

頭痛電子報 第134期

台灣頭痛學會網站:<http://www.taiwanheadache.com.tw/>

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 104 年 9 月

【本期內容】

- 頭痛治療藥物與睡眠 p.2
- IHS 北京 Headache Master School 台灣代表名單 p.1
- 2015台灣頭痛學會年會Oct3-4(Sat-Sun) p.5

各位頭痛學會的會員大家好：

頭痛與睡眠的關係錯綜複雜，多數學者認為二者是雙向關係：睡不好容易頭痛，頭痛連續發作也睡不好。雖然探討其間因果關係的研究不易進行，然而，頭痛治療藥物的影響，扮演著重要的角色。如何讓病人睡得好、痛得少，用藥絕對是門藝術。本期頭痛電子報有請雙和醫院神經內科官怡君醫師，為大家剖析頭痛治療藥物與睡眠的關係。本期內容先針對急性頭痛緩解藥物討論，至於頭痛預防藥物的影響，下期待續。

電子報主編：陳韋達醫師

秘書處報告:

1. 2015台灣頭痛學會年會暨第四屆第二次會員大會將於十月三(SAT)至四日(SUN) 假台北市交通部集思國際會議中心舉行，現已接受報名 (詳見p. 5)
2. 2015年IHS北京 Headache Master School台灣代表甄選名單公告：

方楨文 周啟庠 林剛旭 柯登耀 彭冠博 黃祐賢 劉子洋 鄭又禎

台灣頭痛學會 敬啟

頭痛治療藥物與睡眠 (Part 1)

官怡君醫師

台北醫學大學暨衛生福利部雙和醫院神經內科

原發性頭痛疾患 (primary headache disorder) 相當常見，不少患者的日常生活都會受到影響，也常合併一些神經科疾病如憂鬱症、癲癇及睡眠疾患。很多種頭痛病症都可以觀察到頭痛與睡眠之間有明顯的關聯，如偏頭痛、睡眠頭痛 (hypnic headache) 和叢發性頭痛。睡眠問題包括睡太多、睡太少、不適當的時間睡眠或不適當的睡眠行為等，都可能是伴隨著頭痛的症狀之一，或是頭痛的誘發因子（如約有半數的偏頭痛患者若睡眠不足易產生頭痛），甚至是導致頭痛慢性化的原因；反之，頭痛也可以是睡眠障礙的症狀或是因為使用調節醒睡週期藥物所導致的副作用；再者，睡覺也可以是改善某些頭痛的方法。由此可知，睡眠障礙對頭痛疾病的進展扮演重要的角色，且或多或少牽涉到負責疼痛處理的三叉血管神經系統調節，而頭痛患者的中樞神經功能障礙，也可反向造成醒睡週期的不平衡。

頭痛與睡眠的關係錯綜複雜，目前的研究仍未能完全釐清。多數學者認為二者是雙向關係，這也使得相關探討更加困難。例如：治療頭痛可能影響睡眠，而治療睡眠也可能引發頭痛。這不一定是治療方式所產生的副作用，有時可能是因為頭痛症狀改善（如偏頭痛發作的疼痛減輕）或體內恆定改變所致。最好的例子就是 Goadsby 等人做的研究 (參考文獻 1)，他們統合了七篇以 triptan 治療急性偏頭痛的對照組控制試驗，發現有反應者 (responders) 比無反應者 (non-responders) 有較高的比例產生睡意 (somnolence)，而這些有反應者，不論是使用真的藥物或安慰劑，他們產生睡意的比例是接近的。這反映了治療頭痛產生睡意可能並非純因藥物產生的副作用，「有睡意」可能其實是頭痛發作的症狀之一，但在頭痛緩解後才被注意到。

本文的目的，在探討治療頭痛對睡眠會產生哪些影響，是因為症狀緩解了，抑或治療頭痛的藥物本身（急性緩解或慢性預防藥物）所致，或兩者兼具。主要節錄自英國學者 Alexander D Nesbitt 等人 2014 年發表於 Cephalalgia 的一篇文章：

”Headache, drugs and sleep” (參考文獻 2)。要精確評估睡眠生理的改變，這類研究耗時耗力且相對昂貴，故以此為研究結果的文章並不多。有時，睡眠的 CNS 症狀，如疲勞、想睡、失眠、異睡等亦被混為一談。這篇文章盡可能地針對目前已知及理論上會對睡眠產生生理影響的頭痛藥物做一通盤討論。至於頭痛和睡眠間共同的生理機轉涉及腦幹與間腦等構造，內容龐雜且非本文主題，有興趣的讀者可以參考 Philip R Holland 所寫的文章 (參考文獻 3)，內有豐富資料及美圖。其他也有不少文章 review 了哪些頭痛疾患有什麼樣的睡眠障礙，或哪些睡眠障礙者有頭痛症狀，讀者們可以參考文末所列的其他幾篇 (參考文獻 4-6)。

常見的頭痛治療藥物可概分為（一）急性頭痛緩解藥物及（二）頭痛預防藥物，前者主要探討常見的非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs))、翠普登 (triptans) 與麥角胺 (ergot alkaloids)；後者包括血清素拮抗劑、 β 受體阻斷劑、抗憂鬱藥、抗癲癇藥、褪黑激素等。限於篇幅，本期電子報暫先列出第一大類：急性頭痛緩解藥物對睡眠造成的影響。至於頭痛預防藥物的影響，下期待續。

(一) 急性頭痛緩解藥物：

甲、非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs))：

NSAIDs 如 aspirin、ibuprofen、naproxen 及 indomethacin 都是治療急性頭痛的主要藥物，而 indomethacin 也可用來預防特定的三叉自律神經頭痛 (trigeminal autonomic cephalgia) 及某些睡眠頭痛 (hypnic headache)。NSAID 的作用機轉是非選擇性地抑制兩種類型的 cyclooxygenase (COX) (COX-1 及 COX-2)，使花生四烯酸 (arachidonic acid) 無法代謝成前列腺素 (prostaglandins)、前列環素 (prostacyclins) 及血栓素 (thromboxanes)，進而抑制後續的發炎反應。而 indomethacin 也能同時作用於其他標的物，此可解釋其對持續性半邊頭痛 (hemicrania continua) 及陣發性半邊頭痛 (paroxysmal hemicranias) 的效果。人類和實驗動物的中樞神經系統中，含量最多的 prostaglandin 是 prostaglandin D₂ (PGD₂)，過去被認為是沒有活性的，但在後來大鼠及恆河猴的實驗中發現其有促進睡眠 (hypnogenic) 的潛力：將其注射入這些動物的腦中，能明顯增加非快速動眼期 (non-rapid eye moment, NREM) 及快速動眼期 (rapid eye movement, REM) 睡眠的量，且與正常的睡眠生理相近。這種現象具有劑量和時間依賴性，持續的睡眠剝奪會使內生性的 PGD₂ 增高。而 PGD₂ 的濃度也有節律性：在夜間睡眠達最高濃度。由於 NSAID 會抑制 PGD₂ 的產生，因此會使睡眠受到干擾。此外，NSAID 會使夜晚內生性褪黑激素上升的幅度降低，進而導致自發性甦醒前兩三小時的核心體溫達最低點 (nadir) 的程度減小。然而，儘管 NSAID 對睡眠有這三方面的影響，正常受試者接受 NSAID 時的睡眠多項生理檢查 (polysomnograph) 研究顯示，NSAID 對睡眠只有輕微的負面或正向的影響，頂多只是睡眠效率略為降低。至於 NSAID 改善經痛及關節病變患者的睡眠品質，多歸功於疼痛的改善而非直接影響睡眠。舊時的報告曾指出，高劑量 indomethacin 可能會助眠，但此發現仍須更多研究來釐清是否是因為 indomethacin-sensitive 頭痛的疼痛改善之後所導致。曾有研究指出，indomethacin 會惡化睡眠疾患相關的呼吸問題。因此，有這些風險或阻塞性睡眠呼吸中止的患者開立此藥須小心。

乙、翠普登 (triptans) 和麥角胺 (ergot alkaloids)：

Triptans 及麥角胺 ergotamine 和 dihydroergotamine 對特定的頭痛有療效，機轉是藉由促進中樞及周邊的血清素受體，尤其是 5-HT₁ 的 1B/1D 受體，而 ergotamine 和 dihydroergotamine 也是 5-HT₂、alpha adrenergic 和 dopamine receptor 的促進劑。在一些使用 triptans 為偏頭痛及叢發性頭痛的急性治療之 placebo-controlled trials 中，有時會提及藥物會有產生睡意 (somnia) 之副作用。將隨機安慰劑對照試驗的數據匯總來看，口服 sumatriptan 於 24 小內產生睡意是與劑量有相關的：25mg 與 placebo 組的比例無差異 (5% 與 5%)，而 300mg 則有明顯的差異 (5% 與 1%)。有趣的

是，經鼻內或皮下給予 sumatriptan 治療偏頭痛，與安慰劑那組相比，兩組想睡的比例並沒有差別，這可能反映了想睡可能只是偏頭痛發作的伴隨症狀而非藥物所致。一些使用 zolmitriptan 來治療叢發性頭痛的 placebo-controlled trials 顯示口服及鼻內劑型都會稍微增加睡意；然而，這些研究並沒有如前面介紹 Goadsby 等人發表的文章，比較有反應者和無反應者產生睡意的比例。大體而言，使用親脂性、腦部穿透性強且有活性代謝物的藥物，如 eletriptan、zolmitriptan 及 rizatriptan，較容易有 CNS 相關的副作用（包括產生睡意），而親脂性及腦部穿透性弱的 triptans 如 sumatriptan、almotriptan 及 naratriptan 則較少報導有副作用。雖然血清素對睡眠及清醒的作用是混合的，但諸多證據顯示它是促進清醒的神經傳遞物質。因此，triptan 導致的睡意究竟來自藥物在血清素系統的直接作用還是一種 unmasking phenomenon，目前仍有爭議。

由於內生性褪黑激素衍生自血清素，理論上具血清素效果的藥物可能可以調節松果體分泌褪黑激素，從而影響睡眠，如透過改變褪黑激素分泌的振幅（影響啟動睡眠的日夜節律），或是調節睡眠的持續性等。然而，這比較可能發生在「回收抑制劑(uptake inhibitors)」而非特定的血清素促進劑如 triptans。目前，triptans、ergotamine 或 dihydroergotamine 在這方面尚無具體的臨床或基礎研究。

一些動物實驗顯示，改變 5-HT₁ receptor subtypes 可調節睡眠，使剔除 5-HT_{1B} 受體小鼠的快速動眼期(REM)增加；而給予正常小鼠微量的選擇性促進劑 CP-94253 則導致 REM 睡眠減少，若是全身性給予則會增加覺醒，並同時減少 REM 和深度睡眠；相反地，5-HT_{1B} 拮抗劑 GR-125939 則會增加 REM 睡眠。因此，使用 triptans 及其他血清素藥物應該考慮其對睡眠的潛在影響。（下期待續）

參考文獻：

1. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, et al. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia* 2007; 27: 254–262.
2. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia*. 2014 Sep;34(10):756-66. doi: 10.1177/0333102414542662. Epub 2014 Jul 22.
3. Holland PR. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2014 Sep;34(10):725-44. doi: 10.1177/0333102414541687. Epub 2014 Jul 22.
4. Dosi C, Figura M, Ferri R, Bruni O. Sleep and Headache. *Semin Pediatr Neurol*. 2015 Jun;22(2):105-112. doi: 10.1016/j.spen.2015.04.005. Epub 2015 Apr 16.
5. Thomas Freedom, MD. Headaches and sleep disorders. *Disease-a-Month* 61 (2015) 240–248
6. Tran DP1, Spierings EL. Headache and insomnia: their relation reviewed. *Cranio*. 2013 Jul;31(3):165-70.

2015 頭痛學會年度學術研討會
第四屆第二次會員大會

時間：2015 年 10 月 3-4 日

地點：集思交通部國際會議中心（台北市中正區杭州南路一段 24 號）

2015 年 10 月 3 日

時間	題目	主講人	座長
14:00 ~ 14:25	Registration 報到		
14:25 ~ 14:30	Opening Remarks 歡迎辭	陳威宏 理事長	
14:30 ~ 15:10	Diagnosis & classification of trigeminal autonomic cephalalgia	陳韋達 醫師	陳威宏 理事長
15:10 ~ 15:50	SUNCT & other TAC	黃子洲 醫師	羅榮昇 教授
15:50 ~ 16:10	Refreshment Break 中場休息		
16:10 ~ 16:50	Epidemiological study of cluster headache in Taiwan	林剛旭 醫師	王博仁 院長
16:50 ~ 17:40	Migraine management: from pathophysiology to treatments	Prof. Jean Schoenen University of Liege, Belgium	王署君 教授 台北榮民總醫院
17:40 ~ 17:50	Discussion		

晚宴 時間：2015 年 10 月 3 日 PM 18:00

地點：上海鄉村（台北市中正區仁愛路一段 17 號 B1）

2015 年 10 月 4 日

時間	題目	主講人	座長
08:30 ~ 09:00	Registration 報到		
09:00 ~ 09:40	Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias	賴冠霖 醫師	吳進安 院長
09:40 ~ 10:20	Advanced neuroimaging in cluster headache	楊富吉 醫師	傅中玲 教授
10:20 ~ 10:30	第四屆第二次會員大會		
10:30 ~ 10:50	Refreshment Break 中場休息		
10:50 ~ 11:40	Advances in cluster headache treatment	Prof. Jean Schoenen University of Liege, Belgium	陳威宏 理事長
11:40 ~ 12:10	Treatment guideline for cluster headache	陳炳錕 醫師	葉篤學 主任
12:10 ~ 12:40	Does this patient have TAC?	王巖鋒 醫師	蔡景仁 教授
12:40 ~ 12:45	Closing Remarks 閉幕致辭	陳威宏 理事長	

本電子報以電子郵件方式寄發內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項,及頭痛相關文章。本園地公開,竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿,稿酬從優。敬請不吝指教,感謝您的支持!

聯絡人:秘書 陳雅惠 會址:台北市士林區文昌路95號B4神經科辦公室 TEL:02-28332211轉2598 FAX:02-28344906

E-MAIL:taiwan.head@msa.hinet.net <http://www.taiwanheadache.com.tw/>
