

## 偏頭痛藥物治療的新進展

王嚴鋒

**摘要：**偏頭痛一直在全球各種疾病所致失能中名列前茅，然而所受到的關注長期不足，許多病患也一直沒有得到足夠的治療。根據發作頻率以及病程長短，偏頭痛可分為陣發性偏頭痛以及慢性偏頭痛。在台灣頭痛學會最近發表的治療指引中，急性治療的第一線口服用藥包括偏頭痛專一性的 triptan 類以及非專一性的乙醯胺酚、ibuprofen、naproxen 及 diclofenac，而注射劑型的 prochlorperazine 也是選項之一。較新的偏頭痛專一性藥物以 5-HT<sub>1F</sub> 受體為標的的 ditan 類和以降鈣素相關胜肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)受體為標的的 gepant 類。第二線用藥為其他非固醇性抗發炎用藥，注射劑型的 ketorolac 和 metoclopramide。急性治療建議採取分層照護的策略，中重度的發作可及早使用偏頭痛專一性藥物治療。若病患發作頻率較高、失能較嚴重或是對於急性藥物療效不佳或有禁忌症時，需考慮預防治療以減少發作頻率。對於陣發性偏頭痛而言，第一線用藥包括 propranolol、topiramate 以及 flunarizine，而第二線用藥則有 amitriptyline、valproic acid 和 CGRP 單株抗體。在慢性偏頭痛方面，第一線用藥為 topiramate、flunarizine、onabotulinumtoxinA 以及 CGRP 單株抗體，其他也能用在陣發性偏頭痛的預防藥物則為二線用藥。OnabotulinumtoxinA 和 CGRP 單株抗體和傳統口服預防藥物相較，作用較長且耐受性較佳。這些新藥的面世，對於偏頭痛的治療正產生革命性的影響，預期將能顯著改善偏頭痛病患的治療預後以及生活品質。

**關鍵詞：**偏頭痛治療，指引，CGRP，注射型藥物，預後

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:202-11) DOI:10.6320/FJM.202403\_28(2).0009

偏頭痛是一種相當常見而且能造成相當大失能的神經科疾病，在人群之中的盛行率約為 10-15%左右，在東亞各國的數據稍低於西方各國的研究資料[1]。在我國的研究約為 9.1%，其中女性為 14.4%，男性為 4.5%，女男比約為 3 比 1[2]，各國的趨勢相仿。性別之間的差異，從女性青春期的後開始逐漸明顯，至女性更年期之後，兩性之間的盛行率又漸漸靠近。

在臨床的診療上，仍有許多尚待改善之處，根據世界衛生組織的全球疾病負擔(Global Burden of Disease)研究，偏頭痛長期以來是所有疾病中的第 2 大失能疾病，僅次於下背痛，而在 50 歲以下的族群，甚至排名第 1[3,4]。這個局勢在過去 20 多年來並沒有改變。這個現象反應了 2 件很重要的事實，首先，在一般民眾和醫療人員中，對於偏頭痛

診療上的認知，仍有很大的進步空間，也就是說在許多人的認知裡，偏頭痛只是一個症狀，並不是一個需要治療的疾病。

事實上正好相反，偏頭痛不僅是一個疾病，而且如果好好診療的話，對於病患的生活品質應該能有非常重大的影響。其次，這個排名也反應了一個事實，在以往，可以用來治療偏頭痛的藥物有許多不足之處，有些藥物可能是療效不佳，另外也有些藥物可能是副作用太大，以至於病患在治療期間，療效和耐受性之間，無法達到一個很好的平衡。

根據美國的 Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST)研究顯示，偏頭痛的病患中，只有約將近一半左右得到正確的診斷，只有 3 成左右使用過急性用藥治療，只有略高於 1 成曾經使用過預防用藥治療[5]。而根據最近另外一個 Chronic

---

台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

通訊作者聯絡處：王嚴鋒，台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科，台北市北投區石牌路二段 201 號。

E-mail: yfwang851106@gmail.com

表一：無預兆偏頭痛診斷基準

- 
- A. 至少有 5 次發作符合基準 B-D
- 
- B. 頭痛發作持續 4-72 小時(未經治療或無效)
- 
- C. 頭痛至少具下列 4 項特徵其中 2 項：
1. 單側
  2. 搏動性
  3. 疼痛程度中或重
  4. 日常活動會使頭痛加劇或避免此類活動(如走路或爬樓梯)
- 
- D. 當頭痛發作時至少有下列一項：
1. 噁心及/或嘔吐
  2. 畏光及怕吵
- 
- E. 沒有其他更合適的 ICHD-3 診斷
- 

表二：慢性偏頭痛診斷基準

- 
- A. 頭痛 (可以類偏頭痛[migraine-like]及/或類緊縮型[tension-type-like])  
發作每月  $\geq 15$  天，已  $> 3$  個月，且符合基準 B 及 C
- 
- B. 發生於已經有至少 5 次發作符合無預兆偏頭痛  
及/或預兆偏頭痛的病人
- 
- C. 發作每月  $\geq 8$  天，已  $> 3$  個月，且符合下列之一：
1. 無預兆偏頭痛
  2. 預兆偏頭痛
  3. 開始發作時病人相信是偏頭痛，而且使用翠普登(triptan)或麥角鹼藥物(ergot derivative)可達到緩解
- 
- D. 沒有其他更合適的 ICHD-3 診斷
- 

Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) 研究，偏頭痛患者的治療，存在有四大障礙，分別是尋求醫療人員幫助，得到正確的診斷，最低限度的合適藥物治療，以及沒有過度使用急性藥物，這個研究的結果顯示，偏頭痛患者能夠突破重重關卡，得到適切治療的比例約只有 1 成，而程度比較嚴重的慢性偏頭痛，雖然曾經求診的比例較高，但最終達到治療目標的比例卻遠低於陣發性偏頭痛[6]。這些研究的結果顯示，偏頭痛的診療，在一般病患甚至醫療人員之間的認知上，都存在有很大的進步空間。

偏頭痛的診斷，根據第 3 版國際頭痛疾病分類上的診斷基準而確立[7] (表一)，以最常見的無預兆偏頭痛為例，診斷上可以用「54321 PUMA 嘔怕」的口訣來記憶，「5」是指發作 5 次以上，「43」是指發作長度 4 小時到 3 天，「2」是指 PUMA 這 4 個頭痛特徵當中符合 2 項，也就是 Pulsatile、

Unilateral、Moderate to severe、aggravated by physical Activities，「1」是指頭痛伴隨症狀，噁心或嘔吐，怕光及怕吵，符合其中至少 1 項。如果根據有無預兆，又可二分為無預兆偏頭痛和預兆偏頭痛，其中預兆偏頭痛較為少見，在歐美的研究中約佔偏頭痛病患的 3 分之 1，但在東亞的研究中約佔 10 分之 1。

由於以往的流行病學研究，指出了預兆偏頭痛與血管風險之間的關係，因此在診療上常常會被提出來特別討論。此外，偏頭痛也可以根據頭痛發作頻率，分為陣發性偏頭痛(episodic migraine)以及慢性偏頭痛(chronic migraine)，所謂的慢性偏頭痛，並不是指頭痛病史很久稱為慢性，而是指偏頭痛發作不但相當頻繁，而且這樣的情形已經持續很一段時間，在診斷上，慢性偏頭痛指的是，1 個月至少 15 天以上有頭痛發作，其中 8 天以上符合偏頭痛的診斷準則，或者是必須服用偏頭痛專一性藥物，

表三：2022 台灣頭痛學會偏頭痛急性治療指引建議用藥

## 第一線藥物

- Migraine-specific\*: triptans, ditans, gepants
- Non-specific: acetaminophen, ibuprofen, naproxen, diclofenac
- Prochlorperazine IM

## 第二線藥物

- Ergots
- Other NSAIDs PO, ketorolac IV/IM
- Metoclopramide IV/IM

\*Ditans 和 gepants 台灣目前尚未上市

這樣的頻繁發作持續超過 3 個月以上(表二)，換句話說，慢性偏頭痛指的是有一半以上的日子有頭痛，有一半以上的頭痛是偏頭痛，這樣的情形持續 3 個月以上。

因此可以想見，這樣頻繁的發作，對於病患的生活品質和工作效率，都造成極大的影響以及失能，而在治療上，這樣的情形對於臨床醫師而言，治療上較為困難，也相當具有挑戰性。因此在臨床試驗之中，經常將陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛分開考量。在慢性偏頭痛的病患，經常合併有藥物過度使用頭痛(medication-overuse headache)[8]，會使得臨床處置上更加複雜。所謂的藥物過度使用頭痛，指的是在長期過度使用止痛藥之後，反而造成頭痛頻率和嚴重程度慢慢增加，最終演變成天天吃止痛藥但還是天天痛，不吃止痛藥就痛起來的狀況。

根據研究顯示，約有 3 分之 2 藥物過度使用頭痛的病患，能夠符合物質依賴(substance dependence)的診斷準則，也就是說這是一種類似藥物成癮的現象，因此在處置上，一般也會建議須戒除過度使用的止痛藥，另外，由於流行病學的研究顯示，每週使用止痛藥超過 2 天，會增加偏頭痛慢性化的風險，也就是由陣發性偏頭痛演變為慢性偏頭痛，因此，在偏頭痛的臨床治療上，需避免過度頻繁的止痛藥使用，以免長期下來，產生藥物過度使用頭痛。

在偏頭痛的藥物治療方面，一般來說可以分為急性治療以及預防治療，所謂的急性治療，就是提供急性發作時的症狀緩解，也就是止痛藥，這些藥物只有在急性發作時使用，而且需避免過度使用。

而預防治療，則是改變病程的治療，在長期規律服用之後，能夠有效減少偏頭痛的發作。在臨床

實務方面或者是臨床試驗中，急性治療和預防治療的觀察指標有所不同，急性治療的目標是在急性期讓頭痛緩解，因此觀察的主要指標為短時間內頭痛是否解除，或者是功能是否恢復，也就是病患是否能恢復到如常地進行日常的活動，像是上班、上課、社交或休閒活動等等，而產生療效的定義，通常是 2 小時後，是否達到頭痛緩解甚至消失。

而預防治療的觀察指標，通常是頭痛的頻率是否下降，因此需要透過每日記錄的頭痛日記，來觀察頭痛發作頻率的變化，確認療效，並藉此進行藥物的調整，而產生療效的定義，通常為是否達到 50%或以上的頭痛頻率下降，也就是每個月頭痛天數(monthly headache days)或每個月偏頭痛天數(monthly migraine days)和治療前相比減少 50%以上。

台灣頭痛學會在 2022 年，在回顧最新的臨床實證後，更新了偏頭痛的急性治療指引[9](表三)。在第一線用藥方面，根據其作用機轉，分為偏頭痛專一性用藥(migraine-specific)和非專一性用藥(non-specific)，在偏頭痛專一用藥方面，有大家耳熟能詳的 triptan 類藥物，包括了 sumatriptan (Imigran)和 rizatriptan (Rizatan)，另外，還有最新進展的 ditan 類和 gepant 類藥物。

在非專一性藥物中，乙醯胺酚(acetaminophen)以及包括 ibuprofen、naproxen 和 diclofenac 在內的非固醇性抗發炎藥物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)都是一線用藥，另外注射劑型的 prochlorperazine (Novamin)也是相當重要的急性用藥。在二線用藥方面，包括了麥角鹼類，其他的口服非固醇性抗發炎藥物，注射劑型的 ketorolac 和 metoclopramide 都是可選擇的藥物。



分層照護(stratified care)是偏頭痛急性治療的重要觀念，對於中重度以上的發作，可直接採用偏頭痛專一性用藥，而對於輕中度以下的發作，可採用非專一性藥物治療。另外，近年來在偏頭痛的機轉方面，最重要的發現莫過於 calcitonin gene-related peptide (CGRP)在偏頭痛病生理的角色，研究人員在偏頭痛病患急性發作時，發現外頸靜脈血液中，CGRP 的濃度上升，而這個現象可被 sumatriptan 所阻斷。

根據以上發現，目前的理解是，偏頭痛急性發作時，CGRP 會由大腦腦膜附近的三叉神經末端所釋放，與其受體接合後，引發後續的疼痛傳遞路徑的活化，而 triptan 類藥物，是一種血清素 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受體的催動劑，可以抑制 CGRP 的釋放，進而阻斷偏頭痛的發作，進而達到臨床止痛的效果[10]。然而，雖然和麥角鹼類相較，triptan 類藥物較具專一性，但在 5-HT<sub>1B</sub> 受體上的作用，還是有可能引發血管收縮，也就是說，這一類的藥物儘管已經比麥角鹼類安全，但還是有些血管風險的疑慮，尤其是在本身已經有其他血管危險因子的病患。

因此，近年來有研究人員開發以 5-HT<sub>1F</sub> 受體為標的的藥物，由於這個受體，並不存在於血管壁，因此也比較沒有血管收縮的顧慮，這類藥物稱為 ditan 類藥物，目前唯一上市的藥是 lasmiditan (Reyvow)，在 SAMURI 跟 SPARTAN 這兩個主要的臨床試驗中，和安慰劑相比較，lasmiditan 治療組，有較高的比例達到 2 小時後無痛，2 小時後最困擾症狀消失，最困擾症狀 (most bothersome symptoms)指的是除了頭痛之外，病患最感到困擾的症狀，像是噁心、怕光等等，而其中最常見的不良反應為頭暈，而心血管腦血管相關不良反應，發生比例低，而且大多為輕到中度[11,12]。

另外一類的藥物，則是針對 CGRP 受體的小分子藥物，稱為 gepant 類藥物，目前已上市的有 rimegepant (Nurtec 或 Vydura) 和 ubrogepant (Ubrelvy)這 2 個藥物，在臨床試驗中的療效，都勝過安慰劑組，而不良反應的發生率則與安慰劑相差無幾，包括了噁心、嗜睡等等[13-16]，gepant 類的臨床試驗結果，刊登於 NEJM、Lancet、JAMA 等重量級醫學期刊，除了因為是針對新機轉的新藥物，對醫療可能產生根本上的改變之外，更重要的

是，偏頭痛的盛行率很高，這類新藥的問世，對於社會經濟層面也可能有相當大的影響，相當值得注目。

接下來要談到的是預防治療，有相當比例的偏頭痛病患，所需要的治療不僅止於在急性發作時所使用的急性治療，而是也需要以預防藥物介入治療。一般而言，可以由以下面向來考慮，病患的發作是否造成嚴重的功能性障礙(是否經常造成工作、課業方面的效率顯著減損，甚至需請病假)，發作的頻率是否超過每個月 4 天或以上，對於急性用藥是否療效不佳或者是有禁忌症，此外，病患自身的偏好也需列入考量。在另一方面，對於預兆偏頭痛需要加以特殊考量，有鑑於預兆偏頭痛與血管風險之間的顯著性，對於此類病患需要更積極地來預防治療，減少發作。

一般預防治療的原則，採取的是由低劑量開始慢慢增加(start low, go slow)的方式來進行，同時以頭痛日記來監測頭痛頻率的變化，並觀察是否有副作用產生，通常治療期間維持數個月，直到頭痛頻率下降到一定的程度，才逐漸減藥，甚至停藥。一般而言，預防治療的藥物，可以 ABCD 的方式來記憶，A 指的是 AED (antiepileptic drugs)，ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitor，特指 lisinopril)，ARB (angiotensin receptor blocker，特指 candesartan)；B 指的是 beta blocker 以及 botulinum toxin A (特指 onabotulinumtoxinA)；C 指的是 CCB (calcium channel blocker，尤其是 flunarizine)跟 CGRP antagonist；而 D 則是是 antiDepressant，主要包括了三環類(如 amitriptyline)和 SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor，尤其是 venlafaxine)類的藥物。

根據台灣頭痛學會 2022 年所發布的治療指引 [17] (表四)，預防治療根據陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛的分類有不同的選擇考量。在陣發性偏頭痛的預防治療上，第一線的用藥為 propranolol、topiramate 及 flunarizine 等，而二線用藥為 amitriptyline、valproic acid 和 CGRP 單株抗體，在慢性偏頭痛的治療方面，第一線的用藥為 topiramate、flunarizine、onabotulinumtoxinA 和 CGRP 單株抗體，其他的藥物為二線用藥。

除了傳統的口服預防用藥之外，近年來相當受

表四：2022 台灣頭痛學會偏頭痛預防治療指引建議用藥

陣發性偏頭痛	第一線藥物	第二線藥物
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Propranolol (40-160 mg/day)</li> <li>- Topiramate IR or XR (50-200 mg/day)</li> <li>- Flunarizine (5-10 mg/day)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valproic acid (300-1500 mg/day)</li> <li>- Amitriptyline (25-75 mg/day)</li> <li>- CGRP monoclonal antibodies*</li> </ul>
慢性偏頭痛	第一線藥物	第二線藥物
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Topiramate IR or XR (50-200 mg/day)</li> <li>- Flunarizine (5-10 mg/day)</li> <li>- OnabotulinumtoxinA 155U/12 weeks</li> <li>- CGRP monoclonal antibodies*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Other preventives used for episodic migraine</li> </ul>

\*目前台灣已上市的是 galcanezumab 和 fremanezumab

到矚目的是注射型的預防用藥。傳統的口服預防用藥，其臨床用途原先多針對其他疾病所開發，後來由於發現在偏頭痛有其療效，因此也可使用於偏頭痛的預防治療，然而這些藥並非專一作用於偏頭痛的相關機轉，因此多半有全身性的副作用，如乙型阻斷劑可能造成心跳過慢、血壓降低、疲倦等症狀，抗癲癇用藥則多半有頭暈、嗜睡、反應變慢等副作用，而抗憂鬱劑則可能有嗜睡、口乾、便秘等副作用，病患可能受限於副作用，而無法達到標準治療劑量，尤其是這些藥物的療效，通常需要 2、3 週的時間才慢慢發揮，所以有些病患甚至只感受到副作用，在真正藥效發揮前，就已經停藥，相當可惜。

而注射型藥物，或較無全身性作用，或因作用標的較為專一，通常耐受性較高，此外，和口服用藥需每天服用相較，注射型藥物僅須每個月，甚至是每 3 個月注射 1 次，便利性和遵囑性較為優越，是臨床醫師治療偏頭痛的手中利器。然而，這些注射型藥物的治療相關醫療花費較高，也對其廣泛應用造成了限制，幸而健保署在特定注射型藥物已可有條件給付，是這類病患的福祉。

注射型藥物主要有肉毒菌素以及 CGRP 單株抗體兩類。肉毒菌素最為人熟知的是在醫美上的應用，而在神經疾病的方面，包括了半面痙攣症、眼瞼痙攣症、斜頸症和中風後肢體痙攣等，也有其臨床應用。肉毒菌素在偏頭痛方面的療效，起始於意外發現，美國的一位整形外科醫師 William J. Binder，在為病患施打肉毒菌素除皺的時候，意外發現有些病患的頭痛也獲得改善，從此開啟了一連串的臨床試驗，探索肉毒菌素注射在頭痛疾病的療效，然而這條路非常坎坷，剛開始的時候有許多不

同的打法和劑量，經歷了許多失敗，在緊縮型頭痛和陣發性偏頭痛的治療並不成功，最後終於發現，只有高頻率的偏頭痛才可能有效，因此便有了 2 個利用 onabotulinumtoxinA 針對慢性偏頭痛的 2 個跨國多中心的雙盲試驗，也就是 PREEMPT 1 跟 PREEMPT 2[18,19]，試驗的結果發現，onabotulinumtoxinA 的注射效果勝過安慰劑注射，至此確立了 onabotulinumtoxinA 注射在慢性偏頭痛的地位，成為標準治療之一。

值得注意的是，肉毒菌素的諸多產品中，不同產品可能有不同的適應症，就算是同為 botulinum toxin A 由於製程、賦形劑的不同，也可能有不同的藥理特性和臨床作用，為避免魚目混珠，美國食品藥物管理局規定每個不同的產品，需有獨一無二的學名，不再以肉毒菌素籠統稱之，目前學名為 onabotulinumtoxinA 者就是大家耳熟能詳的 Botox，是唯一針對慢性偏頭痛進行臨床試驗者，其他的肉毒菌素產品在慢性偏頭痛的治療上尚無實證。

OnabotulinumtoxinA 在慢性偏頭痛的治療，在施打部位和劑量方面，和醫美以及其他用途的使用上有很大的不同，在 PREEMPT 試驗之後，已經標準化，現在稱之為 PREEMPT 注射法(PREEMPT paradigm)，施打於 frontalis、procerus、corrugator、temporalis、occipitalis、cervical paraspinals 和 trapezius 這 7 群肌肉，一共施打 31 個點，每 1 個點 5 單位，總共是 155 單位，每 12 週注射 1 次。

在這兩個臨床試驗中，若病患反應不佳，可於 temporalis、occipitalis、trapezius 這 3 群肌肉最痛處或壓痛處，額外加打最多 8 點，也就是說，一共注射 31-39 點，155-195 單位。根據各國的治療指引

表五：肉毒菌素治療慢性偏頭痛的各國治療指引與給付規定

	AAN (美國)	EHF (歐洲)	NICE (英國)	台灣健保署
適應症	慢性偏頭痛	慢性偏頭痛	慢性偏頭痛	慢性偏頭痛
治療起始	無特殊指示	失敗 2-3 種預防用藥	失敗 3 種預防用藥	失敗 3 種預防用藥(包括 topiramate 在內)
藥物過度使用	無特殊指示	注射開始前先戒藥	需適當處理	無特殊指示
治療結束	無特殊指示	1. 無療效(注射 2-3 療程後，頭痛頻率減少<30%) 2. 連續 3 個月每月頭痛<10 天(4-5 個月後重新評估)	1. 無療效(注射 2 療程後，頭痛頻率減少<30%) 2. 近 3 個月已轉為陣發性偏頭痛(即每月頭痛<15 天)	1. 無療效(注射 2 療程後，頭痛頻率減少<50%) 2. 完成 6 次療程後，6 個月內不得再申請

和給付規範[20] (表五)，由於肉毒菌素注射治療花費較高，因此通常使用於多種口服藥物治療失敗的病患，對於合併藥物過度使用頭痛的病患，歐洲以及英國的指引建議，需戒除過度使用的急性用藥，在開始注射後，若療效不佳，或已達治療目標，則需終止治療，待病患再度惡化，可再度施打。

根據我國健保署的給付標準，符合慢性偏頭痛診斷標準的病患在 3 種或以上的預防用藥治療失敗後(其中至少包括 topiramate)，可檢附頭痛日記申請 2 個療程，每個療程 155 單位，間隔 3 個月，2 個療程後，若未達 50% 的頭痛頻率下降，視為治療失敗，需停止注射。若 2 個療程後，達到療效指標，則可額外申請給付 4 次療程，一共 6 次療程完成後，6 個月內不得再度申請。

由於偏頭痛急性發作時，CGRP 釋放，引發後續的三叉神經疼痛系統的活化，而阻斷 CGRP 神經傳遞路徑，也已證實能夠阻斷偏頭痛的急性發作，因此後續也有藥廠開發出單株抗體，嘗試用於偏頭痛的預防治療，目前已上市的共有 4 種單株抗體，其中有 1 種針對的是 CGRP 受體(erenumab)，另外 3 種則是針對 CGRP 分子(galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)。這 4 種單株抗體，都曾分別針對陣發性偏頭痛以及慢性偏頭痛，分別進行臨床試驗，並取得了一致性的成功。

因此，這 4 種單株抗體也先後獲准上市。我國目前市面上可得的選擇為 galcanezumab (Emgality) 和 fremanezumab (Ajovy)。Galcanezumab 透過 EVOLVE-1 和 EVOLVE-2 兩個臨床試驗，證實了

在陣發性偏頭痛的療效[21,22]，也透過 REGAIN 這個臨床試驗，證實了在慢性偏頭痛的療效[23]，其中 EVOLVE-2 和 REGAIN 這 2 個試驗台灣都參與其中。而 fremanezumab 則是透過 HALO EM 跟 HALO CM 這 2 個臨床試驗分別證實了其於陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛的療效[24,25]。這 2 個藥物，後續又分別透過 CONQUER 和 FOCUS 這 2 個臨床試驗，證實了其於難治型偏頭痛病患的療效，也就是經歷 2-4 種預防用藥治療失敗的病患[26,27]。

單株抗體類的藥物，安全性是最常被探討的優勢之一，在治療期間，最常見的副作用是注射反應，也就是注射部位的紅腫熱痛，大部分會在幾天內自行緩解，其他的不良反應並不常見，後續有一些臨床實務的研究，指出便秘是可能的副作用之一，尤其是使用 erenumab 治療的患者。另外在文獻中，也經常被探討的就是開始發揮作用所需的時間較短，不少臨床試驗的事後分析都指出，注射後在 1 週內就能看出治療組和安慰劑組的差異，有些研究甚至認為，差異在注射後 1 天就能看到。

雖然這些資料看來相當讓人驚豔，不過我們對於療效仍需要有比較務實的理解跟期待，這些研究所比較的是，兩組病患之間，注射完第 1 週或第 1 天，有偏頭痛發作病患比例上的差異，但在個別病患，倒不見得會有如此明顯而迅速的療效。

此外，雖然近來的文獻都指出了單株抗體卓越的療效，但並非所有病患都能夠得到如此良好的療效，尤其是如果治療時間不夠長，短期間不一定能看出療效，以 galcanezumab 在 REGAIN 試驗的資



料看來，3 個月的治療下來，只有約近 3 成的慢性偏頭痛病患，可以達到 50 %的頭痛頻率進步，而根據 fremanezumab 在 HALO CM 試驗的資料，3 個月後有約近 4 成左右可以產生療效，不過這數字上的差異，其實也不代表 2 種抗體之間療效孰優孰劣，畢竟這是 2 個不同的臨床試驗，除了試驗上的設計有所不同，更重要的是安慰劑效應也不同。

在臨床實務上，單株抗體的給付條件和肉毒菌素的給付規定相仿，只有頑固型慢性偏頭痛病患可以申請，病患需符合慢性偏頭痛診斷，並經歷 3 種或以上預防用藥的治療失敗，其中至少包括 topiramate，首次申請如果通過會給付 3 個月的療程，病患如果產生 50%或以上的頭痛頻率進步，則可申請後續的 3 個月療程，這 6 個月的療程結束後，半年內不得再申請，申請時須檢附病歷資料與頭痛日記佐證。

根據健保給付規範，肉毒菌素與單株抗體不能併用，換句話說，所申請給付的療程在時間上不能有所重疊，然而在學理上，肉毒菌素注射可能可以減少 CGRP 的釋放，而單株抗體則是阻斷 CGRP 釋放後的作用，因此合併使用，同時阻斷上下游的機轉，可能有協同效應(synergistic effect)，實務上，目前也有一些小規模的研究指出，若肉毒菌素注射後有些許進步，但療效不甚理想者，加上單株抗體合併治療，有更優越的療效[28]。

另外值得一提的是，雖然 CGRP 單株抗體，在臨床試驗上已經證實了其於陣發性偏頭痛與慢性偏頭痛的療效，但目前健保只有條件給付於慢性偏頭痛的治療，若擱置健保給付規定不談，其實單株抗體也可用於陣發性偏頭痛的治療，相較之下，肉毒菌素注射根據臨床試驗結果只適用於慢性偏頭痛，並不適用治療陣發性偏頭痛及緊縮型頭痛患者。

這些注射型藥物的問世，給予偏頭痛病患更多元的治療選擇，在療效方面，這些注射型藥物不亞於傳統的口服治療用藥，在安全性方面，以及臨床使用的便利性方面，都優於傳統的口服用藥。目前比較注射型預防用藥以及口服預防用藥的臨床研究並不多，但根據 FORWARD 和 HER-MES 這些研究[29,30]，注射型預防用藥的耐受性優於傳統劑型 topiramate，甚至在療效方面，似乎也略勝一籌，不過，這些研究僅止於特定藥物之間的比較，其結

論是否適用於緩釋型 topiramate 甚至是其他的口服預防用藥，仍有待後續更多的研究。

隨著對偏頭痛病生理機轉的進一步了解，近年來的新藥也如雨後春筍一般接連上市，也帶來偏頭痛病患的新希望，期待在不久的將來，可以見到偏頭痛在全球疾病負擔排名的下降。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

1. Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018;391:1315-30.
2. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: A population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-72.
3. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018;19:17.
5. Lipton RB, Munjal S, Alam A, et al. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline study methods, treatment patterns, and gender differences. *Headache* 2018;58:1408-26.
6. Buse DC, Armand CE, Charleston Lt, et al. Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Headache* 2021;61:628-41.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache

- Disorders, 3rd ed. Cephalalgia 2018;38:1-211.
8. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:5.
  9. Lau CI, Wang YF. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache S. 2022 Taiwan Guidelines for Acute Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2022;31:89-113.
  10. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338-50.
  11. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-32.
  12. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019;142:1894-904.
  13. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: A randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:737-45.
  14. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-9.
  15. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1887-98.
  16. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019;381:2230-41.
  17. Wu JW, Yang CP; Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache S. 2022 Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2022;31:164-202.
  18. 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.
  19. 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;30:804-14.
  20. Wang YF. OnabotulinumtoxinA injection in the treatment of chronic migraine. *Prog Brain Res* 2020;255:171-206.
  21. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1080-8.
  22. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-54.
  23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:e2211-21.
  24. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: Subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020;21:114.
  25. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008.
  26. Mulleners WM, Kim BK, Lainez 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;19:814-25.
27. 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; 394:1030-40.
  28. Wang YF, Wang SJ. CGRP targeting therapy for chronic migraine-evidence from clinical trials and real-world studies. *Curr Pain Headache Rep* 2022;26:543-54.
  29. 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;59:1700-13.
  30. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - A randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022;42: 108-18.

# Recent Advances in Pharmacological Treatment of Migraine

Yen-Feng Wang

**Abstract:** Migraine has been one of the leading causes of disease-related disability globally, and has been under-recognized and under-treated. Migraine can be divided into episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM) based on the headache frequency and disease duration. According to the recently published guidelines by the Taiwan Headache Society, first-line oral agents for acute treatment consist of migraine-specific agents, namely triptans, and non-specific agents, namely acetaminophen, ibuprofen, naproxen and diclofenac, and parenteral prochlorperazine is also recommended. Newer migraine-specific medications target 5-HT<sub>1F</sub> receptor, i.e. ditans, or calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor, i.e. gepants. Second-line agents include ergots, other non-steroidals, and parenteral ketorolac and metoclopramide. Stratified care is a recommended approach in the acute treatment, and migraine-specific medications should be considered first for patients with moderate to severe attacks. For patients with higher headache frequencies, greater functional disabilities, or failure or contraindications for acute treatment, preventive treatment should be considered to reduce the attack frequency. First-line agents for EM include propranolol, topiramate, and flunarizine, whereas second-line agents are amitriptyline, valproic acid, and CGRP monoclonal antibodies. On the other hand, topiramate, flunarizine, onabotulinumtoxinA, and CGRP monoclonal antibodies are first-line agents for CM, and other agents commonly used in the preventive treatment of EM are second-line agents. OnabotulinumtoxinA and CGRP monoclonal antibodies, when compared with oral preventive medications, are characterized by longer duration and better tolerability. The availability of these newer agents is revolutionizing the management of migraine, and is expected to significantly improve the treatment outcome and quality of life of migraine patients.

**Key Words:** migraine treatment, guideline, CGRP, injectable medication, prognosis

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:202-11) DOI:10.6320/FJM.202403\_28(2).0009

---

Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Address Correspondence to: Yen-Feng Wang, Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, No. 201, Shi-Pai Road, Bei-Tou District, Taipei, Taiwan. E-mail: yfwang851106@gmail.com