

頭痛電子報 第155期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 106 年 6 月

【本期內容】

偏頭痛預防性藥物治療準則之新舊版比較	2
HOT 2017南區(高屏地區)神經學月會暨頭痛讀書會 (6/24)	9
18 th Congress of the International Headache Society	10

各位頭痛學會的會員大家好：

最新版的「偏頭痛預防性藥物治療準則(2017)」已由學會治療準則小組於日前修正定案，並公告開放會員自學會網站下載。由於詳細內容篇幅不小，本期頭痛電子報特邀活水神經內科診所黃子洲醫師，為各位重點導讀台灣常用的偏頭痛預防性用藥，在本次新版準則的更新情形，並與他國版本逐一比較。豐富實用的用藥資訊，讓您一次迅速掌握！

電子報主編：臺北榮總 陳韋達醫師

秘書處報告

1. **HOT** (6/24) 2017 南區(高屏地區)神經學月會暨頭痛讀書會 p.9
2. 第 18 屆 Congress of the International Headache Society 將於 2017 年 9 月 7 日至 10 日,在 Vancouver, Canada 舉行. Early bird registration 截止日期為 **JUN 20, 2017**, 歡迎大家前往參加。詳情請參考 p.10。

偏頭痛預防性藥物治療準則之新舊版比較

活水神經內科診所 黃子洲 醫師

在學會治療指引小組的合作之下，2017 年版本的『偏頭痛預防性藥物治療準則』終於出刊，已可於學會網站上下載。本篇文章簡短比較新舊版本之不同，俾使讀者能快速掌握新版指引的內容。

首先對於何時需要開始使用預防性藥物，因無實證可供參照，前版指引的共識是認為每個月偏頭痛發作大於 3-4 次可以考慮使用。本次修訂時仍無任何實證可供參考，廣徵小組成員的臨床經驗，並參考 Prof. Silberstein 的意見¹，共識建議每月頭痛次數超過 4 次，或是頭痛天數超過 8 天，或是發作頻繁已明顯影響生活品質，或是急性治療藥物無效，或特殊形態偏頭痛，或甚至單純因為病患個人意願，便可考慮使用預防性治療。至於何時可以停藥，建議預防性用藥已使用 6 個月，頭痛症狀已經減輕，或是預防性用藥造成無法忍受之不良反應，或連續使用預防性用藥超過 1 個月而無任何效果，若急性用藥過量使用情況已然解除，則可考慮停藥。

針對新版指引，小組先參考歐洲神經聯盟(EFNS)2009 年²、美國神經學會(AAN)2012 年³、和加拿大頭痛學會 2012 年⁴的治療指引，再搜尋最新發表的藥物試驗結果，參照不同臨床比較或巨集分析區分藥物療效之證據層級 (Grade A、B、C)，形成共識，列出用藥的推薦等級(Group I-V)，並依照藥物分類說明。

1. 乙型交感阻斷劑 (β -blocker) :

乙型交感阻斷劑效果明確，藥價便宜，因此仍列為第一線建議用藥，其中 propranolol 仍為 AI 等級，新版中將 metoprolol 由 BII 提升為 AI，並參考歐洲 EFNS 的指引，增列 bisoprolol 為 BII。舊版有列但是實際上台灣沒有的藥物，則不

予列等。

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

與前一版相同，此類藥物有兩個 AI 等級的建議用藥，即 valproate 和 topiramate，也是 FDA 通過可用於偏頭痛預防的抗癲癇藥。但 valproate 用於懷孕婦女，除會有畸胎風險外，也可能導致出生之小孩低智商⁵，因此 FDA 於 2013 年將 valproate 用於偏頭痛預防時的懷孕用藥分級降為 X(原本是 D)，意即不應使用。Topiramate 的藥物不良反應除手腳感覺異常、認知障礙和腎結石，也須注意隅角閉鎖性青光眼的可能，尤其是服藥後第一個月。Silberstein 曾建議可以補充鉀離子(KCl 20-40mEq/day) 以減輕感覺異常的不良反應⁶。Gabapentin 曾被認為有效，原來列等為 BII，但 2013 年 Cochrane 的重新檢視⁷，認為效果不明確，因此 gabapentin 也改列為 BV，不推薦於偏頭痛的預防。其餘抗癲癇藥物，目前均無足夠實證證明其為有效。

3. 鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blocker) :

此類藥物首選，依然是列為 AI 的 flunarizine。此藥並沒有在北美上市，故美國指引未列入，但歐洲 EFNS 仍列為第一線推薦用藥。Verapamil 在重新審視後，被認為證據強度不足，新版降等列為 CIII。其餘鈣離子阻斷劑，如 nimodipine 或 nifedipine 等，也因無足夠嚴謹的對照試驗，不列推薦，僅建議或可用於合併高血壓的患者。

4. 抗憂鬱劑(Antidepressants) :

此類藥物種類甚多，目前被認為最有實證療效的，是三環抗憂鬱劑 (TCAs) 中的 amitriptyline，但因為相關研究均屬早期，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。2016 年一篇回溯性研究指出⁸，較低劑量 (25mg) 的 amitriptyline 也能有效，且可減少藥物不良反應。考量我國使用此藥物大部分均止於低劑量，因此在指引內列為 BI 等級，仍然推薦使用。其他的 TCAs，在歐美指引因缺乏實證已被除名，但因國內使用機會仍高，特別是許多醫院並沒有 amitriptyline，因此指引內仍將國內常見的另外三種 TCAs，imipramine、doxepin 及 clomipramine 列等為 CIII。選擇性血清素-正腎上腺素再回收抑制劑 (SNRI) 中的 venlafaxine 有兩項隨機雙盲試驗認為有效，所以維持列等為 BII。其他的所有抗憂鬱劑都無明確實證而未列等。

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

非類固醇類抗發炎製劑 (NSAID) 不建議長期給予病患服用，以免造成藥物過度使用頭痛 (medication-overuse headache, MOH)，然而如需用於短期預防，目前以 naproxen、ketoprofen、ibuprofen 仍為 BII 推薦用藥。Aspirin 和 mefenamic acid 則降等為 CIII。

6. 其他類：

肉毒桿菌素 (onabotulinumtoxinA)，在臨床實證均未能確定其對於陣發性偏頭痛的預防有效，因此不推薦於陣發性偏頭痛，但是於慢性偏頭痛的預防則有較明確的實證，已於 2010 年被美國 FDA 通過治療慢性偏頭痛之適應症。麥角鹼類(Ergot alkaloids) 易產生藥物過度使用頭痛 (MOH)，且無實證支持用於預防偏頭痛，仍不建議用於預防性治療。而口服緩釋劑型 dihydroergotamine 有部分療效，或可用於短期預防，因此仍予列等，但降為 CIII。抗組織胺 cyproheptadine 僅有小規模隨機試驗發現可以減少偏頭痛發作，因其在兒童之副作用較小，可考慮用於兒童偏頭痛之預防，列等維持 CIII。過去發現有些類型的降血壓藥也可預防偏頭痛，包括血管張力接受器阻斷劑 (Angiotensin II receptor antagonist, ARB) 的 candesartan，及血管張力轉換酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) 的 lisinopril，各有小規模的研究認為有預防偏頭痛的效果，歐美推薦等級均為 C，我們也列為 CIII 等級。Alpha-2 agonist 如 clonidine，在預防偏頭痛的證據有限，於美國 AAN 列為 C，我們則列為 CIV，不建議此類藥物。臨床上若偏頭痛病患合併高血壓，且乙型阻斷劑無法使用時，或可考慮替代性使用。生藥及或非傳統藥物，如：小白菊 (feverfew)，鎂劑 (magnesium)，維生素 B2 (riboflavin)，蜂斗菜 (款冬) (petasites, butterbur root extract) 等，有些研究證據等級極高，在歐美指引甚至可列為 A，但因屬非處方用藥，多數也未見於台灣藥品市場，因此僅於內文提及而無列等。替代療法中之針灸為國人所好，2016 年 Cochrane 實證資源系統性文獻顯示為有效⁹，但是僅略優於偽針 (sham acupuncture)，故建議可接受此一治療的病患選擇性使用，推薦等級為 BIII。

慢性偏頭痛的預防用藥

此部分為全新增列，建議可以參考指引全文，簡單以下表列出推薦等級。

表：慢性偏頭痛之預防性用藥

	本版
Botulinum toxin A	A I
Topiramate	B I
Valproate	C III
Gabapentin	C III
Levetiracetam	C III
Flunarizine	B II
Amytriptylline	C II
Fluoxetine	C III
Tizanidine	C III
Acupuncture	C III

特殊族群偏頭痛的預防用藥

1. 兒童/青少年

此部分的實證仍然不足，有些研究甚至結果相左，例如，2014 年的一篇 review 收錄 8 個研究¹⁰，認為 topiramate 能有效降低頭痛發作頻次；但 2017 年一個雙盲、安慰劑對照的研究(CHAMP study)¹¹卻認為 topiramate 不比安慰劑有效。目前僅能參考少數的研究資料，以及歐美的指引，建議可用藥物為：cyproheptadine、flunarizine、propranolol 或 topiramate，但均須從低劑量用起，並留意藥物不良反應。

2. 懷孕期及哺乳期婦女

與前版相同，仍然不建議使用偏頭痛預防藥物於懷孕期婦女，因為所有的預防用藥，在懷孕用藥安全等級都是在 C 級以下。如非使用不可，可以考慮使用 metoprolol、propranolol、magnesium 短期預防²，加拿大⁴和英國指引¹²認為 amitriptyline 也可考慮，惟順位應列於乙型阻斷劑之後。哺乳期婦女，也是建議不要使用預防性治療。如需使用，乙型阻斷劑如 propranolol、metoprolol 仍為優先考慮，

amitriptyline 被加拿大指引列為第二線。抗癲癇藥中，valproate 則可用於哺乳婦女。美國兒科學會曾在 2001 年列出可用於哺乳婦女的藥物，但此文章於 2013 年更新後，已不再列表明示，只建議讀者隨時從美國國家醫學圖書館(National Library of Medicine) 的 LactMed 網路 (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) 查詢最新資料¹³。醫師應隨時利用資料庫，並與產科及兒科醫師討論，決定如何用藥。

3. 老年人偏頭痛

此部分亦較少明確實證可供參考，僅能建議優先強調非藥物的治療。若需使用預防性藥物時，必須注意藥物交互作用，提醒可能的藥物不良反應，以藥物安全為優先考量，並考慮共病症，以選擇適合的藥物。

4. 月經偏頭痛

月經期雌激素下降，許多女性無預兆偏頭痛的發作機會增加。因月經期的時間固定，故適合短期預防性藥物治療。建議選擇非類固醇類抗發炎製劑 (NSAID)，如 naproxen。另外，翠普登 (triptan) 類藥物也有巨集分析的實證¹⁴，可於經期前 2-3 天開始給藥，持續到經期結束。使用女性荷爾蒙或是荷爾蒙貼布治療，則因效果不明確，且常須較高劑量，恐增加缺血性中風的風險，不建議使用。

以上將新舊版本的治療指引簡單比較敘述，下表將新版本建議用藥在 2008 年舊版和美國(AAN)及歐洲(EFNS)的位階作一比較，詳細內容，則可參考『偏頭痛預防性藥物治療準則』完整版。

表：陣發性偏頭痛之預防性用藥各版本比較

	劑量建議 (為每日總量)	本版	2008 舊版	2009 EFNS	2012 AAN
乙型交感阻斷劑					
Propranolol	20-160 mg/d	A I	A I	A	A
Metoprolol	50-200 mg/d	A I	B II	A	A
Atenolol	50-100 mg/d	B II	B II	-	B
Bisoprolol	5-10 mg/d	B II	-	B	U
抗癲癇藥物					
Divalproex/valproate	300-1500 mg/d	A I	A I	A	A
Topiramate	50-200 mg/d	A I	A I	A	A
Gabapentin	1200-1600 mg/d	B V	B II	C	U
鈣離子阻斷劑					
Flunarizine	5-10 mg/d	A I	A I	A	-
Verapamil	120-240 mg/d	C III	B II	-	U
抗憂鬱劑					
Amitriptyline	10-75 mg/d	B I	A I	B	B
Venlafaxine	75-150 mg/d	B II	B II	B	B
Imipramine	10-75 mg/d	C III	-	-	-
Doxepin	10-75 mg/d	C III	-	-	-
Clomipramine	10-75 mg/d	C III	-	-	-
非類固醇類抗發炎製劑					
Naproxen	250-750 mg/d	B II	B II	B	B
Ketoprofen	150 mg/d	B II	B II	-	B
Ibuprofen	200-400 mg/d	B II	B II	-	B
Mefenamic acid	1500 mg/d	C III	B II	-	C
Aspirin	300 mg/d	C III	B II	C	U
其他類					
Dihydroergotamine	5-10 mg/d	C III	A III	-	-
Cyproheptadine	2-4 mg/d	C III	C III	-	C
Candesartan	16 mg/d	C III		C	C
Lisinopril	10-20 mg/d	C III		C	C
Clonidine	0.075-0.15 mg/d	C IV		-	C
Acupuncture		B III		-	-

參考文獻:

1. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21:973-89.
2. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16:968-81.
3. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012;52:930-45.
4. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2 Suppl 2): S1-59.
5. 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 Neurology* 2013; 12 (3): 244-252
6. Silberstein SD. Control of topiramate-induced paresthesias with supplemental potassium. *Headache* 2002; 42:85.
7. 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
8. 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
9. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD001218.
10. Deaton TL, Mauro LS. Topiramate for migraine prophylaxis in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2014; 48:638-43
11. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 376:115-124.
12. MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. 3rd edition (1st revision); (access in January 2017) http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2_v5-1-indd.pdf
13. Sachs HC; Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132: e796-809.
14. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013; 14:7.

2017 年南區(高屏地區)神經學月會暨頭痛讀書會 議程表

“已申請台灣神經醫學會繼續教育積分”

會議時間：2017 年 06 月 24 日(星期六) 14:30-17:30

會議地點：高雄榮民總醫院 (急診大樓 6 樓-第八會議室)

醫院院址：高雄市左營區大中一路 386 號

主辦單位：高雄榮民總醫院神經內科、台灣神經學學會、台灣頭痛學會

協辦單位：楊森大藥廠

聯絡人：李彩慎總醫師/許依婷個管師(TEL: 07-3422121 ext.2034 or 8087/
FAX: 07-3481478)

Time	Topic	Speaker	Moderator
14:00-14:30	Registration		
14:30~14:40	Opening 高雄榮總 高齡醫學中心 林育德 主任		
14:40-15:20	Vestibular Migraine	活水神經內科診所 黃子洲 醫師	高雄榮總 高齡醫學中心 林育德 主任
15:20-16:00	Migraine and Restless Leg Syndrome	高雄榮總 神經內科 蘇承珊 醫師	高雄長庚醫院 神經內科 林祖功 主任
16:00-16:30	Coffee Break		
16:30-17:10	Migraine and Fibromyalgia	高雄榮總 神經內科 施景森 醫師	高醫附醫 神經內科 盧相如 醫師
17:10-17:30	Closing remarks.	活水神經內科診所 王博仁 院長	

IHC2017

18th Congress of the International Headache Society

<http://www.ihc2017.com>



WELCOME

<http://www.ihc2017.com>

SUBMISSION DEADLINE EXTENDED TO 20 MARCH!

KEY DATES FOR YOUR DIARY



20 March 2017
Abstract submission deadline



20 June 2017
Early bird deadline



28 August 2017
Advance registration closes

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/>
