

台灣頭痛治療準則

序

過去的十五年來各國在制定臨床治療準則上已有長足的進步，目前有嚴格且系統性的標準來檢視實證醫學的強度。臨床治療準則通常反應出制定此準則的專家特質及臨床醫師的經驗法則，但還有其他的因素需要考慮。這些因素包括病患的實際需要、治療效果的好壞與價值、以及在特定醫療照護體系下醫療資源耗用的優先順序，所以臨床治療準則須考慮不同社會及文化的衝擊。經由實證醫學所得的建議治療強度並無法直接符合在臨床上的優先順序，尤其是考慮到醫療經濟的因素時，同時牽涉到保險人、被保險人及醫療提供者，因此制定臨床治療準則時必須要有多面向、多層次的考量。

一般在制定臨床治療準則有幾個常見的落差，其一：臨床治療準則無法直接取代在臨床時即時且實境的判斷，因為疾病的病理變化在不同的時段，受到不同的外因影響，而有不同的表現；反之，同樣的臨床表徵可有不同的病理變化。其二：實證醫學的強度無法等同臨床治療的優先順序，因為不同的個人、家庭、社會、文化、經濟等因素均會左右醫師考量他的患者切身所需的優先順序。而且在特定的醫療照護體系下，醫療資源的分配無法符合每一位特殊病患或特殊病況的需求。優先順序的評等是一個共識的結果，並非固定不變的步驟，其中需考慮到不同的倫理及法律層面。其三：在臨床治療上仍有許多實證醫學無法提供的實證，因為現行實證醫學依賴隨機、雙盲、對照組的實驗，同時運用生物統計學上的方法來取得證據等級。例如早期臨床經驗相當有效的藥品，因為不再有人投入高額經費，進行符合現今標準的臨床試驗，反而常常無法找到實證，一些常用的頭痛用藥就常有此問題。因此當實證醫學無法提供建議時，即須專家的經驗來彌補其不足。

要發展國家級的臨床治療準則需要投入大量的人力與經費。此次治療準則的共識在台灣頭痛學會王署君理事長的領導下，台灣頭痛學會理監事的同心協力，團隊合作，不辭勞苦，翻資料、讀文獻，全力以赴，逐步制定完成。治療準則制定團隊站在病患立場上感同身受，同時考量生命倫理、實證醫學及現實條件，初步達成兼具國際宏觀與本土民情的台灣頭痛治療準則。期盼此臨床治療準則能進一步提高台灣頭痛醫療水平。

劉崇祥 2007年8月

偏頭痛急性發作藥物治療準則

執筆：陳韋達

台灣頭痛學會治療準則小組成員 (依姓氏筆劃排列)：

王署君、王博仁、吳進安、林日暉、林高章、莊凱迪、許立奇、陳錫銘、
陳彥宇、陳威宏、陳韋達、蔡景仁、傅中玲、劉崇祥、盧相如、謝松蒼

中華民國九十六年八月二十三日

摘要

本小組針對國內臨床使用的偏頭痛急性治療藥物，以實證醫學的方式，評估其試驗品質、證據等級並參考歐美國家的治療準則，歷經數次討論與意見整合，對該類藥物用於偏頭痛急性治療之主要角色、推薦等級、臨床療效與不良反應等使用時之注意事項提出共識。

臺灣目前可用於偏頭痛急性發作之藥物治療種類很多，可大致分為偏頭痛專一性與非專一性藥物。其中，口服具專一性的翠普登、麥角胺，或非專一性的非類固醇抗發炎藥物，證據等級最佳，建議優先選用，且應依循「分層治療」之原則。輕中度偏頭痛，先選擇口服非類固醇抗發炎藥物，替代藥物包括口服阿斯匹靈、複方止痛藥、靜脈/肌肉注射非類固醇抗發炎藥物或麥角胺。中重度偏頭痛，建議口服或鼻噴翠普登或是麥角胺，宜在頭痛早期使用。非類固醇抗發炎藥物部份患者亦有效。翠普登與非類固醇抗發炎藥物同時使用，效果較單獨使用更好。偏頭痛若演變為重積狀態，首先應以非腸道途徑投予類固醇並配合輸液治療。乙醯氨酚對中重度偏頭痛療效不佳，但為兒童及孕婦偏頭痛急性發作之首選用藥。嗎啡類製劑副作用大，現階段不建議用於偏頭痛的治療。使用急性治療藥物，要當心藥物過度使用頭痛，原則上一個月使用不宜超過十天。

一、前言

偏頭痛在世界各國都相當常見。在臺灣，根據大臺北地區社區調查¹顯示，9.1% 15歲以上之民眾患有偏頭痛，其中男性盛行率約4.5%，女性盛行率約14.4%。偏頭痛除了盛行率高，患者分布的年齡層亦相當廣。臺灣13-15歲的國中生中，偏頭痛的一年盛行率介於5-7%之間²。65歲以上老人，至少有3%在過去一年經歷過偏頭痛發作^{3,4}；偏頭痛患者到65歲以後，仍有一半以上會偏頭痛³。偏頭痛有多種致病機轉，但尚未完全確立。偏頭痛發作時，患者頭部(單側或雙側)會感受到搏動性、中至重度的疼痛，未治療或治療無效時會持續至少四小時，合併噁心、嘔吐、畏光、怕吵等現象，再加上日常活動會使頭痛加重，故許多患者的日常作息深受影響，甚至需臥床休息。

偏頭痛的高盛行率，加上它對個人生產力、社會經濟甚至國家競爭力的衝擊，近幾年來，不少國家紛紛針對急性偏頭痛的治療，提出治療準則，期望病患能得到最適當的治療方式，提昇生活品質，減少醫療資源的浪費。其中包括：美國⁵⁻⁸、英國^{9,10}、加拿大¹¹、法國¹²、丹麥¹³以及鄰國日本¹⁴等。歐洲神經學會聯盟 (the European Federation of Neurological Societies, 簡稱EFNS) 也於2006年提出偏頭痛藥物治療準則¹⁵。

偏頭痛急性治療的目標，在快速有效的止痛、恢復患者的功能狀態、減少醫療資源的使用，且治療本身應符合經濟效益、無不良反應^{5,6}、並兼顧藥物屬性、病患條件與疾病表現三大面相，通盤考量。本治療準則先以實證醫學 (evidence-based medicine, EBM) 的方式逐一介紹臺灣現有的偏頭痛急性治療藥物 (第一面相)，接著討論特殊病患族群 (第二面相) 與疾病表現 (第三面相) 的用藥選擇。本準則旨在協助頭痛患者得到最佳之照護，受限篇幅，內容以大體適用之治療原則為限，個別患者之特殊用藥考量，不在本準則考量之內。本準則所使用的證據等級分類，主要是參考美國神經學會^{5,6}，分為[I] ~ [IV]不同等級 (見附錄1)。

1. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20: 566-572.
2. Wang SJ, Fuh JL, Juang KD, Lu SR. Rising prevalence of migraine in Taiwanese adolescents aged 13-15 years. *Cephalalgia* 2005;25:433-438.
3. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, et al. Prevalence of headaches in a Chinese elderly Population in Kinmen: age and gender effect and cross-cultural comparisons. *Neurology* 1997;49:195-200.
4. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000;54:314-319.
5. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-763.
6. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
7. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-849.
8. Aukerman G, Knutson D, Miser WF. Management of the acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2002;66:2123-2130.
9. The British Association for the Study of Headache. Guidelines for all doctors in the diagnosis and management of migraine and tension-type headache. www.bash.org.uk.
10. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002;18:414-439.
11. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *CMAJ* 2005; 156:1273-1287.
12. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004;26:1305-1318.
13. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Guidelines for the management of headache. *Cephalalgia* 1998;18:9-22.
14. 坂井文彦。慢性頭痛診療 ガイドライン (accessed on 8/16/2007)。 www.jhnsnet.org
15. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572

二、各種急性治療藥物的研究證據

A. 偏頭痛專一性藥物

(migraine-specific agents)

1. 翠普登 (Triptans)

翠普登即為血清張力素1B/1D接受器之活化劑，目前在臺灣上市的只有「英明格」(sumatriptan, Imigran[®]) 一種，有三種劑型，都對急性偏頭痛有效：50毫克口服錠 [Ia]、20毫克鼻噴劑 [Ib]、50和100毫克速效錠(fast-disintegrating /rapid-release tablet, FDT) [Ib]。(註：鼻噴劑目前無健保給付)

在口服錠部分，一分析53個臨床試驗、病患總數達24,089人的巨集分析¹顯示，口服100毫克英明格兩小時後，「頭痛緩解率」(見附錄2)

為59%，「頭痛解除率」(見附錄2)則為29%。其中，20%的人除服藥2小時後頭痛解除，24小時內頭痛沒有復發，且不需使用其他止痛藥物。此外，有67%的患者在三次服用英明格中至少有兩次能達到頭痛緩解。口服50毫克英明格，兩小時的頭痛緩解率與解除率與上述100毫克相近¹。另一涵蓋32個臨床試驗、病患總數達8,347人的巨集分析²顯示，三種不同劑量的英明格：100毫克 (n=4581)、50毫克 (n=2252) 及25毫克 (n=1541)，兩小時頭痛緩解率分別是59%、59%、及56%；扣除安慰劑效應(三種劑量由高至低分別是28%、30%、32%)後，治療獲益率分別是31%、29%、24%。由此可見，50毫克的效果與100毫克相當接近。

翠普登的不良反應多為暫時性且輕微。服用英明格100毫克常見的不良反應(及其發生率)包括：噁心/嘔吐(11%)、倦怠感(6%)、嗜睡(6%)及頭暈/眩暈(6%)等³。胸口或頭部的緊繃或疼痛感亦可見，發生率約3-6%³。其他還有軀體與四肢麻木、刺痛、灼熱、潮紅以及苦味等^{1,4}。上述53個臨床試驗的巨集分析¹顯示：口服英明格100毫克，在扣除安慰劑的不良反應率後，有13%的人出現至少一項不良反應；其中，中樞神經系統方面的不良反應有6%，胸部方面不良反應約2%。目前尚無證據顯示，翠普登造成的胸部不適，與心血管系統的功能障礙有關⁵。翠普登的不良反應發生率與劑量有關，50毫克的發生率近似安慰劑，耐受性佳^{2,3}；100毫克的發生率則較安慰劑高約13-16%^{1,3}。綜上所述，50毫克的英明格，是治療偏頭痛最理想的劑量²，但仍應視個別的反應而定。翠普登不適用於懷孕及授乳婦女、雷諾氏症(Raynaud's disease)、肝腎衰竭、高血壓控制不良、腦血管疾病患者或冠狀動脈病變高危險群^{5,6}。

翠普登太晚服用，當偏頭痛變成中至重度疼痛時，效果較差，宜在發作早期服用。口服翠普登而頭痛緩解者，約15-40%會「頭痛復發」(見附錄二)；再次服用翠普登，大多數病患仍有效⁶。若先前服用翠普登沒效，頭痛復發時再次服用，通常也是無效⁶。另外，使用翠普登後

的六小時內，不可使用麥角胺；服用麥角胺後的二十四小時內，不可使用翠普登，以避免藥物交互作用⁷。翠普登若每個月使用十天以上，易導致「藥物使用過度頭痛」(medication overuse headache)，應特別留意(請參照「急性治療最佳化」一節)。

至於鼻噴劑，建議用量為每次20毫克²，亦為快速有效且耐受性佳的急性治療方式。國內一項計56人參與(實驗組與安慰劑組各半)的隨機雙盲臨床試驗⁸顯示：用藥後30分鐘，鼻噴劑組的頭痛緩解率為46%，較安慰劑組的21%為高(p=.048)；但60分鐘後，兩組的緩解率(61% vs. 43%)則無明顯差別(p=.181)。需留意的是，此項試驗的受試人數偏低，且安慰劑效應偏高。至於鼻噴劑與口服英明格錠劑相較，國外的試驗⁹顯示：鼻噴劑效果較快，15分鐘、30分鐘及1小時之頭痛緩解率均較口服為佳，且兩小時頭痛緩解率及獲益率分別是60%與30%左右^{2,4,10}。與安慰劑相較，英明格鼻噴劑之不良反應發生率為21%，以苦味或味覺改變最常見，其餘與口服類似^{2,9}。

速效錠是較新的劑型，也是口服，但藥效較快。一個歐洲進行的隨機雙盲試驗¹¹顯示：頭痛發作一小時內服用速效錠50毫克，45分鐘後，頭痛解除率(18.2%)與安慰劑組(9.1%)可達顯著差異；速效錠100毫克，可在30分鐘達上述效果(36.5% vs. 18.9%)。上述兩種劑量在服用兩小時後，頭痛解除率仍比安慰劑組高。另一在美加地區與歐洲同時進行的大型試驗¹²，於偏頭痛發作達中重度時才服用速效錠，結果顯示，50毫克可在30分鐘後(19% vs. 14%)，100毫克可在20分鐘後(6% vs. 4%)與安慰劑組達到頭痛緩解率的顯著差異。速效錠的不良反應與口服錠類似，50與100毫克之發生率分別是8-12%及12-19%¹³。

另有研究 [Ib]顯示，同時口服英明格50毫克與naproxen 500毫克兩種藥物¹⁴，或服用含英明格85毫克與naproxen 500毫克的複方藥錠¹⁵，緩解急性偏頭痛發作的效果，會比單獨使用同等劑量的英明格或naproxen效果還佳。

1. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-1675.
2. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-1287.
3. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002915.
4. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-658.
5. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414-425.
6. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
7. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf c., et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and european consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
8. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA. Sumatriptan 20mg nasal spray for the acute treatment of migraine: a randomized double-blind controlled clinical trial. *J Chin Med Assoc* 2007;70:39-46
9. Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999;19:769-778.
10. Gladstone JP, Gawel M. Newer formulations of the triptans: advances in migraine management. *Drugs* 2003;63:2285-2305.
11. Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:214-223.
12. Sheffell FD, Dahlöf CGH, Brandes JL, Agosti R, Jones MW, Barrett PS. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005;27:407-417.
13. Moen MD, Keating GM. Sumatriptan fast-disintegrating/rapid-release tablets. *Drugs* 2006;66:883-890.
14. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-991.
15. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-1154.

2、麥角胺 (Ergotamine) 及其複方製劑

麥角胺是除翠普登外，另一種偏頭痛專一性藥物，主要亦作用於血清張力素1B/1D接受器，但尚會影響多巴胺、正腎上腺素等系統，專一性不如翠普登¹。目前國內有多種麥角胺類的單方與複方製劑，詳見表一。麥角胺常與咖啡因製成複方口服製劑。

歐洲一個580位病患參與的跨國隨機雙盲平行試驗²，比較口服麥角胺/咖啡因兩類(即2毫克ergotamine及200毫克caffeine，請參表一)(n=246)與英明格100毫克(n=220)對偏頭痛的療效。結果顯示：麥角胺/咖啡因的兩小時頭痛緩解率(48%)雖不及英明格(66%，p<.001)，但四十八小時頭痛復發率則較低(30% vs. 41%，

p=0.009)。若與NSAID相比，麥角胺緩解頭痛的效果比阿斯匹靈 500毫克好^{3,4}，而與tolfenamic acid、naproxen sodium、diclofenac acid相當¹。

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

根據歐洲專家會議¹與歐洲神經學會聯盟(EFNS)⁵的建議，若需服用偏頭痛專用藥，翠普登是比麥角胺更好的選擇；但若偏頭痛的發作時間長(>48小時)，或復發頻率高，可考慮選用麥角胺類。至於已藉麥角胺控制急性偏頭痛一段時間的患者，若反應良好，且平均用量並無增加的現象，是不需改服翠普登的。麥角胺會造成「藥物使用過度頭痛」，在用量與使用頻率方面需嚴格監控。麥角胺每次用量0.5-2毫克，平均每月使用不宜超過六次¹。國外一項大型調查⁶顯示，同時服用心血管藥物和過度使用翠普登並不會使心臟、周邊血管和腦缺血發生率增加，但是若過度使用麥角胺，會使得缺血機會增加2.55倍，同時服用心血管藥物和過度使用麥角胺，會使得缺血機會增加8.52倍。因此，處方麥角胺時須留意共同使用藥物。

1. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf c., et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and european consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
2. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:314-322.
3. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attack. *Headache* 1978;18:35-39.
4. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine: a comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol* 1980;20:590-595.
5. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
6. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128-1134.

B. 偏頭痛非專一性藥物 (migraine-nonspecific agents)

1、單純止痛藥 (Simple Analgesics)

單純止痛藥中，以乙醯氨基酚 (acetaminophen) 最為常見，不需醫師處方。市售的普拿疼即含有乙醯氨基酚500毫克，許多複方止痛藥亦含此成份。一般而言，乙醯氨基酚單方對嚴重頭痛是無效的，大劑量 (1000毫克) 雖有研究¹顯示對輕中度偏頭痛有效[Ib]，服用後兩小時頭痛緩解的治療獲益率約20%，但需更多的大型臨床試驗支持。此外，大劑量所伴隨而來的肝毒性必須留意。因此，乙醯氨基酚目前主要用於孕婦、小兒急性偏頭痛的第一線治療^{2,3}，且劑量沒有上述的試驗劑量大。另外，與下述多種非類固醇抗發炎藥物相比，乙醯氨基酚效果較差，因此，臨床上處理急性偏頭痛，應直接選用非類固醇抗發炎藥物為佳⁴。

Dipyron (sulpyrine) 注射亦對偏頭痛有效⁵[Ib]，在國內有單方針劑，也有和阿斯匹靈、咖啡因、抗組織胺等搭配的複方針劑。一個在巴西進行的隨機雙盲對照試驗⁶顯示：dipyron 1000毫克靜脈注射，頭痛嚴重度 (目測類比量表，Visual analogue scale, VAS) 在30及60分鐘後較安慰劑組顯著降低，偏頭痛預兆持續的比例在60分鐘後亦顯著較低，並能有效緩解偏頭痛相關症狀。其不良反應以嗜睡(15%)及口乾(11%)較為常見，但發生率與安慰劑組並無差別。需留意的是，英美兩國並無此藥物，因有可能發生顆粒白血球再生不良 (agranulocytosis)⁷，發生率估計介於 1/1,400-31,000 之間，故不建議做為急性偏頭痛的第一線治療。在國內，衛生署只核准此藥物之單方針劑用於肌肉或皮下注射，此投予方式尚無偏頭痛相關之臨床試驗。

1. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med 2000;160:3486-3492.
2. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Neurology 2000;55:754-763.
3. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Neurology 2004;63:2215-2224.

4. 坂井文彦。慢性頭痛診療 ガイドライン (accessed on 8/16/2007)。www.jhsnet.org
5. Ramacciotti AS, Soares BGO, Atallah AN. Dipyron for acute primary headache. Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CD004842.
6. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. Headache 2002;42:862-871.
7. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11:239-245.

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

阿斯匹靈 (aspirin) 口服900-1000 毫克，與安慰劑相較，能有效治療偏頭痛^{1,2} [Ib]，其效果比麥角胺/咖啡因複方製劑好³，與50 毫克英明格接近⁴。若與100 毫克英明格相較，1992年一個雙盲對照試驗⁵顯示：服用900毫克的阿斯匹靈 (n=138) 的兩小時頭痛解除率，不及服用100毫克的英明格 (n=133)。然而，歐洲一個參與的大型跨國對照試驗⁶，421位病患分為三組，分別服用900 毫克阿斯匹靈 (n=145)、100 毫克英明格 (n=139) 與安慰劑 (n=137)；結果顯示，與安慰劑相較，阿斯匹靈與英明格均能有效緩解頭痛與噁心、嘔吐等伴隨症狀，但兩者的效果並無明顯差別。

其他NSAID，如口服ibuprofen 200-400毫克^{7,8}、naproxen 750毫克^{9,10}、diclofenac 50-100毫克¹¹、ketoprofen 75-150毫克¹²、tolfenamic acid 200毫克¹³及ketorolac 30-60毫克肌肉注射^{14,15}或30毫克靜脈注射¹⁶，亦證實能有效緩解頭痛 [Ib]。

近年一大型試驗¹⁷ [Ib]顯示：阿斯匹靈1000毫克 (註：此試驗是用一種會起泡速溶的新劑型)、ibuprofen 400毫克、英明格50毫克三者的兩小時頭痛緩解率相近，但頭痛解除率則以英明格50 毫克為佳。如同翠普登一節已提及，有研究 [Ib]顯示，同時口服英明格50毫克與 naproxen 500毫克兩種藥物¹⁸，或服用含英明格85毫克與naproxen 500毫克的複方藥錠¹⁹，緩解

急性偏頭痛發作的效果，會比單獨使用同等劑量的英明格或naproxen效果還佳。

在不良反應方面，NSAID主要會引起腸胃不適，發生率至少10-20%²⁰，有消化道潰瘍的患者宜避免。

目前Cox-2抗發炎藥物用於急性偏頭痛治療的隨機對照試驗很少。Rofecoxib 25毫克及50毫克有隨機雙盲對照試驗²¹顯示對偏頭痛的急性緩解有效，但在國內外都已經下市。Nimesulide有一小型雙盲對照試驗²²報告對月經型偏頭痛 (menstrual migraine) 有效。由於心血管方面的不良反應，歐洲神經學會聯盟不建議用Cox-2抗發炎藥物來治療急性偏頭痛²³。

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

- 2002;58:1660-1665.
13. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. Headache 1998;38:201-207.
14. Duarte C, Dunaway F, Turner L, et al. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: a randomized, prospective, double-blind trial. Ann Emerg Med 1992;21:1116-1121.
15. Larkin GL, Prescott JE. A randomized, double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. Ann Emerg Med 1992;21:919-924.
16. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura: a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 1996;156:1725-1728.
17. The EMSASI study Group: Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 2004;24:947-954.
18. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache 2005;45:983-991.
19. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. JAMA 2007;297:1443-1154.
20. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroid antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999;340:1888-1899.
21. Silberstein S, Tepper S, Brandes J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. Neurology 2004;62:1552-1557.
22. Giacobozzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. Drugs 1993;46 suppl 1:140-141.
23. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006;13:560-572.

3、複方止痛製劑 (FDC, Fixed drug combinations)

臺灣目前既有的FDC種類繁多，主成分不外是乙醯氨基酚、阿斯匹靈與咖啡因等。FDC多為成藥，不必經醫師處方，市面藥局即可購得，如止痛成藥、感冒成藥或糖漿等。雖然這些FDC的療效大多未經證實，但國外的報告顯示，有超過九成的偏頭痛患者吃未經處方的FDC來止痛，且大多數只依賴此類藥物而不靠處方藥¹。過去頭痛藥物試驗的對象多半是處方藥，近年來已有幾個以FDC治療頭痛的臨床試驗完成。需注意的是，這些試驗多半排除病情較為嚴重的病患，例如：有20%以上的發作會合併嘔吐，或有50%的發作會導致明顯功能障礙的患者。因此，發作情形嚴重的病患，不應自行投藥，只有發作情形相對輕微的患者，才可選擇性的使用²。

以最常見的「乙醯氨基/阿斯匹靈/咖啡因」複方藥錠 (AAC tablet; acetaminophen-aspirin-caffeine tablet) 為例，1998年的大型雙盲隨機對照試驗³[Ib] 顯示：服用2顆AAC藥錠 (共含乙醯氨基500毫克、阿斯匹靈500毫克、咖啡因130毫克)後，兩小時頭痛緩解的治療獲益率達36%，六小時頭痛解除的治療獲益率達27%，且噁心、畏光、怕吵及失能的程度均有顯著改善。2005年的ASSET試驗⁴亦證實：若能在偏頭痛發作的早期服藥，2顆AAC藥錠 (n=69) 與英明格50毫克 (n=67)相較，在兩小時頭痛緩解率 (p≤.027)、改善畏光 (p≤.015)及怕吵症狀 (p≤.044)、改善失能 (P≤.044) 等方面，均以AAC的效果較佳。

1. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. Migraine: patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44 suppl 4:S47-S55.
2. Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. Over-the-counter drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. *Pharmacotherapy* 2003;23:494-505.
3. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55:210-217.
4. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005;45:973-982.

4、其他急性治療

多巴胺拮抗劑 (anti-dopaminergics) 能緩解偏頭痛，同時緩解噁心、嘔吐等伴隨症狀，其作用機轉可能與多巴胺 (dopamine) 及血清張力素 (5-HT_{2A}) 系統的拮抗作用有關¹。其中，prochlorperazine與metoclopramide較常使用，相關的研究也最多。這類藥物一般是以非腸道 (parenteral) 的方式投與，如prochlorperazine 10毫克或metoclopramide 10毫克，均適合急診室用於急性偏頭痛發作之治療。Prochlorperazine的止痛、止吐效果比metoclopramide好^{2,4} [Ia]，建議優先使用。與其他藥物相較，這類藥物緩解急性頭痛的效果不輸英明格⁵ [Ib]，且比NSAID好^{6,7} [Ib]。美國一個在急診室進行的隨機對照試驗⁸顯示：單次肌肉注射prochlorperazine

10毫克，雖然顯著改善偏頭痛發作時的疼痛、噁心等症狀，但仍有半數以上的患者，在一小時後仍須接受救援治療 (rescue therapy)；若是單獨肌肉注射metoclopramide 10毫克，此比例更高達近八成。因此，多巴胺拮抗劑常用以輔助其他偏頭痛急性療法，可增強治痛的效果 [Ib]。例如：同時口服英明格50毫克與metoclopramide 10毫克，緩解急性偏頭痛的效果會比單獨使用同等劑量的英明格還好⁹。若單獨使用多巴胺拮抗劑，一般需較大量且重覆使用，緩解頭痛的效果才夠理想。例如：重覆metoclopramide靜脈注射 (20毫克重覆注射，最多四次)，兩小時後，可在0-10分的疼痛量表上呈現近7.2分的頭痛緩解，近似6毫克英明格皮下注射的6.3分5 (註：臺灣目前尚無此劑型的英明格)。國內另一項早期的研究¹⁰顯示：重覆靜脈注射prochlorperazine (每八小時5-10毫克)，平均五日，能減輕轉化型偏頭痛 (transformed migraine)的疼痛程度達50%以上。但需留意的是，目前在台灣地區常使用的prochlorperazine針劑並不建議靜脈注射，僅建議肌肉注射。

多巴胺拮抗劑的不良反應¹以錐體束外症狀 (extrapyramidal symptoms) 為主，包括坐立難安 (akathisia)、僵直 (rigidity)、或肌張力不全 (dystonia)、肢體震顫 (tremor)等不自主運動。一項於急診室進行的大型研究¹¹收集229位因噁心/嘔吐或頭痛而靜脈或肌肉注射prochlorperazine 5-10毫克的患者，追蹤兩週後發現，有16%曾出現坐立難安，另有4%出現肌張力不全。另一項於急診室進行的隨機對照試驗¹²則指出，同時靜脈注射diphenhydramine 50毫克，可使prochlorperazine導致的錐體束外症狀發生率由36%降為14% (p=.010)。除了錐體束外症狀，嗜睡、姿勢性低血壓、心悸、口乾、視力模糊、便秘及泌乳激素升高(可導致無月經症及分泌乳汁) 等亦為多巴胺拮抗劑應特別留意的不良反應¹。

其他多巴胺拮抗劑，如chlorpromazine，也有隨機對照試驗證實有效[Ib]¹³。另外，droperidol也可以緩解急性發作：以2.75毫克肌肉注射，兩小時的頭痛緩解率達87%，治療獲益率30%，頭痛解除率為49%，甚至比翠普登高¹⁴。然而，上述兩藥的中樞神經不良反應 (嗜睡、坐立難安等) 較為嚴重，除非是重積狀態 (請參閱「偏頭痛重積狀態」一節) 且其他藥物效果不佳，不建議第一線使用，但可作為其他急性治療的二線輔助藥物¹。另外，有研究發現droperidol 會導致 QT 節段延長¹⁵，使用前需做心電圖。非典型抗精神藥物(atypical antipsychotics) 如olanzapine 2.5-5毫克有零星病例報告可有效解除偏頭痛急性疼痛[IV]¹⁶，但是仍需大規模隨機雙盲試驗證實療效。

類固醇 (steroids) 雖無治療急性偏頭痛確切有效的報告¹⁷，但若偏頭痛持續發作超過24小時，且上述急性治療藥物無效，或演變成重積狀態，可使用靜脈注射類固醇 (如dexamethasone、hydrocortisone) [IV]，並可搭配多巴胺拮抗劑使用(請參「偏頭痛重積狀態」一節)。

鎂離子 (magnesium) 可與NMDA接受器結合，維持鈣離子的體液平衡，其血清濃度過低，可能與偏頭痛有關。目前鎂離子治療急性偏頭痛的效果並無定論，雙盲試驗的證據如下：一前驅性研究¹⁸指出，靜脈注射鎂離子，可緩解嚴重的偏頭痛急性發作，但只有血清鎂離子過低的患者才有效。另一隨機對照試驗¹⁹顯示，1000毫克的硫酸鎂 (magnesium sulfate) 靜脈注射，可以緩解預兆偏頭痛發作時的頭痛及噁心、畏光、怕吵等相關症狀；但對無預兆偏頭痛，只能輔助用以減輕偏頭痛的相關症狀，無法緩解頭痛。還有一隨機對照試驗²⁰，比較靜脈注射2克硫酸鎂(n=36)、10毫克metoclopramide (n=37) 與安慰劑 (n=40) 三組緩解偏頭痛的效果。結果顯示：給藥後30分鐘，三組在100mm VAS量表上的頭痛程度，都減輕了

25mm以上，並無明顯差別，且24小時頭痛復發率三組亦相近。鎂離子注射主要的不良反應為胸口灼熱感(heartburn)，發生率約8%²⁰。

抗癲癇藥valproate靜脈注射可能對偏頭痛的急性緩解有效²¹⁻²³，但需更多隨機試驗的結果證實。一個由106位原發性頭痛患者 (其中七成以上是陣發型或轉化型偏頭痛) 參與的臨床試驗²¹顯示：有63%的患者在valproate靜脈注射 (劑量300~1200毫克) 後頭痛改善，且不良反應相當少，只有兩例發生頭暈。另有一雙盲隨機試驗²³顯示：500毫克valproate靜脈注射緩解頭痛及噁心的效果不及prochlorperazine 10毫克。

嗎啡類 (opiates) 製劑由於副作用大(如嗜睡、嘔吐等)，且有依賴、成癮、濫用等危險性，過去只作為其他急性偏頭痛藥物無效時，選擇性使用的最後一線救援治療 (rescue therapy)。例如：butorphanol (Stadol[®]) 鼻噴劑，已經證實能快速、有效地緩解急性偏頭痛[Ib]^{24,25}。然而，有研究²⁶顯示，嗎啡類製劑可能與偏頭痛的中樞敏感受化有關，現階段不建議用於頭痛的治療^{27,28}。

Lidocaine鼻噴劑對偏頭痛急性發作的療效尚無定論²⁹⁻³¹，有待進一步大型隨機雙盲試驗的證實。

1. Siow HC, Young WB, Silberstein SD. Neuroleptics in headache. *Headache* 2005;45:358-371.
2. Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1369-1373.
3. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-546.
4. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2:597-602.
5. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64: 463-68.
6. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22:191-195.
7. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, et al. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995;25:464-469.
8. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine

headache. Am J Emerg Med 1996;14:262-264.

9. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-non-responsive migraineurs. Headache 2004;44:446-447.
10. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SH. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. Headache 2000;40:724-729.
11. Olsen JC, Keng JA, Clark JA. Frequency of adverse reactions to prochlorperazine in the ED. Am J Emerg Med 2000;18:609-611.
12. Vison DR, Drotts DL. Diphenhydramine for the prevention of akathisia induced by prochlorperazine: a randomized, controlled trial.
13. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraine: a randomized controlled trial. J Emerg Med 2002;23:141-148.
14. Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:315-321.
15. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. Anesthesiology 2005;102:1094-1100.
16. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. Headache 2002;42:515-518.
17. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexamethasone and haloperidol: preliminary results. Arq Neuropsiquiatr 2004;62:513-518.
18. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. Clin Sci 1995;89:633-636.
19. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulfate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2002;22:345-353.
20. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. Cephalalgia 2004;25:199-204.
21. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. Headache 2004;44:65-69.
22. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Headache 2005;45:42-46.
23. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headache: a prospective, randomized, double-blind trial. Ann Emerg Med 2003; 41: 847-853.
24. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. Headache 1995;35:65-69.
25. Melanson SW, Morse JW, Pronchik DJ, Heller MB. Transnasal butorphanol in the emergency department management of migraine headache. Am J Emerg Med 1997;15:57-61.
26. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. Headache. 2005;45:850-861.
27. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004;26:1305-1318.
28. Loder E. Post-marketing experience with an opioid nasal spray from migraine: lessons for the future. Cephalalgia 2006;26:89-97.
29. Kudrow L, Kudrow DB, Sanweiss JH. Rapid and sustained relief of migraine attacks with intranasal lidocaine: preliminary findings. Headache 1995;35:79-82.
30. Maizels M, Scott B, Cohen W, et al. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. JAMA 1996;276:319-321.
31. Blanda M, Rench T, Gerson LW, Weigand JV. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache: a randomized, controlled trial. Acad Emerg Med 2001;8:337-342.

三、特殊的病患族群與疾病表現

1、孕婦

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

孕婦偏頭痛發作，應先採用非藥物性症狀療法，如冰敷、放鬆等。若需藥物治療，應節制用量。第一線建議使用乙醯氨基酚 (category B) 或 NSAID (除ketorolac及tolmetin為category C外，多為category B)。懷孕第三期時，應避免使用 NSAID (category D)，以免母體或胎兒出血，或導致動脈導管 (ductus arteriosus) 的提早關閉。若第一線效果不佳，可輔以多巴胺拮抗劑以及輸液補充。若演變為重積狀態，靜脈注射鎂離子、類固醇或嗎啡類藥物^{1,2}，或口服codeine^{1,3} (單方或併用乙醯氨基酚) 則為最後一線可替代的選擇[IV]。

英明格對孕婦雖非絕對禁忌 (category C)，但丹麥的研究顯示有可能增加早產與胎兒體重不足的危險性⁴。由英明格原廠主導的妊娠登錄 (pregnancy registry) 計畫⁵結果顯示，懷孕期間使用過英明格，造成新生兒缺陷 (birth defect) 的比例 (4.7 %) 比一般偏頭痛婦女 (3.4 %) 略高，但並未觀察到固定的缺陷型式。使用翠普登後，至少需24小時後才可授乳。至於麥角胺，會導致子宮收縮，對孕婦而言則是絕對禁忌 (category X)。

1. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. Neurol Clin 2004;22:727-756.
2. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations: treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. Postgrad Med 2004;115:39-50.
3. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. CNS drugs 2005;19:465-481.
4. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. Headache 2000;40:20-24.
5. http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/sum_report_spring2007.pdf (accessed on Aug 15, 2007)

2、兒童/青少年

兒童的偏頭痛與成人不同，除了發作時間較短，疼痛的頂點來得較早，還常出現許多不同型式的變異，如良性孩童期發作性眩暈 (benign paroxysmal vertigo of childhood) 等等。成人適用的偏頭痛藥物，不見得完全適用於兒童，除療效不同外，安全性也應慎重考量。兒童期偏頭痛的治療，宜較成人保守，並不是所有的患者都需治療^{1,2}。若需採行藥物治療，建議第一線使用ibuprofen或乙醯氨基酚，已有大型試驗³證實安全且有效 [Ib]。一個88位孩童(年齡4-16歲)參與的隨機雙盲對照試驗³將「頭痛緩解」定義為：服藥兩小時後，在總共五分的疼痛量表上評分降低兩分(含)以上。在此試驗中，服用ibuprofen (10 mg/kg)、乙醯氨基酚 (15 mg/kg)、與安慰劑的孩童分別有56%、53%及36%達到「頭痛緩解」。頭痛解除的比率則分別是60%、39%、28%。

在其他藥物方面，英明格錠劑的療效與安全性在兒童尚未確立⁴，但鼻噴劑已初步證實為安全且有效^{5,6} [Ib]。麥角胺不建議使用⁷。在多巴胺拮抗劑方面，prochlorperazine效果不錯[Ib]，0.15 mg/kg靜脈注射後一小時，頭痛程度減輕一半以上的比例 (85%, n=33) 優於ketorolac 0.5 mg/kg (55%, n=29)⁸，但要小心錐體束外症狀的發生 (註：prochlorperazine 目前國內不建議靜脈注射使用)。

在青少年方面，除麥角胺不建議使用外⁷，用藥的原則與成人類似。鼻噴或口服英明格已確立療效^{4,6,9} [Ia]。valproic acid 1000毫克靜脈注射可用於青少年¹⁰，但療效尚須進一步證實[IV]。

1. Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. Neurology 2004;62 suppl 2:S2-S8.
2. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Neurology 2004;63:2215-2224.
3. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Neurology 1997;48:103-

107.

4. Major PW, Grubisa HS, Thie NM. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. Pediatr Neurol 2003;29:425-429.
5. Hamalainen M, Jones M, Loftus J. Sumatriptan nasal spray for migraine: a review of studies in patients aged 17 years and younger. Int J Clin Pract 2002;56:704-709.
6. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children :A randomized trial. Neurology 2004;62:883-887.
7. Evers S, Ára J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006;13:560-572.
8. Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headaches: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus kitorolac. Ann Emerg Med 2004;43:256-262.
9. Winner P. Triptans for migraine management in adolescents. Headache 2002;42:675-679.
10. Reiter PD, Nickisch JN, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. Headache 2005;45:899-903.

3、老年人

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

在次發性頭痛的成因當中，尤應注意與藥物相關的頭痛，如dipyridamole、nitrates、nicorandil等心血管疾病藥物常常引起頭痛，或頻繁使用止痛藥所造成的「藥物過度使用頭痛」。老年人偏頭痛的治療效果，目前尚無臨床實證。

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

4、偏頭痛重積狀態 (status migrainosus)

嚴重偏頭痛發作超過72小時，稱之為「偏頭痛重積狀態」。由於重積狀態常合併「表皮異

感痛」(cutaneous allodynia)等中樞神經敏化(central sensitization)現象，翠普登或麥角胺的效果不好。嚴重的腸胃道症狀，常使患者無法口服藥物。患者需接受輸液治療，補充水分，以防因嘔吐無法進食而產生的脫水和電解質不平衡現象。重積狀態的治療，一般需以靜脈注射藥物的方式，阻斷中樞敏化才會有效。第一線治療建議靜脈注射類固醇¹ dexamethasone 12-20毫克(或hydrocortisone 100-250毫克緩慢注射或經靜脈滴液10分鐘)，8到12小時後可以再重複注射，注射類固醇一般不超過24小時，療效仍需雙盲試驗證實[IV]。肌肉注射多巴胺拮抗劑 prochlorperazine 10毫克² [IIa](可八小時重覆注射)也可考慮。兩者配合，效果更好³。另外，droperidol 靜脈注射⁴，每半小時2.5毫克，反覆注射直到頭痛消失，最多連續注射三次 [IV]，也有報告有效。Valproate 1000毫克靜脈注射⁵ (二至四小時可重覆一次) 也有研究用於重積狀態，相當安全，不良反應少，但療效尚待雙盲試驗證實[IV]。

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

5、特殊型式偏頭痛

偏頭痛有許多變異型態，由於病人數不多，治療方面的實證不如典型偏頭痛，且大部分只有個案報告。持續性(persistent)或延長性偏頭痛預兆(prolonged migraine aura)，目前報告有效的治療方式包括口服acetazolamide 250毫克bid-tid¹、sodium divalproex 250-500毫克bid²、lamotrigine 50-100毫克³或靜脈注射furosemide 20毫克⁴ [IV]。散在性(sporadic-)或家族性偏頭痛(familial hemiplegic migraine)，鈣離子阻斷劑verapamil可能有效^{5,6} [IV]。基底型偏頭痛(basilar-type migraine)，過去根據藥理作用

的推測，不建議使用翠普登，但也有報告安全且有效⁷ [IIa]。

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

四、急性治療最佳化

1、分層治療 (Stratified Care)

偏頭痛表現多樣化，疼痛程度、伴隨症狀的嚴重度、發作時間等因人而異，即使是同一患者兩次獨立的發作，也不盡相同。所謂「分層治療」，即依據患者功能障礙的程度(依偏頭痛失能評估量表Migraine Disability Assessment Scale [MIDAS]¹來評估)，選擇治療的等級^{2,3}。1997年加拿大的頭痛治療準則⁴，即已提出此一概念。一般而言，輕中度偏頭痛(mild-to-moderate migraine)(即MIDAS grade I or II)患者，建議口服阿斯匹靈、NSAID、複方止痛藥、麥角胺或靜脈/肌肉注射NSAID來治療急性發作；中重度偏頭痛(moderate-to-severe migraine)(即MIDAS grade III or IV)患者，建議口服或鼻噴翠普登或是麥角胺。非類固醇抗發炎藥物部份患者亦有效。翠普登與非類固醇抗發炎藥物同時使用，效果更好。多巴胺拮抗劑單獨使用或以輔助其他偏頭痛急性療法，可增強治痛的效果。

一個1109人參與的跨國大型隨機試驗⁵，曾將分層治療與另一種治療策略—「階段治療(step care)」加以比較。所謂階段治療，即不論頭痛輕重，均先採用輕中度適用的第一線治療(本試驗採用阿斯匹靈 800-1000毫克)，若療效不佳，才將治療的等級提昇為中重度(本試驗

採用翠普登zolmitriptan 2.5毫克)⁵。結果顯示：分層治療能更有效率地控制頭痛，其兩小時頭痛緩解率與失能時間(disability time)均顯著優於階段治療(p<.001)⁵ [Ib]。

1. Sawyer J, Lipton RB, Whyte J, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology 1999;53:988-994.
2. Lipton RB. Disability assessment as a basis for stratified care. Cephalalgia 1998;18 suppl 2:40-46.
3. Hung PH, Fuh JL, Wang SJ. Validity, reliability and application of the Taiwan version of the Migraine Disability Assessment Questionnaire. J Formos Med Assoc 2006;105:563-568.
4. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. CMAJ 2005; 156:1273-1287.
5. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lè inez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine. The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. JAMA 2000;284:2599-2605.

2、早期投藥 (Early treatment)

翠普登的使用時機，會影響療效。第一個支持早期投藥療效較佳的臨床研究是2000年發表的the Spectrum Study¹。此安慰劑對照試驗發現，以口服50毫克英明格來治療偏頭痛急性發作，早期服藥(頭痛仍在輕度)兩小時頭痛解除的治療獲益率為50%；若服藥時頭痛已經是中、重度，則治療獲益率降為21%。若以四小時頭痛解除來看，兩種服藥方式的差距更大，其治療獲益率分別為68%、29% [Ib]。

偏頭痛基礎研究的發現—「表皮異感痛」(cutaneous allodynia)²，提供了「早期投藥」的理論基礎。當出現表皮異感痛時，翠普登藥物已缺乏療效，故應在頭痛發作早期(一小時內)尚未出現此一現象前，儘快服藥，避免延宕服藥效果不佳而使頭痛惡化。另需留意的是，在偏頭痛的前驅症狀期(premonitory symptoms)與預兆(aura)期提早使用翠普登，是無法阻斷頭痛的產生的³⁻⁵ [Ib]。

1. Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. Headache 2000;40:792-797.
2. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain 2000; 123:1703-1709.
3. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994;44:1587-1592.

4. Dowson A. Can oral 311C90, a novel 5-HT1D agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Eur%20Neurol.');" Eur Neurol 1996;36 Suppl 2:28-31.
5. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol 2004;11:671-677.

3、避免過度使用急性治療

急性治療若過於頻繁，例如：每個月服用單純止痛藥十五天以上或是服用翠普登、麥角胺或是複方止痛劑十天以上，就可能導致「藥物過度使用頭痛」。若每個月頭痛發作頻繁(每月偏頭痛發作超過三~四次)、對於急性期治療藥物有使用禁忌或治療失敗者，過度使用急性緩解藥物，特殊形式偏頭痛發作，例如伴隨偏癱性偏頭痛、或過長預兆期、或偏頭痛腦梗塞等，偏頭痛之發作嚴重到影響病患生活品質等，即可建議病人採取預防治療措施，以減輕頭痛發作的頻率與重度(請見偏頭痛急性發作藥物治療準則)。

五、總結

偏頭痛急性發作的藥物治療，種類繁多，各類藥物在急性治療所扮演的角色與定位並不相同。本小組依據各類藥物臨床試驗的證據等級，將推薦等級與臨床療效之共識，整理於表二。翠普登、麥角胺及非類固醇抗發炎藥物臨床療效理想，並有完備、一致的臨床試驗證據支持，是偏頭痛急性發作之建議用藥。依據「分層治療」的原則，輕中度偏頭痛，以非類固醇抗發炎藥物為第一線；中重度偏頭痛，則以翠普登或麥角胺為第一線。若為孕婦或兒童，則以單純止痛藥乙醯氨酚為第一線。偏頭痛重積狀態，優先使用類固醇。

六、表格

表一、臺灣市售含麥角胺成分之單方/複方口服藥

單/複方	成分	商品名
單方	ergotamine tartrate	酒石酸麥角胺 Ergotamine
	dihydroergotamine methanesulfonate	塞戈羅 Seglor (5mg; 其中 1.5mg 為立即釋放劑型、3.5mg 為緩慢釋放劑型)、道得通 Dihyergot (2.5mg)、樂又適 Rayosu (1mg)、安得寧 Antoxine (1.5mg)
複方	ergotamine tartrate 1mg caffeine 100mg	加非葛 Cafergot、治偏頭痛錠 Antimigraine、克痛敏 Cafegotamine、可伏痛 Cafeton、痛安錠 Ergocafe、易克痛 Ergoton、麥角咖啡鹼錠 Coffegot、豐醫痛錠 Ergoffeine、益汝朗 Ergodan、偏痛停 Migratin、倍安達 Baenta、優去痛敏 Yuchitonmin、痛平定 Tonpen、益可達 Ergolar、益克倫 Ergofen、麥啡因 Ergocaine
	ergotamine tartrate 0.3mg phenobarbital 20 mg	倍利凱 Belicay
	ergotamine tartrate 0.3mg phenobarbital 20 mg hyoscyamine sulfate 0.1mg	倍加寧 Begalin
	ergotamine tartrate 1mg caffeine 100mg diphenhydramine HCL 25mg	醫爾痛 Erofein、麥啡 Maica
	ergotamine tartrate 2mg caffeine 100mg cyclizine HCL 50mg	邁克寧 Migril
	ergotamine tartrate 0.5mg caffeine anhydrous 100mg phenobarbital 30 mg scopolamine HBR 0.1mg	痛立寧 Tonlinin、立百舒 Lipisun
	ergotamine tartrate 0.3mg belladonna alkaloid 0.1mg phenobarbital 20mg	倍加妥 Begatal、永得當 Egotan、舒朗糖 Sulansugar、永安源 Ergonagen、別魯加爾 Bellergal
	ergotamine tartrate 0.3mg belladonna alkaloid 0.1mg phenylethylbarbituric acid 20mg	克立糖 Balleka
	ergotamine tartrate 1 mg caffeine 100mg atropine sulfate 0.0125mg hyoscyamine sulfate 0.0875mg phenacetin 130mg	平痛康 Pentergot

資料來源：

- 1、藥政處藥品資料檢索網址 http://biotech.tipo.gov.tw/bin/show_gen.exe?STARTPRO=/kmsdata/ipostrh91/bin/medicine.pro&template=medicine_s&opt=summary (Accessed on 08/18/2007).
- 2、常用藥物治療手冊第37期(2007)，陳長安編著，臺北，全國藥品年鑑雜誌社。

表二、偏頭痛各種急性治療藥物的治療建議

藥物種類	在急性偏頭痛治療中的主要角色	推薦等級*	臨床療效**
Triptans			
sumatriptan (po)	中重度偏頭痛或第一線治療無效之輕中度偏頭痛	A	+++
sumatriptan (in)	中重度偏頭痛或第一線治療無效之輕中度偏頭痛，尤其是嚴重嘔心嘔吐或需非腸道給藥途徑時	A	+++
	兒童患者若需使用翠普登只建議鼻噴劑（口服劑型的安全性在兒童未定）	A	+++
Ergots			
ergotamine/caffeine (po)	中重度偏頭痛或第一線治療無效之輕中度偏頭痛	B	++
dihydroergotamine (po)	同上	B	++
Simple analgesics			
acetaminophen (po)	孕婦及兒童的首選用藥；一般患者不建議單方使用。	B	+
dipyrone (sulpyrine) (im)	有可能發生顆粒白血球再生不良，不建議做為急性偏頭痛的第一線治療。	C	+
NSAIDs			
ketorolac (im, iv)	急診使用	B	++
aspirin (po)	輕中度偏頭痛的第一線治療	A	++
ibuprofen (po)	輕中度偏頭痛的第一線治療，兒童患者的第一線治療	A	++
diclofenac (po), tolfenamic acid (po), naproxen (po), ketoprofen (po)	輕中度偏頭痛的第一線治療	B	++
Antiemetics			
prochlorperazine (im)	其他急性治療之輔助用藥，有止吐效果。	B	++
metoclopramide (im)(iv)	同上，但效果較差。	B	++
chlorpromazine (po, iv)	同上，但不良反應率高且嚴重，不做為第一線用藥。	B	+
droperidol (iv)	同上，但不良反應率高且嚴重，重積狀態可考慮使用。	B	++
Others			
steroids (iv) (dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone)	配合多巴胺拮抗劑使用，可作為偏頭痛重積狀態的救援治療	B	++
magnesium (iv)	未定，可能只對特定（血清鎂過低且屬預兆型）的患者有效	C	?
lidocaine (in)	未定	C	?
valproate (iv)	未定	C	?
opioids	僅限救援治療或孕婦的末線用藥，宜保守使用，避免成癮。	C	++

po = per os; iv = intravenous; im = intramuscular; in = intranasal

*推薦等級 (Strength of recommendation) — Grade A: 已有多個設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現；Grade B: 已有幾個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，只有零星幾個相關的試驗存在，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: 目前尚無相關的隨機分派臨床試驗，但臺灣頭痛學會治療準則小組建議在特定、安全的情況下可以使用。

**臨床療效 (Clinical impression of effect) — 0 (無效)：絕大多數患者不會改善；+ (可能有效)：少數患者臨床上有顯著改善；++ (有效)：部分患者臨床上有顯著改善；+++ (非常有效)：多數患者臨床上有顯著改善。

七、附錄

1、證據等級 (Level of Evidence)

Level I 最高級證據 [I]

證據得自於代表性族群所完成之前瞻性 (prospective) 隨機對照試驗 (RCT, randomized controlled trial)，具隱蔽性的結果評量 (masked outcome measures)，且符合下列條件：

*主要結果 (primary outcome) 的定義清楚

*排除/納入條件的定義清楚

*中途退出或更換試驗組別的人數不致影響試驗結果，且對發生的原因有充分解釋

*基準期之相關特徵有報告，且各治療組間的分布情形相當類似，或其差異經適當的統計校正。

一級證據還分兩種：

Ia: 證據得自於隨機對照試驗之巨集分析

Ib: 證據得自於一個(含)以上之隨機對照試驗

Level II 中級證據 [II]

證據得自於代表性族群所完成之前瞻性、配對 (matched) cohort 試驗，具隱蔽性的結果評量，且完全符合上述一級證據之需求條件；或是於代表性族群所完成之隨機對照試驗，但需求條件中有一項不符合。二級證據還分兩種：

IIa: 證據得自於至少一個設計嚴謹的對照試驗，但無隨機分派

IIb: 證據得自於至少一個其他型式、設計嚴謹的準實驗型研究 (quasi-experimental study)

Level III 次級證據 [III]

證據得自於代表性族群所完成之其他所有對照試驗 (包括定義清楚的自然病史對照 (natural history controls)，或各病患與自身對照)，且其結果評量與治療方式是相互獨立的。

Level IV 證據未明 [IV]

證據得自於未對照試驗 (uncontrolled studies)，病例系列 (case series)，病例報告 (case reports)，或專家意見。

參考資料

1. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Neurology 2000;55:754-763.
2. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Neurology 2004;63:2215-2224.

2、頭痛藥物臨床試驗之重要評量參數

a、頭痛緩解率 (headache response rate)：一般將頭痛程度分為四個等級 (0-無痛，1-小痛，2-中痛，3-大痛)，而頭痛緩解表示頭痛從中痛到大痛 (第2-3級) 恢復至小或無痛 (0-1級)。受試人員中達此治療反應的比例稱之。此一參數是過去使用最廣、最典型的治療指標。

b、頭痛解除率 (headache free rate)：這是國際頭痛學會最強調的參數，指用藥後一段時間 (通常是一小時或兩小時) 達到完全不頭痛的比例，即頭痛從中痛到大痛 (第2-3級) 降至無痛 (0級)。

c、頭痛復發率 (headache recurrence rate)：即頭痛恢復至小到無痛的病人當中，於二十四小時之內有多少比例的病人又回復中至大痛。

d、治療獲益率 (therapeutic gain)：新興的重要參數，近來廣被使用。由於安慰劑作用 (placebo effect) 對偏頭痛的療效有一定的影響，一般約30% 左右，因此，要評估偏頭痛藥物的療效，其臨床試驗設計，一定要加上一組安慰劑對照組。治療獲益率即頭痛緩解率或解除率在治療組與安慰劑組之間的差別，也就是扣掉安慰劑作用後，真正導因於治療藥物所帶來的效果。

參考資料

1. Sheftell FD, Fox AW. Acute migraine treatment outcome measures: a clinician's view. Cephalgia 2000;20 suppl 2:14-24.
2. 王署君。偏頭痛新藥問世。臨床醫學 2000;45:156-166.