

# Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine

Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society

---

**Abstract-** The Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society evaluated the medications currently used for preventive therapy of migraine in Taiwan according to the principles of evidence-based medicine. We assessed the quality of clinical trials, levels of evidence, and referred to other treatment guidelines proposed by Western countries. Throughout several panel discussions, we merged opinions from the subcommittee members in order to propose a Taiwan consensus about the major roles, recommended levels, clinical efficacy, adverse events and cautions of clinical practice for these medications in preventive treatment of migraine.

Migraine preventive medications currently available in Taiwan can be categorized into  $\beta$ -blockers, antidepressants, calcium channel blockers, anticonvulsants, nonsteroid anti-inflammatory drugs, botulinum toxin type A and miscellaneous medications. Propranolol has the best level of evidence, and is recommended as the first-line medication for migraine prevention. Valproic acid, topiramate, flunarizine and amitriptyline are suggested as the second-line medications. The rest medications are used when the above medications fail. Botulinum toxin type A did not differ from placebo for episodic migraine prevention but its efficacy in chronic migraine is not determined yet. It is not recommended to use migraine preventive medication during pregnancy. For those women with menstrual migraine, nonsteroid anti-inflammatory drug and triptans can be used for prevention during the menstrual period. The levels of evidence for migraine preventive medications in children/adolescents and elderly population are low.

The preventive medications should follow the “start low and go slow” doctrine to reach an effective dosage. This can prevent adverse events and increase tolerance. The efficacy of preventive medications can not be evaluated until 3 to 4 weeks after treatment. If the improvement of migraine maintains for 4 to 6 months, physicians can gradually taper down or off the medications. Physicians should notify the patients not to overuse acute medications during migraine prevention treatment.

**Key Words:** Migraine, Treatment, Guideline, Prophylaxis

---

Kao-Chang Lin, Hsi-Ming Chen, Wei-Hung Chen, Wei-Ta Chen, Yen-Yu Chen, Jong-Ling Fuh, Sung-Tsang Hsieh, Li-Chi Hsu, Kai-Dih Juang, Ryh-Huei Lin, Chung-Hsiang Liu, Shiang-Ru Lu, Jing-Jane Tsai, Po-Jen Wang, Shuu-Jiun Wang, and Zin-An Wu

This Guideline has been co-published in the website of Taiwan Headache Society.

Correspondence to: Taiwan Headache Society, No. 201, Sec. 2, Shi-Pai Road, Taipei, Taiwan.  
E-mail: taiwan.head@msa.hinet.net

# 偏頭痛預防性藥物治療準則

台灣頭痛學會治療準則小組

## 摘要

本小組針對國內臨床使用的偏頭痛預防治療藥物，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預防治療之主要角色、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預防性發作治療之藥物可分為乙型阻斷劑、抗憂鬱劑、鈣離子阻斷劑、抗癲癇藥物、非類固醇抗發炎藥物、肉毒桿菌素與其他藥物。其中，propranolol 證據等級最佳，建議做第一線治療。Valproic acid、topiramate、flunarizine 和 amitriptyline 建議為第二線治療。其他類藥物建議於上述藥物無效後使用。肉毒桿菌素於陣發性偏頭痛並未比安慰劑效果好，但是對於慢性偏頭痛是否有效仍待確定。懷孕婦女非必要不建議使用偏頭痛預防性藥物。月經性偏頭痛可使用非類固醇類抗發炎製劑或是翠普登類藥物於月經期作為預防治療。兒童、青少年及老年人的偏頭痛預防藥物臨床證據不足。

預防用藥必須由小劑量開始，並逐漸增至有效劑量，減少不良反應及提高耐受性。預防偏頭痛藥物一般需使用 3 到 4 週才能評估療效，治療需持續 4-6 個月，待頭痛減少後，逐漸減藥與停藥。除使用預防用藥外，應同時注意病人是否有過度使用急性治療藥物。

**關鍵字：**偏頭痛，治療，準則，預防

*Acta Neurol Taiwan 2008;17:132-148*

## 前言

世界衛生組織（WHO）將偏頭痛列入十大健康疾病，雖然沒有致命性危險，但是建議必須定期看

醫生且服藥控制<sup>(1)</sup>。在美國約 18% 的女性，6.5% 的男性有偏頭痛之困擾，不過僅有 3-5% 接受預防治療<sup>(2)</sup>。在台灣，根據大台北地區 15 歲以上社區民眾盛行率調查，約 14.4% 的女性及 4.5% 的男性患有偏

台灣頭痛學會治療準則小組。  
林高章，陳錫銘，陳威宏，陳韋達，陳彥宇，傅中玲，  
謝松蒼，許立奇，莊凱迪，林日暉，劉崇祥，盧相如，  
蔡景仁，王博仁，王署君，吳進安。

通訊作者：台灣頭痛學會，台北市石牌路二段 201 號。  
E-mail: taiwan.head@msa.hinet.net

頭痛，其中 3.2% 有慢性每日頭痛<sup>(3)</sup>，多少人曾接受預防性治療的比例並不清楚，但是據估計應是遠低於美國。嚴重偏頭痛所帶來的失能程度，與四肢癱瘓、精神症與失智症相當<sup>(1)</sup>；而慢性偏頭痛反覆性發作，不僅嚴重影響生活品質，甚至會增加腦心血管事件<sup>(4)</sup>。近來許多國家，皆制定偏頭痛預防準則或共識，期望減少病患發作次數和時間，減少身體傷害，降低對國家社會競爭力的衝擊，提高個人生產力，及提高生活滿意度。本文介紹以實證醫學 (Evidenced-Based Medicine, EBM) 藥物治療為主。依不同臨床比較或巨集分析 (Meta-analysis)，區分藥物療效層級 (Grade A、B、C，及 Group I~V) (表)，提供治療用藥參考。診斷依據國際頭痛學會 (International Headache Society, IHS) 修訂之國際頭痛疾病分類第二版 (International Classification of

Headache Disorders, 2nd edition) 為標準<sup>(5)</sup>，偏頭痛預防治療用藥尚無統一標準，主要由於個體對藥物反應差異大，及各國對藥物的核可優先次序不同所致。美國頭痛醫學聯盟<sup>(6)</sup> (U.S. Headache Consortium，由美國家庭醫師學會、美國神經學學會、美國頭痛學會、美國急診醫師學院、美國醫師學院、美國整骨聯盟和國力頭痛基金會七大團體組成)、大學醫學院與英、法、德等國<sup>(7,8)</sup> 對偏頭痛之預防準則，仍存有不同意見。在同時參酌各國準則及我國用藥習慣，由台灣頭痛學會提出預防治療用藥共識及準則，供臨床醫師參考。然而受限於時效性及臨床實證，建議定期修訂。此外，醫師宜鼓勵病人使用頭痛日記，記錄發作頻率及強度，同時教育病患正確的用藥原則與治療時程，鼓勵病患自我疼痛管理等，這些都是治療成敗與否的關鍵。

表. 偏頭痛的預防性治療藥物

藥物種類 (有效劑量 mg/d)	在偏頭痛預防性治療中的注意事項	*證據強度	+臨床療效	^統計測量	%推薦等級
<b>乙型阻斷劑 beta-blocker</b>					
propranolol (20-160)	~ 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 acebutolol, pindolol 等	A	+++	+++	I
atenolol (50-100)	有 intrinsic sympathomimetic activity (ISA) 之 beta blockers 預防偏頭痛無效。	B	++	++	II
metoprolol (50-200)	~ 一次或分次服用。	B	++	+++	II
nadolol (40-80)		B	+	+++	II
<b>抗憂鬱劑 anti-depressants</b>					
amitriptyline (10-75mg)	~ amitriptyline 為優先選擇，其餘療效變異大，劑量不如治療憂鬱症之高。青光眼、攝護腺患者禁用。需小心嗜睡、無力副作用。睡前或分次。	A	+++	+++	I
fluoxetine (10-40mg)	~ 無法用 amitriptyline 時考慮此藥。	B	+	+	II
paroxetine, sertraline (?)	~ fluoxetine 無法使用時之替代藥。	C	+	?	III
venlafaxine (75-150mg)	~ SNRI 抗憂鬱劑用於預防偏頭痛療效尚未證實。	B	++	?	III
duloxetine (30-90mg)		C	+	?	III
<b>抗癲癇藥物 anti-epileptic drug</b>					
sodium valproate ER (500)	~ 預防偏頭痛須從低劑量 (250mg) 起始，ER 長效型一天一次睡前，一般型則需分次。	A	+++	+++	I
divalproex sodium (500-1000)	注意肝臟代謝，副作用水腫、肥胖。	A	+++	+++	I
valproic acid (300-1800)	~ topiramate 注意肢端麻木、認知障礙。	A	+++	+++	I
topiramax (50-100)	~ gabapentin 小心嗜睡、頭暈、不穩。	B	++	++	II
gabapentin (600-1800)	~ 此四類藥物，用於預防偏頭痛療效不明，不建議使用。	B	?	?	V
(vigabatrin, cabamazapine, lamotrigine, clonazepam)					
<b>鈣離子阻斷劑 calcium channel blocker</b>					
flunarizine (5-10)	~ flunarizine 在歐洲為優先建議偏頭痛預防用藥 (>12 歲)。老年人須注意錐體外副作用。	A	+++	+++	I
nimodipine (60-120)		B	+	+	II
verapamil (120-240)		B	+	+	II
diltiazem (?)		C	0	?	III

表. (續) 偏頭痛的預防性治療藥物

藥物種類 (有效劑量_mg/d)	在偏頭痛預防性治療中的注意事項	*證據強度	+臨床療效	^統計測量	%推薦等級
非類固醇類抗發炎製劑 NSAIDs	~ NSAID 預防偏頭痛須注意腸胃副作用，長期使用者需注意肝腎功能，劑量最好從最低開始。臨床上依個人情形使用（單一使用時需較高劑量，在合併療法時可減半開始，或更低劑量）。合併療法發揮療效時，應先停止 NSAID，以其他單一藥物繼續治療。（合併療法 NSAID 應避免使用超過 14 天）	B	+~++	+~++	II
ketorprofen (150)					
aspirin (1300)					
fenoprofen (600-1800)					
mefenamic acid (1500)					
naproxen (500)					
naproxen sodium (550-1100)					
indobufen (400)					
lornoxicam (12)		B	+	?	III
ibuprofen (400-800)					
肉毒桿菌素 botulinum toxin Type A	於陣發性偏頭痛無效，於慢性偏頭痛療效尚待證實	A	?	?	
其他 others (mg/d)					
estradiol (1.5-3)	~ 可用於月經期重度偏頭痛患者。	B	++	++	II
feverfew, B2, magnesium	~ 大劑量有效，輔助型療法（非替代）。	B	+~++	+~++	II
guanefacine (0.075-0.15)	~ Alpha-2 催動劑，次要選擇。	B	?	+	III
cyproheptadine (2-4)	~ 低劑量開始使用，有嗜睡副作用。	C	+	?	III

有效劑量參考範圍每人不同，建議從低劑量開始，逐漸增加至最有效劑量，最少使用 3-4 周，可持續 4-6 個月，減量後若復發可重複療程。

\* 證據強度 (Strength of evidence)- 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。

^ 統計測量 (Scientific effect measures)-0 (無效)：統計上無效甚至有害；+ (無意義)：療效不具統計或臨床意義；++ (有意義)：療效在統計上和臨床上皆有顯著意義；+++ (顯著意義)：療效在統計上和臨床上皆有顯著意義 (統計上極顯著)。

(統計測量供作為臨床療效參考，畢竟研究方式各有不同，難以全部歸類統計分析)

% 推薦等級 (Recommendation Group)- Group I: 綜合上述證據，臨床療效良~優、副作用低~中，最優推薦等級；Group II: 臨床療效可~良、副作用低~中，值得推薦。Group III: 臨床療效是基於學會共識及臨床經驗、無法科學測量，且副作用較大，在前述藥物無效或無法使用下才考慮。Group IV: 臨床療效雖良~優，但副作用顯著，在前述藥物無效，或在特殊情形下才建議使用。Group V: 臨床療效與安慰劑相當，不建議使用。

? 不確定。

- Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. Arch Neurol 2000; 57:418-20.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine in the United States Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA 1992;267:64-9.
- Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. Cephalalgia 2000;20:566-72.
- Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ 1999; 318:13-8.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004;24:9-160.
- 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;

55:754-62.

7. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine- report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-72.
8. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, et al. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004;26:1305-18.

## 偏頭痛之預防治療藥物綜論

預防性療法對於偏頭痛患者有益。依美國研究，可以降低頭痛發生率 50% 或更多，減少因偏頭痛發作時進出急診室之頻次達 82%，至診所求診次數降低 51%，減少電腦斷層及磁共振造影使用次數分別為 75% 及 88%，節省費用約為每人每月 48-138 美元<sup>(1,2)</sup>。預防性藥物的目標，在於降低急性發作的次數，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>(3)</sup>。過去評估病患何時使用預防性治療多以經驗法則為主，根據目前台灣頭痛學會治療共識，病人若有以下情形：(a) 每月偏頭痛發作超過三~四次，(b) 對於急性期治療藥物有使用禁忌或治療失敗者，(c) 過度使用急性緩解藥物，(d) 特殊形式偏頭痛發作，例如偏癱偏頭痛、過長偏頭痛預兆、或偏頭痛腦梗塞等，(e) 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。依個別情形或共病症 (comorbidities)，選擇適當藥物，減少病患頭痛發作次數，增加耐受性，發揮藥物最佳療效<sup>(1,2,4)</sup>。於一歐洲大型研究發現<sup>(5)</sup>，使用 topiramate 作為偏頭痛預防用藥 6 個月後，即使停藥，偏頭痛預防效果仍可持續，但是不如繼續用藥的病人，因此建議預防用藥至少需使用 6 個月，部份患者須使用到 12 個月。

1. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache* 2003; 43:171-8.
2. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-9.

3. Adelman LC, Adelman JU, Freeman MC, et al. Pharmacoeconomics: the cost of prophylactic migraine treatments. *Headache* 2004;44:1050-5.
4. 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; 55:754-62.
5. Diener HC, Agosti R, Allais G, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:1054-62.

## 實證醫學在偏頭痛預防治療藥物療效評估

美國食品藥物管理局 (FDA) 核准用於偏頭痛預防性治療藥物，主要有麥角生物鹼 methysergide (1962 年核准)，乙型阻斷劑 propranolol (1979)，timolol (1990)，及抗癲癇藥物 divalproex sodium (1996)，divalproex sodium ER (2000)，及 topiramate (2004) 三大類。目前台灣衛生署核准用於偏頭痛預防性治療藥物包括乙型阻斷劑 propranolol，平滑肌鬆弛劑 pinoxolan，抗癲癇藥物 valproic acid (Convulex®) 和 topiramate。另依臨床實證經驗，抗憂鬱劑 (三環抗憂鬱劑 tricyclic antidepressant (TCA)，選擇性血清素再回收抑制劑 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI))、降血壓藥物 (鈣離子阻斷劑 calcium channel blocker (CCB)、血管張力素轉化酶抑制劑 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)、血管張力素受器阻斷劑 angiotensin receptor blockade (ARB)、其他抗癲癇藥物、非類固醇抗發炎藥物 nonsteroid anti-inflammatory drug (NSAID)、高劑量 riboflavin (維生素 B2)、鎂劑 magnesium、生藥萃取物如 petasites hybridus root (butterbur) (款冬) 及 feverfew (小白菊)、botulinum toxin type A (肉毒桿菌) 及 coenzyme Q10 等，皆被用來作為偏頭痛之預防治療用藥。一般藥物試驗對偏頭痛預防藥物有效的定義是每月偏頭痛發作次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 (Beta blocker)

良好證據顯示，乙型阻斷劑對於偏頭痛的預防相當有效<sup>(1,2)</sup>，常被建議作為第一線優先預防用藥(表)，可降低 60-80% 偏頭痛發生之頻次<sup>(2)</sup>。其中 propranolol (20-160 mg/d) 及 timolol (20-30 mg/d) (目前國內並無此口服製劑)，證據強度為 A 及 Group I 優先推薦使用 (A, I)<sup>(3)</sup>。Atenolol (50-100 mg/d)、metoprolol (50-200mg/d)、nadolol (40-80 mg/d) 實證為 (B, II)。而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，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 (最大劑量為 180~240 mg/d)。預防藥物需使用 3-4 週才能確定療效，若確定無效，才考慮停藥，且應緩慢減量以防反彈性心悸 (rebound tachycardia)。然而有時劑量過低亦可能為治療失敗之原因<sup>(4)</sup>。對於病患本身的共病症，如氣喘、心臟衰竭、傳導阻滯、胰島素依賴型病人，或末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、失眠、心搏緩慢、運動不能、憂鬱以及性功能障礙等<sup>(2,4)</sup>。

1. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002;18:414-39.
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; 55:754-62.
3. Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Sys Rev* 2004: CD003225.
4. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician* 2006;73:72-8.

## 2. 抗憂鬱劑 (Antidepressants)

抗憂鬱藥物種類甚多，三環抗憂鬱劑 (TCAs) 如 amitriptyline、clomipramine、imipramine 等；選擇性血清素再回收抑制劑 (SSRI) fluoxetine、sertraline

及 fluvoxamine 等；選擇性血清素-正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) 如 venlafaxine、duloxetine；單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 如 meclobemide，多巴胺-新腎上腺素重吸收抑制劑 (dopamine-norepinephrine reuptake inhibitor) 如 bupropion 等，及四環抗憂鬱劑 (mirtazapine，是目前唯一拮抗突觸前  $\alpha_2$ -腎上腺素受器以及阻斷 5HT<sub>2</sub> 與 5HT<sub>3</sub> 受器的抗憂鬱劑) 皆曾被作為偏頭痛預防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，但顯然並非針對潛在憂鬱症，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>。16 個對照組研究評估不同抗憂鬱劑預防偏頭痛效果，三環抗憂鬱劑之 amitriptyline 具有實證療效<sup>(4)</sup>，為 (A, I) 優先藥物。目前實證顯示，三環抗憂鬱劑之 imipramine 或 doxepin 療效並不顯著，為 (C, III) 等級。fluoxetine (10-40 mg/d) 於四個雙盲對照組試驗中，三個研究證實為有效 3-6 (B, II)。Venlafaxine 目前有兩項隨機雙盲試驗，證實對偏頭痛預防有效 (B, II)<sup>(7,8)</sup>。其餘抗憂鬱劑，如 meclobemide 等皆為 (C, III) 級，即缺乏大型臨床實證<sup>(9)</sup>。另一 SNRI 藥物 duloxetine，用於偏頭痛預防治療尚待臨床實證<sup>(10)</sup>。Mirtazapine 曾於一小型隨機雙盲試驗中顯示 15 到 30mg 對於慢性緊縮型頭痛患者有效<sup>(11)</sup>，但是對於偏頭痛只於零星病例報告<sup>(12)</sup>。比較 amitriptyline 及 propranolol 之偏頭痛預防效果，兩者相當<sup>(13)</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 (每天建議劑量 15-50mg，睡前使用，逐漸調整，最大劑量可至 150mg，分次服用)。預防治療用藥<sup>(1)</sup>，一般需要 3 到 4 星期才可評估有無療效。三環抗憂鬱劑常見不良反應為抗組織胺 (食慾增加、體重增加)、抗乙酰膽鹼 (口乾、金屬味覺、上腹痛、便秘、頭昏眼花、視覺模糊、尿液滯留)、及類交感神經興奮 (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 manage-

ment of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-9.

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;32:101-4.
4. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, et al. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998;18:283-6.
5. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999;39:716-9.
6. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE 3rd, et al. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497-502.
7. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005;45:144-52.
8. 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;107:44-8.
9. 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.)
10. Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC. Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache* 2007;47:1200-3.
11. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.
12. Levy E, Margolese HC. Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:301-3.
13. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44:486-9.

### 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>。根據美國健康管理政策研究辦事處 (The Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR) 提出的研究證據，針對 45 篇有關鈣離子阻斷劑 flunarizine、nifedipine、nimodipine、nicardipine、verapamil 預防偏頭痛之臨床分析，療效並無定論。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>(3,4)</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 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>(5)</sup>，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>(3,5)</sup>。因此，選擇鈣離子阻斷劑預防偏頭痛，建議從低劑量 flunarizine-5mg 睡前開始。Cinnarizine (25mg ~ 75mg/qd，睡前給藥)，亦被認為對偏頭痛預防有效<sup>(6)</sup>。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，因此 verapamil、nimodipine 及 nifedipine 為 (B, II) 等級，而 diltiazem 之證據強度為 (C, III)<sup>(3)</sup>。一般 verapamil 劑量為 120 ~ 240 mg/d，分次服用，美國地區使用較頻繁，其預防效果比 nifedipine 或 nimodipine 好，但實證療效不如 flunarizine<sup>(3)</sup>。

1. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.
2. Andersson KE, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990;39:355-73.
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;55:754-62.
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;63:2215-24.

5. Diamond S, Freitag FG. A double-blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 1993;4:169-72.
6. Togha M, Ashrafi H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 2006;46:498-502.

#### 4. 抗癲癇藥物 (Antiepileptic drug, AED)

預防偏頭痛之機轉，可能與此類藥物具有影響中樞傳遞物質之特性與穩定神經元相關<sup>(1-5)</sup>。Divalproex sodium 為第一個經美國食品藥物管理局核准用於偏頭痛預防的抗癲癇藥物<sup>(4,6)</sup>。證據顯示 valproate 可有效緩解 50% 以上偏頭痛發作頻率，為 (A, I) 推薦藥物，有效劑量可從 300-1500 mg/d，宜從低劑量開始<sup>(6,7)</sup>，其預防偏頭痛效果與 propranolol 相當<sup>(8)</sup>。國內 valproic acid 之藥物種類甚多，但至今僅 Convulex® (150mg、300mg、500mg/Cap 軟膠囊) 具衛生署核准偏頭痛預防適應症，其他品牌雖然成分相同，但是並未取得偏頭痛預防適應症。相較於癲癇一般有效劑量為 30mg/kg/d，valproic acid 用於預防偏頭痛低劑量即可能有效。不良反應包括體重增加、掉髮、顫抖、懷孕期畸胎作用，尤其是神經管缺陷<sup>(9)</sup>。Topiramate 為美國食品藥物管理局在 2004 年核可預防偏頭痛藥物，50mg/d 可減少 36-39% 頭痛發生率，100mg/d 減少 49-53%，200mg/d 減少 47-52%<sup>(10,11)</sup>，臨床實證確有療效。建議劑量為 50-100mg，須於睡前由小劑量開始慢慢增加。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 topiramate 與 propranolol 的效果相當<sup>(12)</sup>。有兩起隨機雙盲試驗發現使用約 100mg topiramate 對於慢性偏頭痛有效，於治療三個月後，分別可減少平均每月偏頭痛日數 3.5 天和 5.6 天<sup>(13,14)</sup>。不良反應如感覺異常（paresthesia）、無食慾、體重減輕、腹痛、腹瀉、睡眠障礙、隅角閉鎖性青光眼、腎結石及認知障礙等<sup>(10-15)</sup>。有研究指出有感覺異常不良反應的病人有效的機會較高<sup>(16)</sup>。香港的研究發現華人所需的 topiramate 預防偏頭痛劑量較西方人低<sup>(17)</sup>。目前國內健保給付此藥物於偏頭痛之預防，但是設有規範（附錄 1）。另外，gabapentin 安全有效，美國神經學學會列為 (B, II) 等級，

Cochrane Review 亦建議作為第二線輔助用藥<sup>(4,18)</sup>，劑量可從 600-1800 mg/d，分多次使用，不良反應有嗜睡、頭暈等。以上三種抗癲癇藥物都有預防偏頭痛效果，但各國優先次序不同，即使不同劑型（divalproex sodium, valproic acid 或 valproate）皆具療效，但都建議均從低劑量逐漸增至有效劑量為止。至於 phenytoin, carbamazepine, clonazepam, lamotrigine, 預防偏頭痛並無實證療效<sup>(2,4)</sup>，但有兩個研究證實 lamotrigine 對於減少預兆偏頭痛有效<sup>(19-20)</sup>。最新的一個大型隨機雙盲試驗發現服用 oxcarbazepine 15 週（劑量升高至 1200mg）對偏頭痛預防與安慰劑並無顯著差異<sup>(21)</sup>。美國食品藥物管理局於 2008 年分析 199 件抗癲癇藥物臨床藥物試驗，發現服用抗癲癇藥物組自殺的風險是 0.43% 高於服用安慰劑的 0.22%，值得臨床醫師使用時注意<sup>(22)</sup>。

1. James W, Banks MD. Preventive therapies for migraine headache. *Pharmacy and Therapeutics* 2004;29:784-91.
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;55:754-62.
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;137:840-9.
4. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis (Review). *The Cochrane Library*, 2005.
5. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.
6. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:103-8.
7. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache* 1999;39:633-43.
8. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997;54:1141-5.
9. Verrotti A, Tana M, Pelliccia P, et al. Recent advances on



- neural tube defects with special reference to Valproic Acid. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006;6:25-31.
10. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-5.
  11. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-73.
  12. 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; 251:943-50.
  13. 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;47:170-80.
  14. 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; 27:814-23.
  15. Silberstein SD. Control of topiramate-induced paresthesias with supplemental potassium. *Headache* 2002;42:85.
  16. Lee ST, Chu K, Park JE, et al. Paresthesia as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *Eur J Neurol* 2007;14:654-8.
  17. Li HL, Kwan P, Leung H, et al. Topiramate for migraine prophylaxis among Chinese population. *Headache* 2007; 47:616-9.
  18. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41: 119-28.
  19. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-12.
  20. Lampl C, Buzath A, Klinger D, et al. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura- a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:58-63.
  21. Silberstein SD, Saper J, Berenson F, et al. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008;70:548-55.
  22. US Food and Drug Administration. Suicidality and Antiepileptic Drugs. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm> (search February

13, 2008)

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

巨集分析顯示，naproxen (500mg/d) 或 sodium naproxen (550-1100mg/d) 用於偏頭痛的預防具有中等療效，為 (B, II) 藥物<sup>(1,2)</sup>。其他如 ketoprofen (150mg/d)，mefenamic acid (1500mg/d)，aspirin (1300mg/d) 亦為 (B, II) 等級<sup>(3)</sup>，但腸胃不適反應大。至於 ibuprofen、diclofenac、ketorolac、sulindac、nabumetone 等，或 COX-2 選擇性抑制劑，仍無足夠證據可用於偏頭痛之預防<sup>(4)</sup>。

1. 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; 55:754-62.
2. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1985;42:582-4.
3. 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).
4. Morey SS. Guidelines on migraine: part 5. Recommendations for specific prophylactic drugs. *Am Fam Physician* 2000;62:2535-9.

## 6. 肉毒桿菌素 (Botulinum toxin Type A)

肉毒桿菌素是由厭氧性細菌－肉毒桿菌 (*Clostridium botulinum*) 所產生的一種神經毒素，因其不同的抗原性而區分為 A-G 七種血清型。目前上市應用於臨床的是 type A，台灣目前市面上有兩種製劑，一是 Dysport®，另一是 Botox®。其藥理作用是在神經肌肉接合處，阻斷了鈣離子依賴性神經傳導物質－乙醯膽鹼的釋放，使得突觸後的肌肉產生化學性去神經化的無力、萎縮或麻痺而達到治療效果。此藥用於治療偏頭痛的機轉目前未明，應與肌

肉鬆弛效果無關。美國食品藥物管理局目前所核定的適應症包括肌張力不全和除皺，並未包含偏頭痛預防。至 2007 年 11 月為止，已有 9 個大型肉毒桿菌素治療偏頭痛的隨機雙盲藥物試驗<sup>(1-9)</sup>。綜合而言，除早期一項研究外，均未能證實肉毒桿菌素對於陣發性偏頭痛的預防有效<sup>(1)</sup>，但是於慢性每日頭痛研究中發現，肉毒桿菌素也許對慢性偏頭痛的預防有效，有待大規模研究來證實。這些試驗發現安慰劑注射效果很高，所以常常無法顯示出肉毒桿菌素的療效。至於慢性緊縮型頭痛，一 702 人的大型研究中也未能證實其療效<sup>(10)</sup>。什麼因子可以預測肉毒桿菌素效果，至今不明，有一回溯性研究發現可能與頭痛方向性相關，但仍有待進一步證實<sup>(11)</sup>。肉毒桿菌素的藥物不良反應包括眼瞼下垂、複視、吞嚥困難等，主要是藥物擴散到鄰近之肌肉或組織所導致；此外，注射部位紅腫、疼痛、廣泛性的皮膚紅疹亦可見。

1. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-50.
2. Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel-design study. *Cephalalgia* 2004;24:60-5.
3. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine- randomized, double blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-43.
4. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, et al. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005;45:315-24.
5. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1126-37.
6. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, et al. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine pro-

phylaxis. *J Pain* 2006;7:688-96.

7. Relja M, Poole AC, Schoenen J, et al. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 2007;27:492-503.
8. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, et al. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007;47:486-99.
9. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type a injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007;8:478-85.
10. Silberstein SD, Gobel H, Jensen R, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006;26:790-800.
11. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, et al. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. *Pain* 2006;125:286-95.

## 7. 其他類

緩釋劑型 dihydroergotamine (DHE)，證據強度 A，劑量 5-10mg/d，因會造成血管收縮，屬第 III 類用藥，對於心血管病患應避免使用<sup>(1)</sup>。而 ergotamine 或 ergotamine/caffeine/butalbital/belladonna 合併製劑，臨床上有時被用來預防偏頭痛，但並無實證支持療效<sup>(2)</sup>。

Methysergide 是半合成麥角生物鹼，證據強度 A，但由於安全性及副作用考量，被列為第 IV 類用藥<sup>(2)</sup>。此藥最大副作用為腹膜或胸膜組織纖維化 (retroperitoneal or retropleural fibrosis)。一般在使用 6 個月後需停藥 4 週，並追蹤胸、腹部電腦斷層，監測上述副作用是否產生<sup>(2,3)</sup>，台灣目前並無此藥。至於 Lisuride 及抗組織胺 cyproheptadine (Periactin®)，證據強度分別為 A 和 C 級。目前國內無 lisuride。Cyproheptadine 的不良反應包括昏睡、疲倦和體重增加等<sup>(1,4)</sup>。德國目前已不建議 lisuride 和 methysergide 用於偏頭痛的預防<sup>(5)</sup>。

Alpha-2 催動劑 (agonist) 如 clonidine 及 guanafacine, 在預防偏頭痛的證據有限, 不建議此類藥物<sup>(6,7)</sup>。生藥或非傳統藥物, 如小白菊 (feverfew, 6.25 mg tid)<sup>(8)</sup>, 鎂劑 (magnesium, 400 to 600mg/d)<sup>(9)</sup>, 維生素 B2 (riboflavin, 400mg/d)<sup>(10)</sup>, 款冬 (butterbur root extract, 75mg/d)<sup>(11,12)</sup> 等, 實證為 (B, II) 等級。Co-enzyme Q10 (150-300mg/d), 為細胞粒線體代謝所需之輔酶, 有兩個研究, 證實可能對偏頭痛有效<sup>(13,14)</sup>, 然而療效仍待更多研究證實。上述生藥或非傳統療法, 可當成輔助性加成, 而非取代性治療<sup>(15)</sup>。小白菊及款冬目前已有研究證實, 可用來預防偏頭痛發作<sup>(8,11,12)</sup>, 而在兒童及青少年之安全性、劑量尚未建立, 因此不建議使用<sup>(5)</sup>。

針灸雖為國人偏好, 但針刺部位、範圍、深度及時間仍難以量化, Cochrane 實證資源系統性文獻回顧及綜合分析了 26 篇文章, 亦無一致性定論<sup>(16)</sup>。德國一 794 人的大型隨機試驗發現, 根據穴位針灸、假性針刺和藥物治療三者於陣發性偏頭痛患者的療效並無區別, 於治療 23 到 26 週後發作頻率至少減少 50% 病患的比例均是 39-47%<sup>(17)</sup>。

血管張力接受器阻斷劑 (ARB- 如 candesartan), 及轉換酶抑制劑 (ACEI- 如 lisinopril) 兩種藥物, 在小規模研究發現, 預防偏頭痛有實證療效<sup>(18-19)</sup>。臨床上若偏頭痛病患合併高血壓, 且乙型阻斷劑及鈣離子阻斷劑皆無法使用時, 可考慮替代性使用。

1. Martucci N, Manna V, Mattesi P, et al. Ergot derivatives in the prophylaxis of migraine: a multicentric study with a timed-release dihydroergotamine formulation. *Cephalalgia* 1983;3:151-5.
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;55:754-62.
3. Pedersen E, Moller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7:520-6.
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. Diener HC, Kropp P, Limmroth V, et al. Therapy of Migraine Attacks and Migraine Prophylaxis. Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society. <http://www.ehf-org.org/pdf/Germany.pdf> (access on November 19, 2007)
6. Adam EI, Gore SM, Price WH. Double blind trial of clonidine in the treatment of migraine in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1978;28:587-90.
7. Elkind AH, Webster C, Herbertson RK. Efficacy of guafacine in a double blind parallel study for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1989;9:369-70.
8. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 1998;18:704-8.
9. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16:436-40.
10. Schoenen J, Jacguy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
11. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:2240-4.
12. Grossman M, Schmidramsl H. An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:430-5.
13. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005;64:713-5.
14. 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.
15. Dowson AJ, Lipsombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002;18:414-39.
16. Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software, 2002.

17. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5: 310-6.
18. Paterna S, Di pasquale P, D'Angelo A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attack in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000;43: 133-6.
19. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-9.

## 特殊族群偏頭痛的預防用藥

### 1. 兒童 / 青少年

兒童或青少年 (<15 歲) 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>。臨床上當非藥物性治療 (放鬆、生理回饋、認知及行為治療) 無效，或頭痛次數頻繁、嚴重影響日常生活時，宜考慮預防性藥物治療<sup>(2)</sup>。至於何種藥物優先選擇，尚無一致結論。目前美國食品藥物安全管理局並未核准任何兒童偏頭痛預防藥物。Cochrane 文獻回顧及綜合分析建議 propranolol 為唯一有效藥物<sup>(3)</sup>，劑量為 60-120mg/d，分三次服用。然而美國神經學學會及兒童神經學會<sup>(4)</sup>及 2005 年一大型系統回顧 3492 篇文獻的研究中<sup>(5)</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/d<sup>(6)</sup>，但須注意鎮定 (9.5%)、體重增加 (22.2%)、及錐體束外症候群 (如顫抖) 等不良反應<sup>(7)</sup>。Cyproheptadine 有一小型隨機試驗發現可以減少偏頭痛發作<sup>(8)</sup>，另一隨機雙盲研究<sup>(9)</sup>，則是和 propranolol 比較，發現 cyproheptadine 預防偏頭痛效果較 propranolol 為佳。有一大型開放型試驗<sup>(10)</sup> 發現用 amitriptyline 治療三個月，超過八成的兒童偏頭痛發作減少。Divalproex sodium 於一個小型試驗證實有效<sup>(11)</sup>，但是欠缺大型研究。Topiramate 於兩個小型和一個大型兒童偏頭痛試驗證實有效<sup>(12-14)</sup>，另外一個 post-hoc 研究，將三個大型隨機雙盲試驗研究中的青

少年 (12-17 歲) 特別分析，也證實有效<sup>(15)</sup>。至於其他藥物，如 levetiracetam<sup>(16)</sup>，並無實證支持療效。而 pizotifen<sup>(17)</sup> 及 nimodipine<sup>(18)</sup>，在歐洲雖常被當作預防性用藥，但在回顧了共 166 篇文章後，仍無顯著證據支持療效，目前美國神經學學會也不推薦用於兒童 / 青少年偏頭痛之預防。參照國內外臨床使用經驗，常用於成年人的偏頭痛預防藥物似乎皆對兒童青少年有效，但是證據略嫌不足，建議從最低劑量開始使用，且注意不良反應的發生<sup>(3)</sup>。

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorder, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
2. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, et al. French guideline for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004;26:1305-18.
3. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD002761.
4. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: 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;63:2215-24.
5. 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.
6. Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1731-6.
7. Sorge F, De Simone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6.
8. Lewis DW, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44:230-7.
9. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, et al. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000;48:223-6.
10. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, et al. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539-49.

11. Caruso JM, Brown WD, Exil G, et al. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672-6.
12. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002;42:810-8.
13. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12.
14. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, et al. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:829-35.
15. Winner P, Gendolla A, Stayer C, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006;46:1503-10.
16. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238-43.
17. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32-5.
18. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30:264-8.

## 2. 懷孕期婦女

偏頭痛在懷孕時期通常會減輕，一般並不建議使用預防性藥物，特別在懷孕前期 (Category C 或 D)<sup>(1)</sup>。對於非藥物方式如調整生活作息，減少咖啡攝取，壓力舒緩放鬆，或精神心理治療<sup>(2)</sup>，或適度有氧運動<sup>(2)</sup>，仍然無法減輕偏頭痛時，可考慮口服 magnesium 300mg bid2 (口服鎂離子製劑，台灣目前沒有)，或 metoprolol (50-200mg/d) 短期預防使用<sup>(3)</sup>。在第二、三期懷孕階段，若偏頭痛太過頻繁 (>6 次/月)，或嚴重干擾生活品質時，可考慮口服 fluoxetine (Category B)<sup>(3)</sup>、propranolol、amitriptyline、gabapentin、topiramate<sup>(3)</sup> 或非類固醇抗發炎藥物 (Category C)<sup>(4)</sup>。證據顯示使用甲乙型阻斷劑 labetalol 150-300mg 在懷孕期可有效預防頑固型偏頭痛<sup>(4,5)</sup>。而非類固醇類抗發炎製劑在懷孕期盡量不要長期使用，主要是會造成母體出血 (<30 週)，或胎兒肺高壓症 (≥30 週)<sup>(4)</sup>。Valproic acid、Divalproex sodium

及高劑量維生素 B2 應避免使用，以免產生畸胎<sup>(1)</sup>。而降壓劑 candesartan 及 lisinopril 用來預防偏頭痛，在懷孕階段仍應避免<sup>(3)</sup>。美國食品藥物管理局，將所有用於預防偏頭痛治療的藥物，歸類為 C 或 D 等級，亦即所有前述藥物在懷孕階段，皆有可能對胎兒造成傷害。(附錄 2. 懷孕期危險等級用藥)

1. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22:727-56.
2. Diener HC, Kropp P, Limmroth V, et al. Therapy of Migraine Attacks and Migraine Prophylaxis. Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society. <http://www.ehf-org.org/pdf/Germany.pdf> (access in November 19, 2007)
3. Marcus DA. Headache in pregnancy. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:288-96.
4. Modi S, Lowder DM. Medications for Migraine Prophylaxis. *Am Fam Physician* 2006;73:72-8.
5. Dey R, Khan S, Akhouri V, et al. Labetalol for prophylactic treatment of intractable migraine during pregnancy. *Headache* 2002;42:642-5.

## 3. 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 (medication-overuse headache (MOH))、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>。部分文獻報告，鎂劑、小白菊 (feverfew)、維生素 B2、款冬 (butterbur root) 等，可作為替代性或輔助加成療法。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>。(附錄 3. 共病症之治療考量)

1. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med* 2004;115:39-44.
2. Edmeads J, Wang SJ. Chapter 136: Headache in the elderly. In: Olesen, et al, ed. *Headache*, 3rd ed. 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;3:556-61.
5. Ward TN. Headache disorders in the elderly. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:403-8.

#### 4. 月經性偏頭痛

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，稱為月經性偏頭痛。臨床發現月經性偏頭痛認通常較持久且較嚴重，然而因為月經期時間固定，故適合短期預防性藥物治療。一般在週期前 2-3 天開始給藥，且持續至週期結束為止，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>(3)</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>(4)</sup>。有研究以荷爾蒙貼片 (transdermal estradiol) 治療<sup>(5-7)</sup>，或 danazol 8 等治療。小劑量 estradiol 荷爾蒙貼片 (25 µg 或 50 µg) 試驗證實並無效果<sup>(5-6)</sup>，必須使用大劑量荷爾蒙貼片 (100 µg) 或是荷爾蒙凝膠 (1.5mg) 才能減少頭痛次數，但是一停藥，頭痛反而增加<sup>(7)</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。使用 tamoxifen (5-15mg) 可從月經後 7-14 天給予，但必須注意子宮內膜癌的危險<sup>(8)</sup>。翠普登 (triptan) 於月經前 2 天開始口服給藥，至週期結束，對預防月經性偏頭痛有幫助<sup>(10)</sup>。另外口服 amitriptyline (25mg/hs)、propranolol (60-80mg/d)、或皮下注射 dihydroergotamine (DHE, 台灣無此劑型) (1mg/sc) 亦

可使用。就臨床而言，月經性偏頭痛宜先考慮用非類固醇類抗發炎製劑及翠普登治療，而口服避孕藥 (oral contraceptive-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>(11,12)</sup>。自發性停經約 2/3 病人偏頭痛會改善或消失，但因手術因素提早停經 (surgical menopause) 偏頭痛反而有可能加重，原因仍和體內雌激素濃度波動有關<sup>(13,14)</sup>。於一 17,017 位停經婦女的大型研究發現，使用荷爾蒙治療者，前一年的偏頭痛發作次數反而較未使用者高 (13% vs. 9%)<sup>(15)</sup>，因此於停經婦女用荷爾蒙治療須謹慎。

1. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972;22:355-65.
2. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006;67:2154-8.
3. Nattero G, Allais G, DeLorenzo C, et al. Biological and clinical effects of naproxen sodium in patients with menstrual migraine. *Cephalalgia* 1991;11:201-2.
4. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30:705-9.
5. Pfaffenrath V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs. placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993;13:244.
6. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP, et al. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994;34:103-6.
7. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006;67:2159-63.
8. Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ, et al. Efficacy of danazol in the control of hormonal migraine. *J Reprod Med* 1991;36:419-24.
9. O'Dea JP, Davis EH. Tamoxifen in the treatment of menstrual migraine. *Neurology* 1990;40:1470-1.
10. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, et al. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998;51:307-9.

11. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830-3.
12. Welch KM. Stroke and migraine-the spectrum of cause and effect. *Funct Neurol* 2003;18:121-6.
13. Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993;17:31-7.
14. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470-8.
15. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:1027-36.

### 臨床治療準則比較

對於偏頭痛的預防藥物，各國或不同醫學組織雖有不同的建議準則，大抵仍以上述藥物為主。以美國頭痛醫學聯盟<sup>(1)</sup>將預防性藥物區分為 Group I-V，選擇以實證療效且副作用輕微為優先。其它如 Wisconsin 大學聯盟所制定的療法則傾向於策略性預防<sup>(2)</sup>，第一線為較經濟之藥物乙型阻斷劑，第二線為三環抗鬱劑，其餘如鈣離子阻斷劑或抗癲癇藥物等，留待前二者無效時再使用。藉由偏頭痛失能評估量表 (MIDAS)<sup>(3,4)</sup> 評分，針對不同疼痛等級給予量身治療。另外英國非官方組織，如 MIPCA (Migraine In Primary Care Advisors)<sup>(5)</sup> 建議的藥物，第一線仍是以乙型阻斷劑、抗憂鬱劑及抗癲癇藥物為主，第二線則為血清素抑制劑 (pizotifen, methysergide)，若無效則加以輔助療法，如 feverfew、magnesium、vitamin B2、針灸等。法國<sup>(6)</sup> 以 propranolol 或 amitriptyline 為一線治療，其次 valproate sodium、topiramate、flunarizine 或 pizotifen。德國<sup>(7)</sup> 仍以乙型阻斷劑 (metoprolol 及 propranolol)、flunarizine、valproic acid、及 topiramate 為優先藥物 (Grade A)，其次為 bisoprolol、naproxen、feverfew、amitriptyline、及 butterbur 等 (Grade B)。歐洲神經學會聯盟則建議乙型阻斷劑 (propranolol and metoprolol)，flunarizine, valproic acid, 和 topiramate 為一線治療<sup>(8)</sup>。台灣頭痛學會的共識建議，預防

偏頭痛藥物選擇，仍以經濟 (便宜)、有效 (緩解率 >50%)、順服性 (長效性佳)、低副作用、及可同時緩解其他疾病 (共病症) 等，為優先考量因素。因此建議第一線為較經濟之乙型阻斷劑如 propranolol，第二線為三環抗憂鬱劑、鈣離子阻斷劑和抗癲癇藥物。

1. 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; 55:754-62.
2. University of Wisconsin Hospital and Clinics. Migraine Assessment & Treatment in Adults. <http://www.cme.wisc.edu/distance/migraine/guidelines.htm> (assessed on November 19, 2007)
3. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53:988-94.
4. 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: 563-8.
5. Migraine In Primary Care Advisors. Treatment guidelines for migraine. [http://www.mipca.org.uk/guidelines\\_mig.htm](http://www.mipca.org.uk/guidelines_mig.htm) (assessed on November 19, 2007)
6. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, et al. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004;26:1305-18.
7. Diener HC, Kropp P, Limmroth V, et al. Therapy of Migraine Attacks and Migraine Prophylaxis. Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society. <http://www.ehf-org.org/pdf/Germany.pdf> (access on November 19, 2007)
8. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine- report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-72.

### 總結

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不良耐受性。合併數

種藥物之經驗法則，雖然缺乏臨床實證，但對於某些患者確實有效，常見如乙型阻斷劑合併三環抗憂鬱劑或抗癲癇藥物等。此外，病患教育亦相當重要，不適當之劑量、持續用藥時間過短、病患順從性差、或短期痊癒的預期心理，常是治療失敗的原因之一。預防偏頭痛一般需持續 4-6 個月，待治療改善後，然後逐漸減藥和停藥。期間必須注意病人復發率。如停藥後頭痛頻次增加，可再重複上述步驟<sup>(2,3)</sup>。當治療效果不顯著時，有時是劑量不足，因此最好有 3-4 週的調整劑量及觀察期<sup>(4)</sup>。對於過度使用止痛劑之病患，需先停止止痛藥，否則預防藥物效果不佳。若是單一預防藥物無法達到效果，可以依據臨床經驗，短期合併給藥，於頭痛明顯緩解後才改用單一藥物繼續療程。藥物選擇應兼具有效性、個體差異、經濟成本及共病症之考量，以達緩解頭痛，提高生活品質為目的<sup>(5)</sup>。另外，鼓勵病患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，提供醫師對於所選擇藥物之正確評估。在藥物之外，建議病人適度的放鬆、減少咖啡因的攝取及壓力情緒管理，皆可有效降低偏頭痛的發生率，達到最佳預防偏頭痛的效果。

1. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-63.
2. Banks JW. Preventive therapies for migraine headache. *Pharmacy and Therapeutics* 2004;29:784-91.
3. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.
4. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. 3rd edition. [http://216.25.100.131/upload/NS\\_BASH/BASH\\_guidelines\\_2007.pdf](http://216.25.100.131/upload/NS_BASH/BASH_guidelines_2007.pdf) (access on

November 19, 2007)

5. Adelman LC, Adelman JU, Freeman MC, et al. Pharmacoeconomics: the cost of prophylactic migraine treatments. *Headache* 2004;44:1043-55.

## 附錄

### 附錄 1. Topiramate 全民健康保險藥品給付規定：

- 
- 用於預防偏頭痛之治療（限使用 Topamax 膜衣錠）（懷孕等級：C 類）
  - (1) 限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛患者，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。
    - I 即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到患者的日常生活。
    - II 特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞等。
    - III 偏頭痛發作頻繁，每星期 2 次（含）以上。
  - (2) Topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，須於病歷詳細記載使用理由。
- 

### 附錄 2. 懷孕時期預防偏頭痛藥物的安全性等級

預防性藥物	Category 等級
Flunarizine	不清楚
Fluoxetine	C
Methysergide	X
Pizotifen	不清楚
Propranolol	C
Timolol	C
Topiramate	C
TCA's	C
Valproic acid (sodium valproate)	D
Divalproex sodium	D
Herbal products	不清楚

Category A: 對照組研究顯示對人體無害。Category B: 沒有明確證據顯示對人體有害。Category C: 不能排除對人體之危害。Category D: 動物及人體試驗皆顯示對人體有危害。Category X: 懷孕時絕對禁忌。



### 附錄 3. 共病症 (Co-morbidities) 的預防性治療考量用藥

合併狀態	優先考慮藥物	較不考慮藥物
憂鬱症 (Depression)	TCA	Beta-blocker, flunarizine
焦慮症 (Anxiety)	TCA, beta-blocker	
睡眠障礙 (Sleep disturbance)	TCA	
體重過重 (Overweight)	Topiramate	TCA, gabapentin, valproate
躁鬱症 (Bipolar disorder)	Valproate, topiramare	TCA
癲癇	Topiramare, valproate	TCA
雷諾氏症 (Raynaud's phenomenon)	CCB	Beta-blocker, ergotamine
心血管疾病	CCB, valproate, topiramate, ARB, ACEI	TCA, beta-blocker

TCA: tricyclic antidepressant; CCB: calcium channel blocker; ARB: angiotensin receptor blocker; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor.