devesa I, Ferrer-Montiel A. Trafficking of thermoTRP channels. *Membranes (Basel)*. 2014; 4:525-564.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:996-1001.
  20. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014; 129(1):61-70.
  21. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018; 19(1):13.
  22. Ahmed, F., Gaul, C., García-Moncó, J.C. et al. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* 2019;20:26.
  23. Matharu, M., Pascual, J., Nilsson Remahl, I., Straube, A., Lum, A., Davar, G., Odom, D., Bennett, L., Proctor, C., Gutierrez, L., Andrews, E., Johannes, C. Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia* 2017; 37:1384-1397.
  24. Simona Sacco, Antonio Russo, Pierangelo Geppetti, Licia Grazzi, Andrea Negro, Cristina Tassorelli, Gioacchino Tedeschi & Paolo Martelletti. What is changing in chronic migraine treatment? An algorithm for onabotulinumtoxinA treatment by the Italian chronic migraine group, *Expert Review of Neurotherapeutics* 2020; 12:1275-1286.
  25. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011; 77:1465-1472.
  26. Blumenfeld AM, Tepper SJ, Robbins LD, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(3):353-360.
  27. Maasumi K, Thompson NR, Kriegler JS, Tepper SJ. Effect of OnabotulinumtoxinA Injection on Depression in Chronic Migraine [published correction appears in *Headache*. 2016;56(2):449]. *Headache* 2015; 55(9):1218-1224.
  28. Al-Hashel JY, Kh Ashkanani H, Almutairi O, et al. Onabotulinumtoxin A Improves Psychological Aspects in Chronic Migraine Patients. *Front Neurol* 2021; 11:633355.
  29. Affatato O, Moulin TC, Pisanu C, et al. High efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in patients with comorbid migraine and depression: a meta-analysis. *J Transl Med* 2021; 19(1):133.
  30. 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.
  31. Santoro A, Copetti M, Miscio AM, Leone MA, Fontana A. Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy. *Neurol Sci* 2020; 41(7):1809-1820.

32. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Vlachos GS, Vikelis M. Long-term adherence, safety, and efficacy of repeated onabotulinumtoxinA over five years in chronic migraine prophylaxis [published online ahead of print, 2022 Feb 15]. *Acta Neurol Scand* 2022; 10.1111/ane.13600.
33. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol* 2018; 25(2):411-416.
34. Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C, et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data. *J Headache Pain* 2020; 21(1):40.
35. 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.
36. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91(24):e2211-e2221.
37. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(10):814-825.
38. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22):2113-2122.
39. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, Ning X, Shima T, Ishida M, Iba K, Kondo H, Koga N. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 2021; 61(7):1092-1101.
40. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial *Lancet* 2019; 394(10203):1030-1040.
41. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(6):425-434.
42. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075-1085.
43. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94(13):e1365-e1377.
44. 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.
45. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:277-279.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Evans RW. A rational approach to the management of chronic migraine. *Headache* 2013; 53:168-176.
50. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011; 31:1510-1521.

## 五、輔助與替代療法 (Complementary and alternative medicine, CAM)

輔助或替代療法，又可分為口服治療及非藥物治療兩大類。患者對藥物治療療效不夠理想、副作用太強者，可以考慮以輔助或替代療法合併藥物治療。患者若因各種臨床因素不能使用藥物治療者，經頭痛領域專門之醫師評估後，可以考慮使用輔助或替代療法<sup>(1)</sup>。以下將分為「口服」與「非口服」兩大類介紹。

## 1、口服之輔助或替代療法

### A、維生素 B2 (Riboflavin)

維生素 B2 (Riboflavin) 每天 400mg 也被認為可能有效，在美國 AAN 治療指引為 Level B，歐洲列為 C。根據一個 1998 年規模較小之藥物試驗，發現每天給予維生素 B2 400mg 滿三個月後，實驗組有 59% 之偏頭痛患者每月頭痛天數減少超過 50%，顯著高於對照組 15%<sup>(2)</sup>；然而回顧性文獻也發現，維生素 B2 400mg 合併其它補充品 (如鎂劑、Co-enzyme Q10) 對改善偏頭痛並無幫助<sup>(3)</sup>。根據上述研究結果，本指引將維生素 B2 證據與推薦等級列為 [ Grade C, Group II ]。

### B、鎂劑 (Magnesium citrate)

鎂劑 600 mg/day 在美國 AAN 2012 年之治療指引曾經列為 Level B，然而 2018 年發表之最新統合分析研究結果建議列為 Level C<sup>(4)</sup>；該統合分析結果找到五個對照組雙盲測試探討鎂劑在偏頭痛預防之效果，其中三個顯示有效、兩個無效<sup>(4)</sup>。雖然各研究結果不一致，但是顯示有效者為多數，本指引將證據與推薦等級列為 [ Grade C, Group II ]。

### C、Co-enzyme Q10

Co-enzyme Q10 為細胞粒線體代謝所需之輔携，有兩個研究，證實可能對偏頭痛有效<sup>(5-6)</sup>。統合分析結果發現，目前有四個對照組雙盲測試探討 Co-enzyme Q10 在偏頭痛預防之效果，兩個研究 (劑量分別為每日 100mg 與 400mg) 顯示有幫助，另兩個研究顯示無幫助 (劑量分別為每日 100mg 與 300mg)<sup>(7)</sup>。由於各個研究結果不一致，因此目前尚無足夠證據建議做為偏頭痛之預防性治療。

### D、Omega-3 與相關之飲食治療策略

Omega-3 亦曾被探討在偏頭痛之預防效果，然

而，嚴謹之雙盲測試發現 Omega-3 (3g bid) 對於偏頭痛之預防無效<sup>(8)</sup>。然而近期一個嚴謹之大型對照試驗發現，「高 Omega-3 低 Omega-6 飲食」(H3-L6 飲食) 以及「高 Omega-3 飲食」，與對照組相比，皆能有效減少偏頭痛患者每月頭痛天數<sup>(9)</sup>。根據此一研究，本指引將 H3-L6 飲食證據與推薦等級列為 [ Grade B, Group II ]。

### E、褪黑激素 (Melatonin)

共有兩個隨機雙盲對照試驗探討 Melatonin 在偏頭痛預防的角色，2010 年發表的研究，探討每日睡前一小時給予 extended-release melatonin 2mg 在陣發性偏頭痛患者之治療效果，然而此研究發現，8 週後治療組和安慰劑組之頭痛頻率減少並無顯著差異<sup>(10)</sup>。另一個隨機雙盲對照試驗比較了每日 immediate-release Melatonin 3mg、amitriptyline 25mg 以及對照組在頭痛預防之效果，發現接受 Melatonin 或是 amitriptyline 治療之患者，12 週後其頭痛頻率改善皆顯著高於對照組，而 Melatonin 和 amitriptyline 治療組之頭痛頻率減少並無不同；然而，amitriptyline 之副作用較其它兩組高<sup>(11)</sup>。兩個隨機雙盲對照試驗其結果不一致，其可能原因在於使用了不同之劑型、劑量，且兩個研究之追蹤時間也不同。此外，這兩個隨機雙盲對照試驗收案患者頭痛頻率皆小於 8 天。因此後續仍然需要更多隨機雙盲對照試驗，探討 Melatonin 在各種偏頭痛群體之治療效果<sup>(12)</sup>。

雖然隨機雙盲對照試驗結果不一致，然而多數非對照試驗都顯示 Melatonin 對頭痛預防有幫助，然而其理想劑量可能需要超過每日 3mg<sup>(12)</sup>。綜合以上，本指引將證據與推薦等級列為 [ Grade C, Group III ]，可考慮作為標準藥物治療無效或無法忍受副作用之替代性療法使用。

### F、Vitamin D3

目前探討 vitamin D3 在偏頭痛治療角色且研究設計嚴謹之隨機雙盲試驗有三個，其中兩個研究合併了其它預防藥物，因此不列入本章非藥物治療之討論範疇 (如前述 Simvastatin 20mg BID + vitamin D3 1,000 IU BID 之試驗)<sup>(13-14)</sup>。

2019 年發表之小型隨機雙盲試驗 (未限定陣發或是慢性偏頭痛)，發現每日 vitamin D3 4000 IU 治療六個月後，相較對照組，能顯著減少頭痛頻率<sup>(15)</sup>。目前美國、德國等最新之治療指引皆未建議 vitamin D3 用於偏頭痛預防，其治療效果有待更多證據證實。

### G、蜂斗菜 (*Petasites*)

有兩個安慰劑對照 (placebo-controlled) 的試驗探討蜂斗菜製劑 (75mg bid) 在偏頭痛預防的療效<sup>(16-17)</sup>，美國 AAN 和歐洲 EFNS 治療指引都曾經推薦，然而由於蜂斗菜製劑經美國 FDA 檢驗後，發現有致肝毒性物質存在，因此 AAN 已經取消其治療指引上之所有推薦<sup>(18)</sup>。此外，蜂斗菜須經處理才能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>(19)</sup>。本指引不推薦使用 [ Grade A 不推薦, Group V ]。

### H、小白菊 (*Feverfew*)

統合分析發現，小白菊製劑 50-300mg bid 之研究異質性高，療效並不明確，因此本指引不推薦使用<sup>(20)</sup>。

上述治療選項，雖然對於偏頭痛之預防有一定幫助，然而台灣頭痛學會建議，生藥或營養補充品治療，可當成標準藥物治療之輔助性加成，不可取代藥物治療<sup>(11)</sup>。

- Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract* 2020; 2:11.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466-470.
- Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(4):394-403.
- von Luckner A, Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. *Headache* 2018; 58(2):199-209.
- 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.
- 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.
- Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, Ranji-Burachaloo S, Djalali M. Effect of coenzyme Q10 supplementation on clinical features of migraine: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci* 2020; 23(11):868-875.
- Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, et al. Failure of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 2001; 21(8):818-822
- Ramsden C E, Zamora D, Faurot K R, MacIntosh B, Horowitz M, Keyes G S et al. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial *BMJ* 2021; 374:n1448
- Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology* 2010; 75:1527-1532.
- Gonçalves A, Martini A, Ribeiro R, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres M. Randomised clinical trial comparing melatonin 3mg, amitriptyline 25mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:1127-1132
- Gelfand AA, Goadsby PJ. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache* 2016; 56(8):1257-1266.
- Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2015; 78(6):970-981.
- Cayir A, Turan MI, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47(4):349-354.
- Gazerani P, Fuglsang R, Pedersen JG, Sorensen J, Kjeldsen JL, Yassin H et al. A randomized, double-blinded, placebo- *Neurol Sci* controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with

- migraine. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(4):715-723.
16. Grossman W, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Altern Med Rev* 2001; 6:303-310.
  17. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63:22402244.
  18. [Holland, S.D. Silberstein, F. Freitag, D.W. Dodick, C. Argoff, E. Ashman. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: [RETIRED] Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society S. *Neurology* Apr 2012; 78(17):1346-1353.
- \* 註：此一 reference 是 AAN 取消蜂斗菜推薦的公告，故有 RETIRED 字樣
19. 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.
  20. Wider B, Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4(4):CD002286.
  21. Dowson AJ, Lipsombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:414-439.

## 2、非口服之輔助與替代療法治療

### A、針灸 (Acupuncture)

在 2016 年，Cochrane 實證資源系統性文獻回顧及綜合分析 22 個針灸在陣發性偏頭痛之試驗<sup>(1)</sup>。發現針灸和無針刺 (no acupuncture) 相比，接受針灸治療者有 2.4 倍的機會 (relative risk) 達到頭痛頻率減少 50% 之成效指標；頭痛頻率降低 50%；此外，針灸和偽針 (sham acupuncture) 相比，接受針灸治療者有 1.23 倍的機會達到頭痛頻率減少 50% 之成效指標。2019 年發表之系統性回顧探討針灸與標準口服預防藥物治療在偏頭痛患者療效，發現針灸在偏頭痛預防之效果與標準口服藥物治療相當且副作用更少<sup>(2)</sup>。針灸治療之副作用少，但是研究異質性較高，且治療方式較無法標

準化，故在陣發性偏頭痛之證據與推薦等級為 [ Grade B, Group I ]，而根據慢性偏頭痛專章回顧，針灸在慢性偏頭痛之證據與推薦等級是 [ Grade C, Group I ]。

### B、經皮眶上神經刺激療法 (Transcutaneous supraorbital neurostimulation)

近年來不少研究探討神經刺激術在偏頭痛之預防效果，台灣目前核可使用之經皮眶上神經刺激療法 (transcutaneous supraorbital neurostimulation)，在隨機雙盲對照研究中發現，使用經皮眶上神經刺激療法每天刺激 20 分鐘的偏頭痛 (陣發與慢性偏頭痛) 患者，與對照組 (sham control) 相比，每月頭痛之減少天數未達統計顯著差異，但實驗組有較高機會達到每月減少 50% 頭痛天數之療效指標<sup>(3)</sup>。此外，亦有隨機雙盲對照研究發現，經皮眶上神經刺激療法合併每日 flunarizine 5mg 治療，相較單獨使用經皮眶上神經刺激療法或 flunarizine 治療，有更高機會達每月減少 50% 頭痛天數之療效指標<sup>(4)</sup>。根據上述研究，本指引將證據與推薦等級列為 [ Grade B, Group II ]。

### C、重複顱磁刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)

針對重複顱磁刺激 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) 在偏頭痛的治療效果方面，一個針對偏頭痛 (陣發性與慢性偏頭痛) 之隨機雙盲對照試驗發現，隔日進行 3 次之針對大腦運動皮質區 (primary motor cortex) 之高頻重複經顱磁刺激 (high-frequency rTMS)，較對照組有較高機會達到每月減少 50% 頭痛天數之療效指標<sup>(5)</sup>。根據上述研究，本指引將證據與推薦等級列為 [ Grade B, Group II ]。

### D、非侵入性自控式迷走神經刺激術 (Noninvasive vagal nerve stimulation, nVNS)

迷走神經刺激術除了可用在偏頭痛之急性治療外，也有研究探討其在偏頭痛預防之角色。Silberstein 在 2016 年發表之雙盲隨機試驗 EVENT study，探討病患自控可攜式之非侵入性迷走神經刺激術裝置



gammaCore® 在慢性偏頭痛預防之角色<sup>(6)</sup>。研究參與者每天在三個時間使用此裝置，分別為：醒來後 1 小時、首次刺激後 6-8 小時及第二次刺激後 6-8 小時。該裝置每次使用須包含兩次右側頸部之刺激，每次刺激 2 分鐘、兩次需間隔 5-10 分鐘。該研究發現，患者對自控式迷走神經刺激術適應良好、副作用少，但在每月頭痛天數減少方面，治療組與對照組未達統計顯著差異<sup>(6)</sup>。

在陣發性頭痛方面，Diener 在 2019 年發表之雙盲隨機試驗 PREMIUM trial 探討自控式 nVNS 陣發性偏頭痛之角色<sup>(7)</sup>。該研究發現，治療組與對照組在每月偏頭痛天數減少與每月頭痛減少 50% 這兩項治療成效指標上，皆未達統計顯著差異。該研究進一步探討患者是否按照規定時間頻率使用此裝置對治療成效之影響，後續次分析發現，在  $\geq 67\%$  符合裝置使用規範之患者中，治療組每月頭痛天數減少顯著高於對照組<sup>(7)</sup>。一個針對陣發性與慢性偏頭痛患者、較小型之雙盲隨機測試也發現，治療組每月頭痛天數減少並沒有顯著高於對照組<sup>(8)</sup>。2022 年發表的 PREMIUM II 研究，探討自控式 nVNS 在偏頭痛（包括陣發與慢性偏頭痛）之角色，該研究因 COVID-19 疫情提前終止，僅達約六成之收案目標。研究發現，在每月偏頭痛天數減少方面治療組與對照組無顯著差異；然而每月頭痛減少 50% 這項治療成效指標上，治療組優於對照組（註：44.87% vs. 26.81%； $p = 0.0481$ ）<sup>(9)</sup>。

綜合以上，本指引給予非侵入性自控式迷走神經刺激術 gammaCore® 在改善陣發性偏頭痛證據與推薦等級列為 [ Grade B, Group II ]，在慢性偏頭痛部分列為 [ Grade C, Group II ]。此外，建議患者需按照規範之使用方式與頻次，方能達到治療效果。

### E、認知行為治療

認知行為治療是近年來逐漸被重視的非藥物治療選擇，然而現有的研究異質性較高、採取之治療方法各異。在成人偏頭痛部分，2019 年之雙盲試驗發現探討正念認知療法 (Mindfulness Based Cognitive Therapy) 在偏頭痛（該研究之頭痛頻率為 6-30 日 / 月）之治療效果，發現與對照組相比，治療組之偏頭痛天數並沒有顯著減少，然而能夠顯著減少偏頭痛帶來

之失能（使用 headache disability inventory [HDI] 與 migraine disability index [MIDI] 作為評量根據）<sup>(10)</sup>，一個 2010 年的大型隨機分派雙盲試驗，比較單獨使用 propranolol 60-180mg、單獨使用行為治療、合併以上兩種治療策略以及最理想之急性用藥治療，發現僅有併用 propranolol 和行為治療者，能顯著改善每月頭痛天數<sup>(11)</sup>。考量目前單獨使用認知行為治療之臨床證據仍然不夠充分、且存在不一致性，因此本指引給予使用認知行為治療（特別是正念認知療法）在改善偏頭痛失能（但非改善頭痛頻率）證據與推薦等級列為 [ Grade B, Group II ]。

### F、運動

有不少研究探討有氧運動在偏頭痛之預防角色，而無氧運動之研究則較少。在有氧運動部分，目前有六個隨機對照試驗探討其在偏頭痛預防之效果，然而各試驗之異質性較高。其中統合分析結果顯示，有氧運動可以減少每月偏頭痛日數 0.6 日，且達統計顯著差異<sup>(12)</sup>。在設計較嚴謹之研究中，有兩個研究使用一致之運動自覺量表 (Rating of Perceived Exertion, RPE) 控制有氧運動強度。其中，2011 年發表之研究，比較有氧運動、口服 topiramate 治療 (25-200mg/ 日) 以及對照組在偏頭痛患者（每月偏頭痛發作頻率 2-8 日）之治療效果；研究結果發現，三組之偏頭痛頻率改變並無顯著差異；在次要療效指標中，口服 topiramate 組能顯著減少偏頭痛之疼痛程度，然而也僅有 topiramate 組有副作用 (32%)<sup>(13)</sup>。另一個 2018 年發表之研究，比較運動組（每週三次、每次 30 分鐘之有氧運動，包括腳踏車、快走、橢圓機訓練）與對照組（維持日常生活運動）在合併偏頭痛、緊縮型頭痛以及頸部疼痛患者之療效（包括約 35% 之慢性偏頭痛患者），研究結果發現，運動組治療後之每月之偏頭痛日數顯著較治療前少，但是與對照組相比，並無統計上之差異；在次要療效指標中，運動組與對照組相比，能顯著改善偏頭痛之日常與工作負擔<sup>(14)</sup>。

亦有研究討論有氧運動合併口服預防藥物之治療效果。2014 年發表之研究，比較單獨使用 amitriptyline 25mg 與合併 amitriptyline 25mg 及有氧運動（連續 12 週、每週戶外快走 40 分鐘 3 次）對於慢性偏頭痛預防

性治療之效果。該研究發現，合併兩種治療組較單獨使用 amitriptyline，在每月頭痛頻率改善幅度較高<sup>(15)</sup>。亦有研究比較不同強度之有氧運動對於偏頭痛之預防效果，該研究比較了高強度間歇訓練 (high intensity interval training)、中強度連續訓練 (moderate-intensity continuous training)、以及對照組 (維持日常運動) 對偏頭痛之預防效果，經過 12 週後，該研究發現高強度間歇訓練組的偏頭痛頻率較中強度連續訓練者減少較多<sup>(16)</sup>。綜合以上，有氧運動之證據與推薦等級為 [ Grade C, Group I ]；有氧運動在慢性偏頭痛患者，可加強口服預防性治療之效果 [ Grade B, Group I ]。

在其它類型之運動方面，目前之治療證據較為缺乏。一個隨機對照試驗探討瑜珈 (每週五次、每次 60 分鐘) 與對照組 (偏頭痛自我照護與教育之衛教) 在無預兆偏頭痛預防之效果<sup>(17)</sup>。經過三個月後，研究發現瑜伽組的患者，在每月頭痛頻率、頭痛發作時間、頭痛嚴重度較對照組有較明顯的改善。需注意的地方是，此一研究瑜伽組之治療，合併了傳統瑜珈、調息法 (Pranayama) 練習、放鬆練習與冥想。該研究之主要局限在於缺乏偽瑜珈 (sham Yoga) 作為對照組。根據現有之證據，瑜珈之證據與推薦等級為 [ Grade C, Group II ]<sup>(17)</sup>。

### G、不建議之非藥物治療方法

近年來亦有外科手術治療偏頭痛療效的相關宣傳，主張針對疼痛誘發點進行相關手術改善偏頭痛，或是進行皺眉肌之切除 (corrugator surgery)。然而偏頭痛手術之相關研究，在患者群體之選擇與治療成效之設計上，並不遵循世界頭痛學會臨床試驗之建議<sup>(18)</sup>；且往往缺乏適當之雙盲實驗設計，無法避免侵入性治療較強之安慰劑效應<sup>(19-20)</sup>。此外，無論美國頭痛學會以及德國之偏頭痛治療指引，皆不建議偏頭痛之外科手術治療<sup>(21-22)</sup>。

1. Linde K1, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6:CD001218.
2. Zhang N, Houle T, Hindiyeh N, Aurora SK. Systematic Review: Acupuncture vs Standard Pharmacological Therapy for Migraine Prevention.

- Headache 2020; 60(2):309-317.
3. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80(8):697-704.
4. Jiang L, Yuan DL, Li M, et al. Combination of flunarizine and transcutaneous supraorbital neurostimulation improves migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139(3):276-283.
5. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2013; 260(11):2793-2801.
6. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 2016; 87(5):529-538.
7. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia* 2019; 39(12):1475-1487.
8. Chaudhry SR, Lendvai IS, Muhammad S, et al. Interictal assay of peripheral circulating inflammatory mediators in migraine patients under adjunctive cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS): A proof-of-concept study. *Brain Stimul* 2019; 12(3):643-651.
9. Najib U, Smith T, Hindiyeh N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: The multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial [published online ahead of print, 2022 Jan 9]. *Cephalalgia* 2022; 3331024211068813.
10. Seng EK, Singer AB, Metts C, et al. Does Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Migraine Reduce Migraine-Related Disability in People with Episodic and Chronic Migraine? A Phase 2b Pilot Randomized Clinical Trial. *Headache* 2019; 59(9):1448-1467.
11. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent

- migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c4871.
12. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2019; 20(1):16.
  13. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011; 31(14):1428-1438.
  14. Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38(12):1805-1816.
  15. Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA, Pinto MM, Moutran AR, Villa TR. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72(11):851-855.
  16. Hanssen H, Minghetti A, Magon S, et al. Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 2018; 28(3):1103-1112.
  17. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A. Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Headache* 2007; 47(5):654-661.
  18. Diener HC, Bingel U. Surgical treatment for migraine: Time to fight against the knife. *Cephalalgia* 2015; 35(6):465-468.
  19. Meissner, K, Fässler, M, Rücker, G. Differential effectiveness of placebo treatments: A systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1941-1951.
  20. de Craen, AJ, Tijssen, JG, de Gans, J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: Subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol* 2000; 247:183-188
  21. <https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2018/06/Choosing-Wisely-Flyer.pdf>
  22. Diener HC, Forderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against

CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract* 2020; 2:11.

## 六、特殊族群偏頭痛的預防用藥

### 1、偏頭痛合併藥物過度使用頭痛

偏頭痛患者常合併藥物過度使用頭痛，根據目前世界頭痛診斷標準第三版的定義，藥物過度使用頭痛的診斷為：患者本身有每個月 15 天以上的頭痛（可以是各種原發性頭痛，常見為偏頭痛與緊張性頭痛），同時在超過三個月的時間裡過度使用止痛藥<sup>(1)</sup>。

藥物過度使用頭痛之治療策略，長久以來一直是頭痛學界論辯的重要議題，一篇 2020 年發表的隨機分派試驗，比較了單獨停止使用止痛藥物、單獨開始使用頭痛預防藥物（按照治療指引，然而研究時尚無 CGRP 單株抗體面世）以及合併上述兩種治療方式對於頭痛治療的成效（此研究有 52% 受試者為慢性偏頭痛、32.4% 合併緊縮型頭痛與陣發性偏頭痛、15.7% 慢性緊縮型頭痛<sup>(2)</sup>）。其結果發現，三種治療策略在每月減少的頭痛天數、每月使用止痛藥物頻率之減少方面並沒有顯著差異；若以「治癒藥物過度使用頭痛」之比例作為成效指標，合併上述兩者治療之患者有 96.8% 達到此一指標，單獨停止使用止痛藥物有 88.9% 達成，而單獨開始使用頭痛預防藥物則有 74.3% 回復到陣發性頭痛；此一研究結果顯示，合併停止使用止痛藥物且開始使用頭痛預防藥物之治療策略，最有機會改善患者之藥物過度使用頭痛<sup>(2)</sup>。

肉毒桿菌素已經被證實可用於預防慢性偏頭痛，事實上，兩個發表在 2010 年的 PREEMPT 研究，共有約 65% 的患者同時有符合藥物過度使用頭痛之診斷<sup>(3-4)</sup>。這兩個研究的後續次群分析也發現，肉毒桿菌素對合併慢性偏頭痛與藥物過度使用頭痛之患者仍然有效<sup>(5-6)</sup>。一個雙盲隨機對照試驗探討肉毒桿菌素對藥物過度使用頭痛的預防效果（該研究受試者全數為無預兆偏頭痛），發現在 12 週後，肉毒桿菌素 100U 合併停用急性用藥並無法減少每月頭痛天數，但是可有效減少急性用藥使用頻率<sup>(7)</sup>。Topiramate 同樣被證實可預

防慢性偏頭痛，一個探討 topiramate 對慢性偏頭痛治療效果的歐洲研究，其受試者有 78% 符合藥物過度使用頭痛診斷標準，該研究發現 topiramate 可有效減少每月頭痛天數<sup>(8)</sup>。然而，另一個探討 topiramate 對慢性偏頭痛治療效果的美國研究，其針對藥物過度使用頭痛之次群體分析，卻發現 topiramate 無法減少每月偏頭痛發生頻率<sup>(9-10)</sup>。

在 CGRP 單株抗體部分，galcanezumab 在 REGAIN 藥物試驗的次分析發現，galcanezumab 在慢性偏頭痛合併藥物過度使用頭痛之患者，無論是每月 120mg (首次施打 240mg) 或 240mg 兩種劑型，可以顯著減少每月頭痛頻率，都較安慰劑組有更高的機會達到每月頭痛日數減少 50% 之成效指標 (每月一次 120mg [首次施打 240mg]: 27.1%; 每月一次 240mg: 27.4%; 安慰劑組: 17.4%)<sup>(11)</sup>。Fremanezumab 在慢性偏頭痛之 HALO-CM 藥物試驗的次群體分析發現，fremanezumab 可以顯著減少慢性偏頭痛合併藥物過度使用頭痛患者之頭痛頻率，且較安慰劑組有更高的機會達到每月頭痛天數減少 50% 之成效指標 (每三個月一次 675mg: 34.8%; 每月一次 225mg [首次施打 675mg]: 39.4%; 安慰劑組: 13.8%)<sup>(12)</sup>。Erenumab 在慢性偏頭痛之藥物試驗之次群體分析發現，erenumab 可以顯著減少慢性偏頭痛合併藥物過度使用頭痛患者之頭痛頻率，且較安慰劑組有更高的機會達到每月頭痛日數減少 50% 之成效指標 (每月一次 70mg: 36%; 每月一次 140mg: 25%; 安慰劑組: 18%)<sup>(13)</sup>。Eptinezumab 在慢性偏頭痛之 PROMISE-2 藥物試驗的次群體分析發現，eptinezumab (每三個月靜脈注射一次 100mg 或 300mg) 可以顯著減少慢性偏頭痛合併藥物過度使用頭痛患者之頭痛頻率，且較安慰劑組有更高的機會達到每月頭痛日數減少 50% 之成效指標 (每三個月 100mg: 60.4%; 每三個月 300mg: 61.9%; 安慰劑組: 34.5%)<sup>(14)</sup>。

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.
2. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication

Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(9):1069-1078.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013; 331:48-56.
7. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain* 2011; 12:427-433.
8. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27:814-823
9. 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.
10. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009; 49:1153-1162.
11. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention

of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2021; 41(3):340-352.

12. Silberstein SD, Ashina S, Katsarava Z, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine. *Headache* 2018; 58:76-77.
13. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019; 92(20):e2309-e2320.
14. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache* 2021; 61(1):125-136.

## 2、懷孕期及哺乳期間婦女

50-80% 之偏頭痛患者，在懷孕時期的偏頭痛會有所改善<sup>(1)</sup>。因此考慮對胎兒的影響，在懷孕期間須審慎使用偏頭痛預防性藥物<sup>(2-4)</sup>。若有預防性治療之需要，可優先考慮非藥物之治療選項<sup>(5)</sup>。若每月仍有  $\geq 4$  天之嚴重且長時間之偏頭痛發作時，可考慮使用口服預防藥物治療<sup>(5)</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 等級，亦即目前之治療藥物在懷孕階段，皆有可能對胎兒造成傷害，需由臨床醫師通盤考量對患者之利弊得失。

目前沒有針對懷孕時期偏頭痛患者之雙盲隨機試驗，在懷孕時期可使用之預防藥物，按照各國之治療指引與專家意見，一般較為推薦乙型交感阻斷劑 ( $\beta$ -blocker) 作為第一線藥物，包含 propranolol (40-160mg/day) 與 metoprolol (50-200mg/day)，一般建議可從偏頭痛預防之最低治療劑量開始給予<sup>(3-5)</sup>。值得注意的是，乙型交感阻斷劑可能影響妊娠第三期之胎兒心跳，造成此階段之胎兒心搏過慢，因此在妊娠第三期使用時須審慎評估<sup>(5)</sup>。在懷孕時期之第二線偏頭痛預防一般建議為 amitriptyline<sup>(5)</sup>，雖然有單一研究認為可能增加憂鬱症之懷孕婦女子癩前症 (preeclampsia) 之風險<sup>(5-6)</sup>，但目前最新之治療指引與專家意見仍建議可以用於不適合使用或是乙型交感阻斷劑治療效果不理想之偏頭痛患者<sup>(3-5)</sup>。在抗癲癇藥物方面，valproate 有致畸胎性、topiramate 則可能增加胎兒唇

顎裂之風險，皆應避免使用<sup>(7-9)</sup>。此外，考量對胎兒之風險，candesartan 亦不建議使用<sup>(5)</sup>。肉毒桿菌素 (onabotulinumtoxinA) 不會通過胎盤，但是在偏頭痛之懷孕婦女只有一個個案報告在孕期第 18 週施打，患者之頭痛有改善且對患者與胎兒皆無副作用<sup>(10)</sup>。由於現行之證據極少，因此目前最新之治療指引與專家意見尚未納入懷孕偏頭痛患者之治療建議<sup>(3,5)</sup>。在 CGRP 單株抗體部分，因為單株抗體可能通過胎盤<sup>(11)</sup>，且動物研究發現拮抗 CGRP 對動物胎兒有害<sup>(12)</sup>，在目前藥物試驗皆無納入懷孕婦女之情況下，由於無法確認其安全性，故不建議用於懷孕婦女<sup>(13)</sup>。

對於哺乳中的婦女，目前仍然建議須審慎使用偏頭痛預防性藥物。如需使用，第一線治療仍建議使用乙型阻斷劑，包括 propranolol 與 metoprolol<sup>(3,5)</sup>。乙型阻斷劑仍有機會出現在母乳中，但是對嬰幼兒並不會造成傷害<sup>(14-15)</sup>。在哺乳時期之第二線偏頭痛預防一般建議為 amitriptyline，雖然在母乳中含量極低且目前沒有月齡較大嬰兒發生副作用之報告，但是仍然需要注意鎮靜、吸奶力氣不足、便秘等可能副作用<sup>(5)</sup>。在抗癲癇藥物方面，valproate 雖然有機會出現在母乳中，但是對嬰幼兒影響有限，然而需要考量哺乳中婦女再度懷孕時使用 valproate 導致畸胎之風險<sup>(5)</sup>。Topiramate 在母乳中濃度的研究較少，由於證據不夠充分，因此較不建議使用哺乳中之婦女<sup>(16)</sup>。其餘用藥部分，目前沒有研究探討 flunarizine 在母乳中的濃度，但是 flunarizine 在嬰兒的藥物排除半衰期長達 19 天，因此較不建議使用在哺乳婦女<sup>(16)</sup>。目前並無肉毒桿菌素 (onabotulinumtoxinA) 在哺乳婦女之研究，雖說並無報告顯示肉毒桿菌素對母乳之影響，但亦無充分證據證明其安全性<sup>(5)</sup>。在 CGRP 單株抗體部分，由於目前沒有研究探討 CGRP 單株抗體在母乳中之濃度，臨床試驗亦未納入哺乳婦女，故無法確認其安全性，不建議用於哺乳中婦女<sup>(13,17)</sup>。

1. Sances G, Granella F, Nappi R, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23(3):197-205.
2. Silberstein SD. Headache in pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 4:727-756.
3. Diener HC, Forderreuther S, Gaul C, et al. Prevention

- of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract* 2020; 2:11.
4. Eigenbrodt, A.K., Ashina, H., Khan, S. et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17:501-514.
  5. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(4):209-219.
  6. Palmsten, K. et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology* 2013; 24:682-691.
  7. Meador, K. J. 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.
  8. Mines, D. et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2014; 23:1017-1025.
  9. Margulis, A. V. et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2012; 207:405.e1-405.e7.
  10. Robinson AY, Grogan PM. OnabotulinumtoxinA successfully used as migraine prophylaxis during pregnancy: a case report. *Mil Med* 2014; 179(6):e703-e704.
  11. Malek A. Role of IgG antibodies in association with placental function and immunologic diseases in human pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(3):235-249.
  12. Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J, Sathishkumar K. Calcitonin gene related family peptides: importance in normal placental and fetal development. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814:229-240.
  13. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache* 2018; 58(10):1658-1669.
  14. Sandström, B. & Regårdh, C. G. Metoprolol excretion into breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1980; 9:518-519.
  15. Kulas, J., Lunell, N. O., Rosing, U., Steen, B. &

Rane, A. Atenolol and metoprolol. A comparison of their excretion into human breast milk. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1984; 118:65-69.

16. Davanzo, R., Bua, J., Paloni, G. & FacchinA, G. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70, 1313-1324.
17. Tiseo, C., Ornello, R., Pistoia, F. et al. How to integrate monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide or its receptor in daily clinical practice. *J Headache Pain* 2019; 20:49.

### 3、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>。

月經偏頭痛之治療原則，分為急性治療與短期預防性治療<sup>(4)</sup>。為了幫助理解兩種治療之異同，本指引在此簡短介紹月經偏頭痛之急性治療證據。若患者為偶發之月經偏頭痛，可以在頭痛發生時使用急性治療。其中，sumatriptan 以及 rizatriptan 在「2 小時頭痛完全改善」之成效指標有最強的實證證據；在「2 到 24 小時持續頭痛完全改善」、「2 到 24 小時持續頭痛緩解」這兩項治療成效指標上，rizatriptan 則有最好的效果，其它證據我們將在急性治療指引討論<sup>(5-8)</sup>。月經期時間固定且月經偏頭痛較常發生的患者，適合短期預防性藥物治療。一般在週期前 2-3 天開始給藥，且持續五天，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>(9)</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>(10)</sup>。一個早期的小型研究顯示，sumatriptan 於月經前 2-3 天開始口服給藥 (25mg TID) 且持續使用五天，也對預防月經偏頭痛有幫助<sup>(11)</sup>。有研究以荷爾蒙貼片 (transdermal estradiol 100µg)<sup>(12-14)</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>(15)</sup>，一旦停藥，頭痛反而增加<sup>(14)</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性治療，而口服避孕藥 (oral contraceptives-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>(16-17)</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 Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.
4. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache* 2017; 57(2):194-208.
5. Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 2003; 102:835-842.
6. Nett R, Mannix LK, Mueller L, et al. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48:1194-1201.
7. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48:1286-1293.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Pfaffenrath V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs. placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993; 13(suppl 13):244.
13. Smits MG, van dMYG, Pfeil JP, Rijniere 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Sacco, S., Merki-Feld, G.S., Ægidius, K.L. et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017; 18:108.

#### 4、兒童與青少年之偏頭痛

兒童或青少年的偏頭痛，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之一<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/day，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/day<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 在兒童與青少年之療效並無一致之研究結果<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 於兒科病人預防性治療的研究文章，病人平均年齡為 10 到 15 歲，其每日使用劑量為 100-200mg 或 1.47-2.0mg/kg/day，結果顯示為有效降低頭痛發作頻次<sup>(18)</sup>。但是 2016 年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。在 2020 年有一個設計良好之隨機對照試驗，比較每三個月施打肉毒桿菌素 155U、74U、對照組在青少年 (12-17 歲) 慢性偏頭痛之治療成效，然而研究結果發現，無論是每月頭痛天數或是偏頭痛失能指標 (PedMIDAS score)，使用肉毒桿菌素 155U 或 74U 劑量的患者，和對照組相比無顯著改善，

然而接受肉毒桿菌素在青少年偏頭痛患者副作用少，無治療相關之嚴重不良反應<sup>(22)</sup>。然而根據台灣目前健保規範，肉毒桿菌素並無給付小於 18 歲之患者。

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，美國神經學會 AAN 與頭痛學會 AHS 於 2019 年之治療指引，認為 propranolol (20-40mg 每日三次) 有部分證據證明其療效，此外亦可考慮使用 topiramate (100mg/day 或 2-3mg/kg/day) 或是 amitriptyline (1mg/kg/day) 合併認知行為治療<sup>(23)</sup>。2009 年之歐洲 EFNS 治療指引則建議使用 flunarizine、propranolol 或 topiramate<sup>(24)</sup>。而 2019 年德國之治療指引，在兒童優先建議使用 flunarizine (5mg/day)，此外，在青少年亦建議可考慮 topiramate (15-100mg/day)<sup>(25)</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 Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1):1-211.
2. Lu SR1, Fuh JL, Juang KD, et al. Migraine prevalence in adolescents aged 13-15: a student population-based study in Taiwan. Cephalalgia 2000; 20:479-485.
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 S1, Marziniak M, Frese A, et al. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. Cephalalgia 2009; 29:436-444.
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* 2017; 376(2):115-124.
  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. Winner PK, Kabbouche M, Yonker M, Wangsadipura V, Lum A, Brin MF. A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine. *Headache* 2020; 60(3):564-575.
  23. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in *Neurology*. 2020 Jan 7; 94(1):50]. *Neurology* 2019; 93(11):500-509.
  24. 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.
  25. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. 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):2514183X18823377

## 5、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)</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>。總之，老年人偏頭痛的預防，缺乏實證，臨床使用仍以藥物安全為優先考量，並注意共病症，如心血管疾病或精神疾患<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. Edmeads J, Wang SJ. Headache in the elderly. In: Olesen et al Eds. Headache, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
  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.

鼓勵患者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，可幫助醫師正確評估藥物治療成效。

## 七、總結

台灣頭痛學會的共識建議，偏頭痛預防藥物之選擇，有效、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）、以及經濟考量（藥物之價格）為優先考量因素。根據上述考量，陣發性偏頭痛第一線藥物為 propranolol、flunarizine 與 topiramate；第二線藥物為 valproic acid、amitriptyline 與 CGRP 單株抗體。CGRP 單株抗體效果良好且副作用低，然因經濟考量與現行健保藥物申請之規範，列為第二線之治療藥物。慢性偏頭痛建議 topiramate、flunarizine、肉毒桿菌素注射和 CGRP 之單株抗體治療。其它預防陣發性偏頭痛的建議用藥可作為第二線治療。在各類預防藥物中，口服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耐受不良等問題。對於部分患者，亦可考慮合併數種藥物治療，以達到最佳之頭痛控制效果。CGRP 單株抗體藥物，須按照標準劑量與頻率施打，肉毒桿菌素治療可用於慢性偏頭痛病患，建議由經台灣頭痛學會認證之醫師按照標準位置與劑量施打，以確保療效與患者安全。陣發性偏頭痛患者在用藥 3 至 6 個月、慢性偏頭痛患者在用藥 6 至 12 個月後，醫師可評估是否需持續使用預防藥物或逐步停藥。對於合併有藥物過度使用頭痛之患者，最新研究證據顯示，合併停止止痛藥且同時開始使用預防用藥，效果較單獨使用上述兩種方式之一為佳。在開立處方治療的同時，患者之衛教亦相當重要，不適當之劑量、持續用藥時間過短、順從性差、或短期痊癒的預期心理，常是治療失敗的原因。此外，

表、台灣各種偏頭痛預防性治療之現行治療建議

## 1、陣發性偏頭痛之預防性藥物治療

| 藥物種類 (建議劑量 mg/day)  | 在頭痛預防性治療中的注意事項  | 證據強度            | 推薦等級 |
|---|---|-----------------|------|
| 乙型交感阻斷劑 Beta-blockers   |   |                 |      |
| Propranolol (40-160 mg/day)                                       | 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 mg/day)  |   | A               | I    |
| Atenolol (50-100 mg/day)  |   | B               | II   |
| Bisoprolol (5-10 mg/day)  |   | C               | II   |
| 抗癲癇藥物 Anti-epileptic drug * 預防偏頭痛須從低劑量起始，逐步調高，注意可能之副作用。避免於懷孕婦女使用。 |   |                 |      |
| Divalproex/valproate (300-1500 mg/day)                            | Valproate 製劑需注意肝功能，體重增加、掉髮等副作用。   | A               | I    |
| Topiramate IR/ER (50-200 mg/day)                                  | Topiramate 注意肢端麻木、認知障礙與體重減輕等副作用。可考慮使用持續性釋放劑型降低副作用發生機會。  | A               | I    |
| Lamotrigine (50-300 mg/day)                                       | 在偏頭痛之頭痛頻率預防效果尚無足夠證據。目前研究發現可減少預兆偏頭痛之預兆發生頻率。需注意皮膚紅疹之副作用，極少數患者有發生 Stevens Johnson syndrome 之風險。                      | C<br>減少預兆而非頭痛頻率 | III  |
| 鈣離子阻斷劑 Calcium channel blockers                                   |   |                 |      |
| Flunarizine (5-10 mg/day)   | Flunarizine 在歐洲治療指引為優先建議偏頭痛預防用藥 (>12 歲)。可能之副作用包括體重增加、嗜睡，老年人須注意錐體束外症候群副作用。   | A               | I    |
| Verapamil (120-240 mg/day)  | 需注意房室阻斷或心跳過慢等副作用。   | C               | III  |
| 抗憂鬱劑 Anti-depressants   |   |                 |      |
| Amitriptyline (25-75 mg/day)                                      | 在三環抗鬱劑 (TCAs) 中，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。無法用 amitriptyline 時可考慮之其他 TCAs，但療效較不確定。 | B               | I    |
| Imipramine (10-75 mg/day)   |   | C               | III  |
| Doxepin (10-75 mg/day)  |   | C               | III  |
| Clomipramine (10-75 mg/day)                                       |   | C               | III  |
| Venlafaxine (75-150 mg/day)                                       | 可能之副作用包括噁心、想吐、嗜睡等。此外，由於 SNRIs 可能造成心搏加速和血壓上升，因此心臟衰竭、近期有心肌梗塞、或是甲狀腺亢進患者需小心使用   | B               | II   |

| CGRP 單株抗體治療 * 目前健保並沒有給付 CGRP 單株抗體於陣發性偏頭痛，可經醫師評估自費使用           |   |   |     |
|---|---|---|-----|
| Galcanezumab<br>特殊針具之皮下注射<br>首次 240mg，其後每月一次 120mg            | 可用於難治型（2-4 種預防藥物無效或有副作用）陣發性偏頭痛之預防。有心肌梗塞病史、缺血性腦中風病史、偏癱偏頭痛與腦幹預兆偏頭痛或懷孕與哺乳中患者不建議使用。 | A | I   |
| Fremanezumab<br>傳統手動按壓之預填充式針筒皮下注射<br>每月一次 225mg 或每三個月一次 675mg |   | A | I   |
| 其他藥物  |   |   |     |
| Cyproheptadine (2-4mg/day)                                    | 低劑量開始使用，副作用嗜睡，建議用於小孩  | C | III |
| Simvastatin 20mg BID + vitamin D3 1,000 IU BID                | 不可取代標準藥物治療，且需有 statin 之使用適應症  | C | II  |
| Candesartan (16mg/day)  | 偏頭痛患者合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，可考慮替代性使用。  | C | III |
| Lisinopril (10-20mg/day)                                      | 偏頭痛患者合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，可考慮替代性使用。Lisinopril 屬於 ACEI 類藥物，需注意乾咳等副作用                | C | III |
| Clonidine (0.075-0.15mg/day)                                  | 在預防偏頭痛的證據較為有限，臨床上若偏頭痛患者合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，或可考慮替代性使用                              | C | IV  |

## 2、慢性偏頭痛之預防性藥物治療

| 藥物種類 (建議劑量 mg/day)   | 在頭痛預防性治療中的注意事項  | 證據強度 | 推薦等級 |
|--|---|------|------|
| 肉毒桿菌素 Botulinum toxin  |   |      |      |
| OnabotulinumtoxinA<br>每三個月 155-195 單位  | 劑量為 155-195 單位，施打部位應該按照 PREEMPT 標準注射法之標準位置與劑量。<br>* 自 2020 年開始，慢性偏頭痛患者，可經事前審查，由健保給付使用肉毒桿菌素預防偏頭痛 | A    | I    |
| CGRP 單株抗體 * 在慢性偏頭痛患者，目前 CGRP 單株抗體可經事前審查獲得健保給付使用。   |   |      |      |
| Galcanezumab<br>特殊針具之皮下注射<br>首次 240mg，其後每月一次 120mg   | 可用於難治型 (2-4 種預防藥物無效或有副作用) 慢性偏頭痛之預防。有心肌梗塞病史、缺血性腦中風病史、偏癱偏頭痛與腦幹預兆偏頭痛、或懷孕與哺乳中患者不建議使用。               | A    | I    |
| Fremanezumab<br>傳統手動按壓之預填充式針筒皮下注射<br>每月一次 225mg 或每三個月一次 675 mg。<br>* 按照健保給付標準，慢性偏頭痛患者選擇每月施打者，健保給付 225mg 每月施打一次 (然而按照原始藥物試驗之劑量設計，慢性偏頭痛患者若為每月施打，首次需施打 675mg，其後每月施打一次 225mg，此與健保給付標準不同) |   | A    | I    |
| 抗癲癇藥物 Anti-epileptic drug  |   |      |      |
| Topiramate IR/ER (50-200 mg/day)   | Topiramate 注意肢端麻木、認知障礙與體重減輕等副作用。可考慮使用持續性釋放劑型降低副作用發生機會。  | A    | I    |
| Divalproex/valproate (300-1500 mg/day)   | Valproate 製劑需注意肝功能，體重增加、掉髮等副作用。   | C    | III  |
| 鈣離子阻斷劑 Calcium channel blockers  |   |      |      |
| Flunarizine (5-10 mg/day)  | Flunarizine 在歐洲為優先建議偏頭痛預防用藥 (>12 歲)。可能之副作用包括體重增加、嗜睡，老年人須注意錐體束外症候群副作用。                           | B    | II   |
| 抗憂鬱劑 Anti-depressants  |   |      |      |
| Amitriptyline (10-75 mg/day)   | 除 amitriptyline 外，其他之 TCA, SSRI, SNRI 抗憂鬱劑用於慢性偏頭痛療效尚未證實。  | C    | II   |

## 3、非藥物偏頭痛預防性治療

| 藥物種類 (建議劑量)  | 在頭痛預防性治療中的注意事項  | 適用範圍     | 證據強度     | 推薦等級 |
|--|---|----------|----------|------|
| Vitamin B2 (Riboflavin, 400mg/day)                     | 不可以取代標準藥物治療   | EM/CM    | C        | II   |
| Magnesium citrate (600mg/day)                          | 不可以取代標準藥物治療   | EM/CM    | C        | II   |
| H3-L6 Diet   | 不可以取代標準藥物治療   | EM/CM    | B        | II   |
| Melatonin (3mg/day)                                    | 不可以取代標準藥物治療   | EM/CM    | C        | III  |
| Acupuncture  | 副作用少，可使用於口服藥物有副作用之患者                                    | EM       | B        | I    |
|  |   | CM       | C        | I    |
| 蜂斗菜 (Petasites, 75 mg BID)                             | 美國 FDA 檢驗後，發現有致肝毒性物質存在，因此 AAN 已經取消其治療指上之所有推薦            | 不建議用於偏頭痛 | A<br>不建議 | V    |
| Transcutaneous supraorbital neurostimulation           | 可作為作為藥物治療之輔助、或是用在對藥物治療無法耐受之族群，並且需按照規範之使用方式與頻次，方能達到治療效果。 | EM/CM    | B        | II   |
| High-frequency repetitive TMS-primary motor cortex     | 可作為作為藥物治療之輔助、或是用在對藥物治療無法耐受之族群，並且需按照規範之使用方式與頻次，方能達到治療效果。 | EM/CM    | B        | II   |
| Noninvasive vagal nerve stimulation (nVNS), gammaCore® | 可作為藥物治療之輔助、或是用在對藥物治療無法耐受之族群，並且需按照規範之使用方式與頻次，方能達到治療效果。   | EM       | B        | II   |
|  |   | CM       | C        | II   |
| 正念認知療法 (Mindfulness based cognitive therapy, MBCT)     | 正念認知療法在改善偏頭痛失能有其治療效果，但是目前之實證證據無法證實單獨使用正念認知療法可改善頭痛頻率     | EM/CM    | B        | II   |
| 有氧運動   | 每週三次、每次 30 分鐘之有氧運動。高強度間歇訓練效果較佳。                         | EM/CM    | C        | I    |
|  | 每週三次、每次 30 分鐘之有氧運動，合併偏頭痛預防性藥物治療，可加強口服偏頭痛預防藥物之效果。        | CM       | B        | I    |
| 瑜珈   | 每週五次、每次 60 分鐘，結合傳統瑜珈、調息法 (Pranayama) 練習、放鬆練習與冥想。        | EM/CM    | C        | II   |

## 附註

### 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。