

# 2022 Taiwan Guidelines for Acute and Preventive Treatment of Cluster Headaches

Fu-Chi Yang, Chia-Lin Tsai, Guan-Yu Lin,  
and the Treatment Guidelines Subcommittee of the Taiwan Headache Society\*

## Abstract

The Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society evaluated Taiwan's guidelines for the acute and preventive treatment of cluster headaches on the basis of the principles of evidence-based medicine. The subcommittee assessed the quality of clinical trials and levels of evidence and referred to the treatment guidelines of other countries. Over the course of several panel discussions, the subcommittee members reached a consensus regarding the major roles of, recommended levels of, clinical efficacy of, adverse events in, and clinical precautions for the acute and preventive treatment of cluster headaches. Thus, the subcommittee updated the previous version of the guidelines published in 2011.

Most cluster headaches occurring in Taiwan are episodic, and very few patients develop chronic cluster headaches. Cluster headaches cause extreme pain over a short period and are accompanied by ipsilateral autonomic symptoms; therefore, immediate treatment can provide considerable relief. Treatment options can be categorized into acute and preventive types.

Among the treatment methods currently available in Taiwan for cluster headaches, high-flow pure oxygen inhalation has demonstrated the best evidence and effectiveness for acute attacks, followed by triptan nasal spray; therefore, these are recommended as first-line treatments. Oral steroids and suboccipital steroid injections can be used as transitional preventative treatments. Verapamil is recommended as a first-line treatment for maintenance prophylaxis. Drugs such as lithium, topiramate, and calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies are recommended as second-line treatments. Noninvasive vagus nerve stimulation is the recommended instrumental therapy. The effectiveness of surgical treatment, such as sphenopalatine ganglion stimulation, is supported by a high level of evidence; nevertheless, because few patients have chronic cluster headaches in Taiwan, no clinical records are available for use as a reference.

Transitional prophylaxis and maintenance prophylaxis can be used simultaneously according to the individual condition of the patient, and the transitional prophylaxis can be gradually discontinued once the maintenance prophylaxis takes effect. Steroids should not be used for more than 2 weeks as transitional prophylaxis. Maintenance prophylaxis should be administered until the end of the bout period (no attacks for 2 weeks) and then gradually tapered off.

**Key words:** cluster headaches, oxygen therapy, triptans, steroids, CGRP monoclonal antibodies, noninvasive vagus nerve stimulation

---

\*Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society :  
Shun-Jiun Wang, Yen-Feng Wang, Jr-Wei Wu, Kang-Hsu Lin,  
Kao-Chang Lin, Ching-Sen Shih, Jen-Feng Liang, Yung-Chu Hsu,  
Shih-Pin Chen, Wei-Hung Chen, Yen-Yu Chen, Ping-Kun Chen,  
Wei-Ta Chen, Jong-Ling Fuh, Tzu-Chou Huang, Chun-Ming Yang,  
Fu-Chi Yang, Chun-Pai Yang, Tu-Hsueh Yeh, Chi-Ieong Lau,  
Hung-Yu Liu, Shiang-Ru Lu, Tzu-Hsien Lai

Correspondence to: Taiwan Headache Society  
(<https://taiwanheadache.org.tw/>)  
Address: No. 201, Sec. 2, Shih-Pai Rd, Beitou, Taipei, TAIWAN  
E-mail: [headache.tw@gmail.com](mailto:headache.tw@gmail.com)

# 2022 台灣叢發性頭痛治療準則

楊富吉、蔡佳霖、林冠宇暨台灣頭痛學會治療準則小組\*

## 中文摘要

本小組針對台灣目前臨床使用的叢發性頭痛急性治療、預防用藥與國外手術治療方式，以實證醫學的方式，評估及研究品質、證據等，並參考其他國家的治療準則，經歷多次討論與意見整合，對該藥物與治療方式在叢發性頭痛的角色、推薦等級、臨床療效與不良反應等使用時注意事項提出共識，並更新本學會之前於 2011 年出版之準則。國人叢發性頭痛大多屬於陣發性，少數患者為慢性叢發性頭痛。叢發性頭痛發作時，在短時間內達到極痛程度，並伴隨同側自律神經症狀，所以即時的治療可為患者帶來相當大的幫助。

叢發性頭痛治療可分為急性治療與預防治療。台灣目前可用於叢發性頭痛的治療方式中，在急性發作的治療，以高流速純氧吸入的證據等級與效果最佳，其次為鼻噴劑型的翠普登類藥物，皆建議作為第一線治療。在過渡性預防治療方面，可選擇口服類固醇及枕下神經類固醇注射阻斷。在維持性預防用藥中，verapamil 建議作為第一線治療。Lithium、topiramate、CGRP 單株抗體等藥物，建議作為第二線治療考慮。在儀器治療方面，則建議非侵入性迷走神經刺激術。至於手術治療方面，如蝶顎神經節刺激術，雖然其在慢性叢發性頭痛治療的證據等級與效果佳，但台灣鮮少慢性叢發性頭痛之患者，因此尚無使用經驗可供參考。

過渡性預防用藥與維持性預防用藥，可依照患者個人狀況同時使用，等待維持性預防用藥之藥效發揮作用後，再逐漸停用過渡性預防用藥。過渡性預防用藥中之口服類固醇的使用，儘量不要超過兩星期。維持性預防用藥的使用時間，則應等待患者叢發期結束(2週內沒有發作並且已經脫離叢發期)後，再逐漸停藥。

**關鍵詞：**叢發性頭痛、氧氣治療、翠普登、類固醇、CGRP 單株抗體、非侵入性迷走神經刺激術

*Acta Neurol Taiwan* 2022;31:254-273

## 一、前言

叢發性頭痛 (Cluster headache) 屬於三叉自律神經

頭痛 (trigeminal autonomic cephalalgias, TACs) 中最常見的一種，盛行率大約 0.1%，且好發於男性<sup>(1)</sup>。過去的研究指出，男性叢發性頭痛患者為女性的 4.3 倍，

\* 台灣頭痛學會治療準則小組：(依中文姓氏排名)  
王署君、王嚴鋒、吳致緯、林剛旭、林高章、施景森、梁仁峯、許永居、陳世彬、陳威宏、陳彥宇、陳炳錕、陳章達、傅中玲、黃子洲、楊浚銘、楊富吉、楊鈞百、葉篤學、劉子洋、劉虹余、盧相如、賴資賢

通訊作者：  
台灣頭痛學會 (<https://taiwanheadache.org.tw/>)  
地址：台北市北投區石牌路二段 201 號  
E-mail: [headache.tw@gmail.com](mailto:headache.tw@gmail.com)

且全球終生盛行率為每十萬人口 124 人<sup>(2)</sup>。在病生理機轉方面，叢發性頭痛的發作，涉及週邊與中樞神經血管系統，其中有三個關鍵因素，包括三叉神經血管系統、副交感神經纖維（三叉自律神經反射），和下視丘的活化<sup>(3)</sup>。首先，三叉神經血管路徑的活化，對於產生嚴重性單側頭痛（三叉神經眼支支配的範圍），扮演關鍵的角色<sup>(4)</sup>。而三叉自律神經反射，則與患者的自律神經症狀有關，包括眼睛結膜充血、流眼淚、流鼻水、前額及臉部腫脹 / 冒汗、瞳孔收縮、和眼皮下垂等<sup>(5-6)</sup>。下視丘的活化，則對於叢發性頭痛症狀的日夜節律與季節規律性至關重要，且可能與急性叢發性頭痛的發生有關<sup>(7)</sup>。綜合上述因素，讓叢發性頭痛相較於其他原發性頭痛，有獨特的臨床症狀表現。

叢發性頭痛也有遺傳基因的影響。過去的研究發現，若一等親屬中有叢發性頭痛的人，其發生叢發性頭痛的機會高達 18 倍。但遺傳模式尚未完全清楚，目前已在不同家族中，觀察到體染色體顯性和隱性的遺傳模式<sup>(1)</sup>。而全基因組關聯分析 (Genome-wide association study, GWAS) 的研究，也發現第一、二、六對染色體上的易感位點 (susceptibility loci) 與致病風險的增加有關<sup>(3,8)</sup>。

叢發性頭痛往往連續發作持續數週至數月，稱為叢發期 (cluster periods) 或叢集發作 (bouts)。頭痛常突然發生且症狀劇烈，發作頻率可以從每兩天一次至每天八次。發作時若未治療的話，會持續 15-180 分鐘。叢發性頭痛通常每天在同一時間發生，大部分是在晚上，暗示著叢發性頭痛的「晝夜節律性」。與歐美國家所不同的是，在台灣絕大多數叢發性頭痛的患者，是屬於陣發性叢發性頭痛患者，鮮少慢性叢發性頭痛患者<sup>(9)</sup>。近期研究發現，降鈣素基因相關勝肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是三叉神經血管系統活化的生物指標，在叢發性頭痛患者於叢發期的血液中，濃度有升高的現象，可作為治療叢發性頭痛的重要目標<sup>(10)</sup>。

根據國際頭痛疾病分類第三版 (the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition)<sup>(11)</sup> 的定義，叢發性頭痛可分為陣發性叢發性頭痛 (episodic cluster headache) 與慢性叢發性頭痛 (chronic cluster headache) 兩種。診斷基準如下：

### 3.1 叢發性頭痛 (Cluster headache)

- A. 至少有五次符合基準 B-D 之發作
- B. 位於單側眼眶、上眼眶及 / 或顳部重度或極重度疼痛，可持續 15 至 180 分鐘 (未治療時)
- C. 符合下列一項或兩項：
  - 1. 至少具下列一項同側症狀或徵兆：
    - a) 結膜充血及 / 或流淚
    - b) 鼻腔充血及 / 或流鼻水
    - c) 眼皮水腫
    - d) 前額及臉出汗
    - e) 瞳孔縮小及 / 或眼皮下垂
  - 2. 不安的感覺或躁動
- D. 發作頻率為每兩天一次至每天八次
- E. 沒有其他更合適的 ICHD-3 診斷

#### 3.1.1 陣發性叢發性頭痛 (Episodic cluster headache)

- A. 發作符合 3.1 叢發性頭痛的診斷基準，且叢集發作 (叢發期)
- B. 至少有兩次叢發期，持續七天至一年 (未治療時)，其中間隔 3 個月無痛的緩解期

#### 3.1.2 慢性叢發性頭痛 (Chronic cluster headache)

- A. 發作符合 3.1 叢發性頭痛的診斷基準及以下基準 B
- B. 發作至少一年而無緩解期，或緩解期持續 < 3 個月

1. Grinberg AS, Best RD, Min KM, et al. Cluster Headache: Clinical Characteristics and Opportunities to Enhance Quality of Life. *Curr Pain Headache Rep* 2021; 25(10):65.
2. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008; 28(6):614-618.
3. O'Connor E, Fourier C, Ran C, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci for Cluster Headache. *Ann Neurol* 2021; 90(2):193-202.
4. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017; 97(2):553-622.

5. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2):115-127.
6. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(10):1116-1119.
7. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018; 17(1):75-83.
8. Harder AVE, Winsvold BS, Noordam R, et al. Genetic Susceptibility Loci in Genomewide Association Study of Cluster Headache. *Ann Neurol* 2021; 90(2):203-216.
9. Tsai CL, Lin GY, Wu SK, Yang FC, Wang SJ. Chronic Cluster Headache Update and East-West Comparisons: Focusing on Clinical Features, Pathophysiology, and Management. *Curr Pain Headache Rep* 2020; 24(11):68.
10. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117(Pt 3):427-434.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.

## 二、診斷及檢查

患者頭痛的持續時間，有助於區分叢發性頭痛與其他三叉自律神經頭痛。根據國際頭痛疾病分類第三版，三叉自律神經頭痛依照頭痛持續時間由短至長，可分為短暫單側神經痛性頭痛發作 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks) 為 1-600 秒、發作性半邊頭痛 (paroxysmal hemicrania) 為 2-30 分鐘、叢發性頭痛為 15-180 分鐘、持續性半邊頭痛 (hemicrania continua) 為 > 3 個月<sup>(1)</sup>。頭痛發作時伴隨自律神經的症狀，通常是三叉自律神經頭痛的特徵，然而偏頭痛發作也可能會出現。過去的研究顯示，在偏頭痛患者當中，有 45.8% 的患者也會出現與頭痛同側的自律神經症狀<sup>(2)</sup>。另一研究顯示，若患者頭痛持

續時間少於 180 分鐘且合併頭痛同側之結膜充血或流淚，可有效診斷叢發性頭痛，其敏感性為 81%，特异性為 100%<sup>(3)</sup>。與偏頭痛不同的是，叢發性頭痛患者發作時，通常會伴隨有躁動、坐立不安或來回踱步的症狀<sup>(4)</sup>。因此頭痛發作時，患者的躁動或坐立不安，也可以用於區分叢發性頭痛與偏頭痛。過去台灣叢發性頭痛患者的研究指出，有 25%-51% 的患者在頭痛發作時，會表現出躁動或坐立不安等症狀<sup>(5-6)</sup>。

在叢發性頭痛患者最初的診斷上，建議應安排腦部磁共振造影檢查，以排除次發性頭痛的可能，其中包括泌乳激素瘤 (prolactinoma)、頸動脈剝離 (carotid dissection)、和動靜脈畸形 (arteriovenous malformation) 等<sup>(7)</sup>。近期研究指出，在叢發性頭痛患者中，腦下垂體腺瘤的盛行率與一般族群沒有差異。因此除非於一般腦部磁共振造影有疑似腦下垂體病灶，或患者出現腦下垂體疾病症狀，否則不必要於腦部磁共振造影時，額外加做特定的腦下垂體病灶篩檢<sup>(8)</sup>。

本治療準則參考 2016 年美國頭痛學會 (American Headache Society, AHS)<sup>(9)</sup> 和 2006 年歐洲神經聯盟 (European Federation of Neurological Societies, EFNS)<sup>(10)</sup> 的治療指引，並更新本學會之前於 2011 年出版之準則，及加入近年叢發性頭痛治療的相關研究結果，以實證醫學的方式逐一介紹台灣目前叢發性頭痛的急性治療用藥、過渡性預防用藥、維持性預防用藥以及儀器治療等。證據強度分類，分為 [ A ] ~ [ C ] 不同等級；推薦等級則分為 [ I ] ~ [ V ] (見附註)，提供臨床醫師參考。

\* 免責聲明：下列治療指引乃根據目前實證，參酌各國治療指引與本學會專家意見所制定，與各國衛生主管機關之藥物適應症與健康保險給付規範不盡一致。有關各治療選項在台灣之藥物適應症與全民健保給付規範，應依台灣衛生主管機關與健保署之最新規定為準。除本指引定義之特殊族群外，餘皆以成人為適用對象。

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.

2. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22(4):256-259.
3. Dousset V, Laporte A, Legoff M, Traineau MH, Dartigues JF, Brochet B. Validation of a brief self-administered questionnaire for cluster headache screening in a tertiary center. *Headache* 2009; 49(1):64-70.
4. Grinberg AS, Best RD, Min KM, et al. Cluster Headache: Clinical Characteristics and Opportunities to Enhance Quality of Life. *Curr Pain Headache Rep* 2021; 25(10):65.
5. Ko CA, Lin GY, Ting CH, et al. Clinical Features of Cluster Headache: A Hospital-Based Study in Taiwan. *Front Neurol* 2021; 12:636888.
6. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, et al. Cluster headache in the Taiwanese -- a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004; 24(8):631-638.
7. Holle D, Obermann M. The role of neuroimaging in the diagnosis of headache disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(6):369-374.
8. Grangeon L, O'Connor E, Danno D, et al. Is pituitary MRI screening necessary in cluster headache?. *Cephalalgia* 2021; 41(7):779-788.
9. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016; 56(7):1093-1106.
10. May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1066-1077.

### 三、治療

針對叢發性頭痛治療可以分爲：急性治療、過渡性預防用藥、維持性預防用藥及儀器治療。

#### 1、急性治療

##### A、氧氣

氧氣作爲叢發性頭痛的急性治療已被廣泛接受。Holton 是第一位提出純氧能夠治療叢發性頭痛的人<sup>(1)</sup>。1981 年，Kudrow 等學者收錄 52 位患者進行研究，

在叢發性頭痛發作時以面罩吸入純氧，使用氧氣流速爲 7L/min，結果顯示頭痛 15 分鐘內有 82% 達到緩解。進一步分析，在頭痛開始的 7 分鐘內，有 62% 達到緩解，8-10 與 10-15 分鐘頭痛緩解率則分別爲 31% 與 7%<sup>(2)</sup>。1985 年，在一收錄 19 位患者的雙盲交叉研究結果顯示，56% 的患者使用非再吸式面罩 (non-rebreathing mask) 吸入流速 6L/min 純氧，15 分鐘內，有 80% 的頭痛發作達到完全或適度疼痛緩解，而在吸入空氣的對照組中僅 7% 達到同樣的效果<sup>(3)</sup>。台灣的研究也發現，71% 的患者自行報告使用高流速純氧，可緩解叢發性頭痛症狀<sup>(4)</sup>。2009 年，另一項大型隨機雙盲交叉研究，共計 298 次叢發性頭痛發作中，以非再吸式面罩吸入高流速 12L/min 純氧，有 78% 可以在 15 分鐘內達到顯著頭痛緩解，而對照組中僅 20%<sup>(5)</sup>。

在 2011 年於美國一大型研究中，1134 位曾被診斷爲叢發性頭痛患者的問卷調查結果顯示，70% 的患者肯定氧氣吸入的確可以治療頭痛急性發作，且效果沒有因爲年紀、性別、抽菸與否及每日發作頻率高低而有差別；但對陣發性叢發性頭痛的治療效果優於慢性叢發性頭痛 (73% vs. 62%)。此外，52% 的患者報告同時使用翠普登 (triptans) 類藥物與氧氣治療時，頭痛可於 20 分鐘內緩解<sup>(6)</sup>。在 2019 年有一大規模調查，收錄 1604 名叢發性頭痛患者，其中 67% 來自美國，結果顯示，54% 的患者對純氧治療有效；此外與其他急性治療藥物相比較，純氧治療幾乎沒有副作用或長期的危害<sup>(7)</sup>。但純氧治療後，部分患者可能會出現反彈性頭痛 (rebound headache)，此時可以透過增加吸入氧氣時間或選擇不同的輸送氧氣方式，例如使用非再吸式面罩或斷續供氧閥門 (demand-valve system) 來緩解這種情況<sup>(8-9)</sup> [ Grade A, Group I ]。至於利用高壓氧的治療，僅有少數病例研究發現高壓氧能夠快速解除急性叢發性頭痛症狀<sup>(10-11)</sup>。另外，在一雙盲對照研究結果顯示高壓氧對緩解急性頭痛症狀，以及預防叢發性頭痛發作並無效果<sup>(12)</sup>。

1. Horton BT. Histaminic cephalgia: differential diagnosis and treatment. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31(11):325-333.
2. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; 21(1):1-4.

3. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42(4):362-363.
4. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, et al. Cluster headache in the Taiwanese -- a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004; 24(8):631-638.
5. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302(22):2451-2457.
6. Rozen TD, Fishman RS. Inhaled oxygen and cluster headache sufferers in the United States: use, efficacy and economics: results from the United States Cluster Headache Survey. *Headache* 2011; 51(2):191-200.
7. Pearson SM, Burish MJ, Shapiro RE, Yan Y, Schor LI. Effectiveness of Oxygen and Other Acute Treatments for Cluster Headache: Results From the Cluster Headache Questionnaire, an International Survey. *Headache* 2019; 59(2):235-249.
8. Geerlings RP, Haane DY, Koehler PJ. Rebound following oxygen therapy in cluster headache. *Cephalalgia* 2011; 31(10):1145-1149.
9. Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, Jensen RH. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 2017; 37(3):214-224.
10. Weiss LD, Ramasastry SS, Eidelman BH. Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. *Headache* 1989; 29(2):109-110.
11. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobuzzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993 ;52(2):243-245.
12. Nilsson Remahl AI, Ansjön R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 2002; 22(9):730-739.

### B、翠普登 (Triptans)

翠普登是血清張力素 (serotonin, 5-HT) 1B/1D 接受器的活化劑。目前台灣上市的翠普登類藥物有「英明格」(sumatriptan, Imigran®) 與「羅莎疼」(rizatriptan, Rizatan®) 兩種。在台灣，目前英明格有口服速效錠 (fast-disintegrating/rapid-release tablet) 與鼻噴劑 (nasal-spray) 兩種劑型，而羅莎疼僅有錠劑。下面內文提到

的 sumatriptan 皮下注射劑型及 zolmitriptan 鼻噴劑，目前尚未在台灣上市使用。

皮下注射 sumatriptan 6mg 可有效治療叢發性頭痛急性發作<sup>(1)</sup>。1991 年，在一隨機雙盲交叉研究中，共 49 位患者於叢發性頭痛發作時接受皮下注射 sumatriptan 6mg 治療，分別在 10 及 15 分鐘內，結果顯示 36% 及 46% 的患者頭痛獲得明顯緩解<sup>(2)</sup>。1993 年，在一隨機雙盲交叉研究中，共 134 位患者於叢發性頭痛急性發作時接受皮下注射 sumatriptan 6mg 治療，15 分鐘內，75% 的患者頭痛獲得明顯緩解，雖然接受皮下注射 sumatriptan 更高劑量 12mg 治療，有 80% 患者可以在 15 分鐘內達到頭痛緩解，但與 6mg 劑量相比，效果未有明顯差異，卻可能導致更多的副作用發生<sup>(3)</sup> [ Grade A, Group I ]。

根據美國頭痛學會，zolmitriptan 鼻噴劑 (nasal-spray) 和 sumatriptan 鼻噴劑均可當作急性叢發性頭痛發作的替代治療<sup>(1)</sup>。2006 年，一項對 69 名患者的雙盲對照交叉研究結果顯示，接受 zolmitriptan 鼻噴劑劑量 5mg 和 10mg，30 分鐘內，頭痛緩解率分別為 42% 和 61%，對比安慰劑 23% 具有顯著的差異；其中 40 名診斷為陣發性叢發性頭痛患者，對於 zolmitriptan 鼻噴劑有更佳的治療效果，在接受 10mg zolmitriptan 後 30 分鐘，頭痛緩解比率為 80%，相比較之下，接受 5mg zolmitriptan 治療為 47%，安慰劑為 30%<sup>(4)</sup>。2007 年，另一項隨機雙盲交叉研究收錄共 52 名患者，顯示出類似的結果，使用 zolmitriptan 鼻噴劑 10mg，10 分鐘後與安慰劑相比，頭痛緩解率 (24.5% vs. 10%) 和接受 5mg 劑量治療，20 分鐘後與安慰劑相比，頭痛緩解率 (38.5% vs. 20%)；此外，對於 30 分鐘後的頭痛緩解，與安慰劑組僅 20% 相比，使用 zolmitriptan 鼻噴劑 10mg 和 5mg，其頭痛緩解的比率分別為 47% 和 38.5%<sup>(5)</sup> [ Grade A, Group I ]。2003 年，在一項隨機雙盲對照研究中，收錄來自五個研究中心的 118 名患者，結果顯示，使用 Sumatriptan 鼻噴劑 20mg，30 分鐘後能使 57% 的患者頭痛明顯緩解 (減輕至自訴僅輕微頭痛或消失)，安慰劑僅 26%；達到頭痛停止的比率為 47%，對比安慰劑僅 18%，此外，評估緩解自律神經症狀部分也優於安慰劑，而且沒有嚴重的不良反應發生<sup>(6)</sup> [ Grade B, Group II ]。

Sumatriptan 口服錠劑截至目前並無設計良好的隨機對照研究。過去台灣針對叢發性頭痛患者所做的臨床研究顯示，有 49 位患者頭痛發作時服用 sumatriptan 錠劑 50mg，高達 80% 的患者頭痛能緩解<sup>(7)</sup>。2006 年，另一臨床研究顯示，有 42.3% 的患者在服用 sumatriptan 錠劑後，頭痛有效緩解<sup>(8)</sup> [ Grade C, Group II ]。考量叢發性頭痛發作持續時間相對較短，及口服錠劑藥效發揮較耗時，因此在急性治療的藥物選擇，建議翠普登類鼻噴劑，優先於翠普登類口服錠劑藥物。

此外，開立處方翠普登類藥物時必須謹慎，常見的副作用包括噁心、頭暈、軀幹或四肢感覺異常、潮紅、胸口和頸部緊繃或刺痛，也稱為“triptan sensations”<sup>(9)</sup>。這些副作用的發生率和劑量有關，劑量愈高，相對發生的機率愈高。胸口和頸部緊繃可能是翠普登類藥物對血管平滑肌的影響，導致血管收縮；因此，若患者有冠狀動脈疾患、腦血管疾病、高血壓控制不良、周邊血管疾病、肝腎衰竭、或懷孕的婦女，都不適合使用翠普登類藥物<sup>(10)</sup>。

1. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016; 56(7):1093-1106.
2. Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325(5):322-326.
3. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Acta Neurol Scand* 1993; 88(1):63-69.
4. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006; 63(11):1537-1542.
5. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study [published correction appears in *Neurology*. 2007 Nov 20; 69(21):2029]. *Neurology* 2007; 69(9):821-826.
6. van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al. Intranasal

sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003; 60(4):630-633.

7. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, et al. Cluster headache in the Taiwanese -- a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004; 24(8):631-638.
8. Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 2006; 46(8):1246-1254.
9. Grinberg AS, Best RD, Min KM, et al. Cluster Headache: Clinical Characteristics and Opportunities to Enhance Quality of Life. *Curr Pain Headache Rep* 2021; 25(10):65.
10. Negro A, Koverech A, Martelletti P. Serotonin receptor agonists in the acute treatment of migraine: a review on their therapeutic potential. *J Pain Res* 2018; 11:515-526.

### C、麥角胺及其衍生物 (Ergot derivatives)

麥角胺主要作用於血清張力素 (serotonin, 5-HT) 1B/1D 受體，但專一性 如翠普登，且會影響多巴胺 (dopamine) 及正腎上腺素 (noradrenaline) 系統<sup>(1)</sup>。1937 年，Harris 首次提出使用麥角胺 (ergotamine) 藥物來治療叢發性頭痛急性發作<sup>(2)</sup>。在一早期研究中，14 位叢發性頭痛患者頭痛發作時以口服麥角胺 1mg/ 咖啡因 100mg 治療，其中有 10 位 (71%) 得到明顯緩解<sup>(3)</sup>。1952 年，在一臨床觀察也發現，靜脈注射麥角胺藥物對叢發性頭痛的患者，具有快速且有效的療效<sup>(4)</sup>。1981 年，另一收錄 50 位叢發性頭痛患者的研究結果發現，使用麥角胺舌下錠在 15 分鐘內能緩解 70% 的頭痛發作<sup>(5)</sup> [ Grade C, Group III ]。

作為叢發性頭痛急性治療用藥，口服雙氫麥角胺 (dihydroergotamine, DHE) 的吸收不穩定，且起始作用時間太慢。吸入型及靜脈注射型的 DHE，在一些開放試驗 (open-label study) 的研究中得到不錯的治療效果<sup>(6,9)</sup>。然而台灣沒有舌下錠、注射與吸入劑型的 DHE。且目前為止，並無設計良好的隨機對照實驗可以證實麥角胺類藥物在叢發性頭痛發作時的效果。

麥角胺副作用有噁心、嘔吐、腹瀉、雙腳無力、心跳減緩、手腳冰冷、且有長期抑制冠狀動脈血流的

可能性 1。對於正在懷孕或哺乳的婦女、腦血管疾病、冠狀動脈疾患、高血壓控制不良、肝腎衰竭及雷諾氏症患者不宜使用<sup>(1,10)</sup>。2006 年，一大型研究結果顯示，過度使用麥角胺會使腦部血管、心血管或周邊血管缺血機會增加 2.55 倍；對於長期服用心血管疾病藥物的患者，若同時過度使用麥角胺，更會增加 4 倍以上的缺血風險<sup>(11)</sup>。

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(Pt 1):9-18.
2. Harris W. The facial neuralgias. *Med World* 1950; 72(22):682-685.
3. Horton BT, Ryan R, Reynolds JL. Clinical observations on the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948; 23(5):105-108.
4. Kunkle EC, Pfeiffer J, Wilhoit WM, Hamrick LW Jr. Recurrent brief headache in cluster pattern. *Trans Am Neurol Assoc* 1952; 56(77th Meeting):240-243.
5. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; 21(1):1-4.
6. Speed WG. Ergotamine tartrate inhalation: a new approach to the management of recurrent vascular headaches. *Am J Med Sci* 1960; 240:327-331.
7. Graham JR, Malvea BP, Graham HF. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. *N Engl J Med* 1960; 263:802-804.
8. Horton BT. Histaminic cephalgia. *J Lancet* 1952; 72(2):92-98.
9. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headaches. *Neurology* 1958; 8(9):653-663.
10. Members of the task force:, Evers S, Afra J, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(6):560-572.
11. 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(7):1128-1134.

#### D、止痛藥 (Analgesics)

鴉片類 (Opiates)、非類固醇抗發炎藥物 (Non-steroid anti-inflammatory drugs)、複方止痛製劑 (FDC, Fixed drug combinations) 在叢發性頭痛的急性治療都沒有確定的效果 [ Grade C, Group V ]。1996 年，在一收錄 60 位患者的開放試驗結果顯示，僅有 21% 的患者使用口服止痛藥能夠緩解頭痛<sup>(1)</sup>。2010 年，在一病例報告中，共 4 位患者報告使用非類固醇抗發炎藥物 Indomethacin (225-300mg/day)，可緩解叢發性頭痛症狀<sup>(2)</sup>。

#### E、Lidocaine

研究發現使用 4-10% 的 lidocaine 1ml 沾濕棉球後，由鼻腔放置到與頭痛同側的蝶顎窩 (sphenopalatine fossa) 附近，請患者將頭後仰 45 度且轉向患側 30-40 度，頭痛可以得到輕到中度改善<sup>(3-5)</sup>。2000 年，一收錄 15 位由 nitroglycerin 誘發的叢發性頭痛之雙盲對照研究發現<sup>(6)</sup>，在鼻腔中接近蝶顎窩 (sphenopalatine fossa) 處，放置沾有 10% lidocaine 或 cocaine hydrochloride 1ml 的棉棒 5 分鐘，對照使用生理食鹽水的患者的頭痛時間 (59.3 分鐘)，兩種治療方式都使頭痛時間明顯下降 (37.0 分鐘；31.3 分鐘) [ Grade B, Group IV ]。但考慮到發揮療效的時間長，且執行方式患者易感不適，臨床上並不建議作為急性治療的優先選擇。

#### F、Octreotide

Octreotide 為一種人工合成的體抑素 (somatostatin) 類似物。患者接受皮下注射 Octreotide 100µg 的耐受性良好，可作為皮下注射 sumatriptan 的替代治療。2004 年，一項收錄 57 位叢發性頭痛患者的雙盲對照交叉研究，結果顯示，皮下注射 Octreotide 100µg，30 分鐘後能使 52% 的患者頭痛明顯緩解，安慰劑僅 36%；達到頭痛停止的比率為 33%，對比安慰劑僅 13%<sup>(7)</sup> [ Grade B, Group IV ]。但 Octreotide 皮下注射劑型不容易取得，目前 FDA 也尚未核可使用在叢發性頭痛發作的急性治療，因此很少用於臨床實務上。

1. Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. *Headache* 1996; 36(2):105-107.

- Prakash S, Shah ND, Chavda BV. Cluster headache responsive to indomethacin: Case reports and a critical review of the literature. *Cephalalgia* 2010; 30(8):975-982.
- Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995; 35(2):83-84.
- Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother* 1997; 31(7-8):914-915.
- Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(2):139-143.
- Costa A, Pucci E, Antonaci F, et al. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20(2):85-91.
- Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004; 56(4):488-494.

## 2、過渡性預防治療 (Transitional prophylaxis)

“過渡性”預防治療是暫時使用的療法，目的是希望迅速降低叢發性頭痛發作的頻率，同時也啓用預防性治療以增進療效。這種治療方法通常與“維持性 (maintenance)”預防治療併用，因此被稱為“過渡性”預防治療<sup>(1)</sup>。

- Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016; 56(7):1093-1106.

### A、類固醇 (Steroids)

類固醇的使用在叢發性頭痛預防已經超過 30 年，因使用容易，且在缺乏其他可靠的選擇下，過去許多專家仍然肯定類固醇在短期預防用藥上的療效，可以做為其他預防用藥達到治療效果前的短期過渡預防<sup>(1-2)</sup>。早期一些小型雙盲對照或開放標籤研究顯示口服 prednisone (10-80mg/day) 在叢發性頭痛急性發作時都能夠有效的減輕甚至停止頭痛的發作<sup>(3-5)</sup>。但研究中也發現當逐漸減少 prednisone 使用時，79% 的患者發

生頭痛反彈的現象<sup>(4)</sup>。另一收錄 13 位陣發性叢發性頭痛患者的臨床觀察研究中發現，在急性發作時給予患者單一次大劑量 methylprednisolone (30mg/kg) 以靜脈點滴內注射 3 小時後，7 日內患者平均每日發作頻率明顯降低<sup>(6)</sup>。在近期的一項多中心、雙盲、隨機對照試驗中，109 名處於叢發期的陣發性叢發性頭痛患者，被隨機分配到兩組，一組接受每天 100 毫克口服 prednisone 為期 5 天，之後每 3 天逐漸減少 20 毫克，另一組接受安慰劑治療。同時，兩組患者也有服用 verapamil 進行預防性治療。結果發現治療組第一週平均發作 7.1 次，而安慰劑組為 9.5 次<sup>(7)</sup>，顯示口服 prednisone 是一種有效的短期預防性治療 [ Grade B, Group II ]。

需注意的是，雖然口服類固醇有其效果，但由於其潛在的全身副作用，包括體重增加、內分泌異常等。若要長期或重複使用，應更加謹慎。短期類固醇的使用雖然安全，但曾有研究指出短期類固醇的使用，仍可能增加股骨頭壞死的危險性，特別若在一年之中使用兩次以上，則危險性更高<sup>(8)</sup>。因此，類固醇治療只適合短期預防，不應長期或多階段使用。類固醇應該在短時間內少量使用：每個療程約 2 個星期 (包括逐漸減量)，每年最多兩個療程。一旦類固醇劑量逐漸減少，頭痛發作通常會再次發生，這意味著它們的使用通常應該伴隨更長效的預防藥物，如 verapamil 一起使用。類固醇在叢發性頭痛的作用機制尚不清楚，目前推測是與其影響發炎反應、下視丘、及腦部組織胺或鴉片類藥物系統等作用有關<sup>(9)</sup>。另外，prednisone 在肝臟活化而轉變為 prednisolone。台灣目前常用藥物為 prednisolone，兩者藥效相當。

- Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002; 62(1):61-69.
- May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1066-1077.
- Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst* 1975; 36(7):375-376.
- Couch JR Jr, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978; 18(4):219-221.

5. Kudrow L. Cluster headache. A review. *Clin J Pain* 1989; 5(1):29-38.
6. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005; 25(4):290-295.
7. Obermann M, Nägel S, Ose C, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(1):29-37.
8. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma* 1999; 36(1):77-95.
9. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18006.

### B、枕下神經類固醇注射 (Suboccipital steroid injection)

經皮下注射類固醇於枕下神經周圍進行神經阻斷是另一種橋接療法。枕下神經的注射相對容易執行，它的臨床療效與口服類固醇類似，好處是可以避免全身性類固醇的副作用。枕下神經阻斷的作用機轉，一般認為是透過干擾枕神經和三叉頸神經複合體 (trigeminal cervical complex) 之間的功能性連結，來中斷三叉自律神經反射的路徑<sup>(1)</sup>。根據美國頭痛學會，這項治療在叢發性頭痛是唯一具有 A 級證據等級的預防性療法，但由於效果通常是短暫的<sup>(2,4)</sup>，因此主要用作為橋接療法。

在一個收錄 23 位陣發性和慢性叢發性頭痛患者的雙盲對照研究中發現<sup>(3)</sup>，治療組接受施打速效與長效混合之類固醇治療後 (註\*)，高達 85% 患者在注射後的第一週內沒有頭痛發作，其中 8 人在 4 週內沒有頭痛復發。另一篇針對 43 位陣發性和慢性叢發性頭痛患者的隨機、雙盲、對照試驗顯示，在接受類固醇注射治療的 21 名患者中 (註\*\*)，有 20 位平均每天發作兩次或更少，而接受安慰劑的 22 位患者中只有 12 位平均每天發作兩次或更少。此外，治療組在 15 天後平均有 10.6 次發作，而對照組則有 30.3 次發作<sup>(5)</sup> [ Grade A, Group I ]。常見的副作用有注射部位的頸部疼痛及非叢發性頭痛的頭痛。

註\*：注射針劑由 0.5 ml 2% xylocaine 與 2.5 ml 類固醇混合針劑組成。類固醇混合針劑內含 12.46 mg 長效 betamethasone (dipropionate) 及 5.26 mg 速效 betamethasone (disodium phosphate)。注射位置為：疼痛側枕骨和乳突之間的枕下窩。

註\*\*：3 次枕下注射 3.75 mg 的 cortivazol (相隔 48-72 小時)。注射位置為：疼痛側枕骨和乳突間的內側三分之一處的枕骨下。注射時，將針插入直到針頭觸及骨頭；並朝上、朝左 45° 和朝右 45° 等三個方向上進行注射。

然而，上述類固醇針劑所含的成分目前並沒有在台灣上市。

1. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia* 2007; 27(11):1206-1214.
2. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016; 56(7):1093-1106.
3. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005; 118(1-2):92-96.
4. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes--prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006; 122(1-2):126-129.
5. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10(10):891-897.

### C、麥角胺及其衍生物 (Ergot derivatives)

在預防治療上，早期一些小型的臨床觀察中曾發現麥角胺具有預防叢發性頭痛的療效<sup>(1-2)</sup>。早期歐洲神經學會聯盟<sup>(3)</sup>曾考慮把短期每日傍晚時給予 2mg 的口服麥角胺，當作預防「夜間發作型」叢發性頭痛發作

的治療方式之一<sup>(2,4)</sup>。但近年來，由於麥角胺過度用藥的危險性與副作用<sup>(5)</sup>，並不建議長期使用於預防叢發性頭痛的治療 [ Grade C, Group IV ]。

1. Symonds CP. A particular variety of headache. *Brain* 1956; 79(2):217-232.
2. Ekblom K. Ergotamine tartrate orally in Horton's 'histaminic cephalalgia' (also called Harris's ciliary neuralgia). *Acta Psychiatr Scand* 1947; 22(Suppl46):105-113.
3. May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1066-1077.
4. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20(9):787-803.
5. 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(7):1128-1134.

#### D、翠普登 (Triptans)

##### Sumatriptan

以 Sumatriptan 錠劑作為預防性用藥與預測發作前提早投藥方面，在一隨機雙盲研究中，169 位的患者以 100mg 每日三次連續一週的治療中，結果顯示與安慰劑相當，並無法預防叢發性頭痛發作<sup>(1)</sup> [ Grade C, Group V ]。

1. Monstad I, Krabbe A, Micieli G, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995; 35(10):607-613.

### 3、維持性預防治療 (Maintenance prophylaxis)

維持性預防治療可與急性治療和過渡性預防治療同時使用。維持性預防治療的目的是減少叢發性頭痛發作的頻率和強度，同時達到縮短叢發期持續時間的目標。維持性預防治療應該與前面所提到的急性治療和過渡性預防治療同時開始，但與偏頭痛預防性治療不一樣的是，如果患者在治療後 2 週內沒有發作，並且可能已經脫離叢發期，那麼維持性預防治療就可

以逐漸減量並停止使用<sup>(1)</sup>。對於每年固定經歷叢發性發作的患者，何時應重啓預防性治療，目前並沒有明確的治療指引。詳細評估早期預防性治療介入的風險和益處，然後在患者可預測的叢發期前後，預防性地開始給予預防性治療，可能會對患者有所幫助，至少可以緩解患者伴隨著嚴重頭痛發作所產生的焦慮和痛苦。

1. Burish M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24 (4, Headache):1137-1156.

#### A、口服藥物

##### (1) Verapamil

依據目前的研究資料，verapamil 仍然是許多治療建議中維持預防用藥的首選<sup>(1,2)</sup>。早期針對陣發性與慢性叢發性頭痛的開放標籤研究中，當使用 verapamil 治療時，69-100% 的患者發作頻率有明顯的改善<sup>(3-4)</sup>。在一個收錄 30 人的陣發性叢發性頭痛雙盲對照研究中發現，在 verapamil 360mg/day，連續兩週的治療下，80% 的患者頭痛發作頻率下降 > 50%，而對照組中沒有任何患者達到此效果；此外 verapamil 組止痛劑的使用也較安慰劑組低<sup>(5)</sup>。另一個慢性叢發性頭痛的雙盲交叉研究中，針對 verapamil 360mg/day、lithium 900mg/day 的預防效果來比較，在 8 週的治療後，發現 verapamil 與 lithium 療效相當。此外，verapamil 的效果較 lithium 快，副作用也較少<sup>(6)</sup> [ Grade A, Group I ]。台灣的研究中也發現，在以 verapamil 治療的 89 位陣發性叢發性頭痛患者中，有 72 位 (81%) 報告在 2 個月內頭痛緩解<sup>(7)</sup>。

整體而言，verapamil 是對陣發性與慢性叢發性頭痛都有效的維持預防用藥，臨床上患者的耐受性佳且副作用不大，而且可與 prednisolone、ergotamine 等短期預防用藥合併使用。Verapamil 的使用劑量從每天 240mg 到 960mg 不等，雖然目前治療劑量並無定論，但一般常用的劑量範圍為 240-480mg/day，使用時可從 80mg 每日 3 次開始，依照患者的臨床反應以每 10-14 天 80mg 的方式逐漸增加<sup>(1,8)</sup>。大多數患者的使用劑量低於每天 480mg 就能達到症狀緩解的目的<sup>(9)</sup>。若使

用長效藥物，可減少服用次數，臨床上較符合患者的方便性。

在副作用方面，由於 verapamil 會影響房室節的傳導，導致心電圖上 PR 區間延長、心跳減緩甚至房室阻斷。在 2007 年一研究中發現，在服用 verapamil 的 5 個月內，有 20% 的患者出現與劑量無相關性的房室阻斷或心跳過慢的情形<sup>(10)</sup>。因此，若需長期使用時，宜注意上述問題，以確定無相關副作用的發生。Verapamil 可能的副作用包括低血壓、便秘、噁心、疲倦、眩暈、心跳減緩、水腫等情形。在治療開始及調整劑量時，應注意血壓、心率和肝功能<sup>(11)</sup>。

1. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003; 63(16):1637-1677.
2. May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1066-1077.
3. Jónsdóttir M, Meyer JS, Rogers RL. Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. *Headache* 1987; 27(7):364-369.
4. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29(3):167-168.
5. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54(6):1382-1385.
6. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30(7):411-417.
7. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, et al. Cluster headache in the Taiwanese -- a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004; 24(8):631-638.
8. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. *Headache* 2007; 47(6):969-980.
9. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based

Guidelines. *Headache* 2016; 56(7):1093-1106.

10. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007; 69(7):668-675.
11. Koppen H, Stolwijk J, Wilms EB, van Driel V, Ferrari MD, Haan J. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: An international Delphi study. *Cephalalgia* 2016; 36(14):1385-1388.

## (2) 鋰鹽 (Lithium)

鋰鹽是季節性情感疾病與躁鬱症的主要治療藥物。由於叢發性頭痛的週期性發作特色，與這一類精神疾患相似，因而鋰鹽早期被認為可能是叢發性頭痛有效的預防用藥之一<sup>(1)</sup>。一分析 20 個臨床效果的回顧研究顯示，在慢性叢發性頭痛的患者中有效的比例達到 78%，而陣發性叢發性頭痛的患者為 63%<sup>(2)</sup>。在一慢性叢發性頭痛的雙盲交叉研究中，比較鋰鹽與 verapamil 的預防療效，發現鋰鹽與 verapamil 預防效果相當，且都優於安慰劑。相反的，在另一針對陣發性叢發性頭痛 27 位患者的雙盲對照研究中，結果卻發現與安慰劑組無明顯差異性<sup>(4)</sup>。在維持治療的效果上，有一研究發現在 18 位慢性叢發性頭痛的患者中，治療後叢發期發作間隔可長達 4 年<sup>(5)</sup>。在大多數的研究中，鋰鹽的劑量在每日 600-1200 毫克之間<sup>(5)</sup>。整體而言，由上述的研究中發現，鋰鹽在慢性叢發性頭痛的預防效果，較陣發性叢發性頭痛更為明確 [ Grade B, Group II ]。

臨床使用上，鋰鹽治療濃度的範圍狹窄 (0.6-1.2 毫莫耳 / 升) 及副作用，是需要注意的問題。其中常見的副作用，有無力、噁心、口渴、顫抖、視力模糊、口齒不清、以及白血球增加。而過量時會出現嘔吐、食慾不振、腹瀉、皮膚脫屑、神智不清、步態不穩、眼震、椎體外徑症狀、癲癇等。另外，長期使用時須注意甲狀腺功能低下、腎功能受損合併引起尿崩症等問題。

1. Ekblom K. Lithium in the treatment of chronic cluster headache. *Headache* 1977; 17(1):39-40.
2. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term

treatment. *Headache* 1981; 21(4):132-139.

3. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30(7):411-417.
4. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17(6):673-675.
5. Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 1983; 3(2):109-114.

### (3) 褪黑激素 (*Melatonin*)

褪黑激素由松果體分泌，由下視丘的視交叉核調控，白天及黑夜會經由外在環境與內在基因，而有不同的濃度變動<sup>(1)</sup>。研究發現，叢發性頭痛的患者於叢發期時，血中的 melatonin 濃度會降低<sup>(2-3)</sup>。在一雙盲先驅研究中<sup>(4)</sup>，收錄 18 位陣發性與 2 位慢性叢發性頭痛患者，隨機給予 melatonin 10mg 與安慰劑，發現 melatonin 組比安慰劑組患者每日發作的頻率與強度都有改善，其中有 5 位患者在 5 天後叢發期就已經停止。但在另一針對其他預防藥物治療無效時，附加給予 melatonin 的研究中<sup>(5)</sup>，6 位慢性與 3 位陣發性叢發性頭痛的患者接受安慰劑與 melatonin 各一個月的附加 (add on) 治療，平均頭痛的天數並未比服用安慰劑時減少。因此，melatonin 對叢發性頭痛的預防療效尚待未來進一步的研究 [ Grade B, Group III ]。

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336(3):186-195.
2. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(2):207-213.
3. Leone M, Lucini V, D'Amico D, et al. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995; 15(3):224-229.
4. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini

F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16(7):494-496.

5. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002; 42(8):787-792.

### (4) 抗癲癇藥物 (*Anti-epileptic drugs: AEDs*)

在叢發性頭痛的病生理機轉中，三叉頸神經複合體 (trigeminal cervical complex) 中神經元的活化，是其可能的機轉之一<sup>(1)</sup>。而在感覺神經輸入到三叉頸神經複合體的過程中，GABA (gamma-amino butyric acid) type A 受體扮演了部份調節的角色<sup>(2)</sup>。因此，部分臨床試驗針對 GABA 相關的抗癲癇藥物，探討其對於叢發性頭痛可能的療效。

#### (a) Topiramate

在單一藥物治療的開放標籤研究中，有兩篇研究人數分別為 10 人與 26 人，使用 topiramate 的劑量範圍為 25-200mg/day，治療時間 1 到 4 個星期，58-90% 的患者可以達到叢發期停止<sup>(3-4)</sup>。但在另一篇開放性標籤研究中，33 位患者使用 topiramate 的劑量範圍為 50-200mg/day 情況下，僅有 21% 達到頭痛頻率減少 50% 以上<sup>(5)</sup>。台灣一收錄 13 位叢發性頭痛的開放標籤研究中發現，當 topiramate 的治療劑量為 100-400mg/day，77% 的患者可明顯縮短叢發期時間。其中，唯一 1 位慢性叢發性頭痛患者治療劑量達 400mg/day 時才使叢發性頭痛停止<sup>(6)</sup>。在 topiramate 作為附加藥物來做治療的研究中顯示，使用劑量 25-200mg/day，有 9 成的患者可以得到頭痛緩解<sup>(7)</sup>。根據過去的研究，topiramate 的初始每日劑量範圍為 25 至 50 毫克。而慢性叢發性頭痛緩解的治療劑量範圍為每日 25 至 200 毫克。根據台灣的研究，較高劑量 (400 毫克 / 天) 的 topiramate，可能對一些對 topiramate 較低劑量沒有反應的慢性叢發性頭痛患者有益<sup>(6)</sup> [ Grade C, Group II ]。

Topiramate 常見的副作用有頭昏、疲倦、食慾不振、噁心、感覺異常、味覺異常、記憶力減退等中樞神經的副作用。其他較少見的有腎結石、急性近視、

次發型狹角性青光眼。

(b) Valproic acid 及其衍生物

在一個回顧性的治療研究中，49 位患者使用 divalproex sodium 做為單一或附加預防用藥，在劑量 500-1500mg/day 的情形下，73% 的患者得到明顯的改善<sup>8</sup>。但在另一雙盲對照研究中，以使用 sodium valproate 1000-2000mg/day 單一藥物或安慰劑進行為期兩週的治療，雖然有 50% 使用 sodium valproate 的患者頭痛發作頻率下降 > 50%，但在對照組中更有 62% 使用安慰劑的患者也達到同樣的效果<sup>(9)</sup>。此結果可能與叢發性頭痛在叢發期結束後，頭痛自發性停止的特性有關。因此，目前 valproic acid 在叢發性頭痛預防的角色仍未確定 [ Grade C, Group IV ]。Valproic acid 常見的副作用顯著，有：掉頭髮、肥胖、顫抖、噁心、嘔吐、嗜睡、肝功能異常等<sup>(8)</sup>，另外，胰臟炎與血小板缺乏等雖不常見，但仍須注意。

(c) Gabapentin

目前 gabapentin 在預防叢發性頭痛治療上的臨床資料仍然十分有限。在一個先驅型開放標籤研究中發現，針對 12 個對預防性治療失敗的慢性叢發性頭痛患者，給予 gabapentin 單一藥物治療，起始劑量 300mg/day，每 3 天增加 300mg 至 900mg/day，所有的患者在最多 8 天後頭痛緩解<sup>(10)</sup>。在另一個研究中，針對 8 位藥物治療無效的患者以 gabapentin 作為附加藥物，起始劑量以 300mg/day，每 3 天增加 300mg 直到 900mg/day，8 週後若未達足夠療效，繼續增加劑量至患者症狀緩解，或無法忍受副作用為止。在 4 個月後的療效評估中，其中 6 位患者 (75%) 頭痛明顯緩解 (劑量範圍 800-2700mg/day)，在追蹤 6-12 個月的療效評估時，所有患者仍然能維持同樣的療效<sup>(11)</sup>。但 gabapentin 常見的副作用顯著，包括頭昏、嗜睡與周邊水腫<sup>(12)</sup>，且腎功能有問題的患者須減量使用 [ Grade C, Group IV ]。

1. Hardebo JE. The involvement of trigeminal substance P neurons in cluster headache. An hypothesis. *Headache* 1984; 24(6):294-304.
2. Storer RJ, Akerman S, Shields KG, Goadsby PJ. GABAA receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam

is antagonized by flumazenil. *Brain Res* 2004; 1013(2):188-193.

3. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53(1):234-236.
4. Láinez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003; 43(7):784-789.
5. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003; 23(10):1001-1002.
6. Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM. Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India* 2010; 58(2):284-287.
7. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002; 42(8):796-803.
8. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc* 2002; 102(2):92-94.
9. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002; 22(3):205-208.
10. Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. *Cephalalgia* 2001; 21(7):744-746.
11. Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol* 2007; 14(6):694-696.
12. Baillie JK, Power I. The mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(1):33-39.

*B、降鈣素基因相關胜肽單株抗體 (CGRP monoclonal antibodies)*

Galcanezumab 是一種針對降鈣素基因相關胜肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 的人源化單株抗體，於 2019 年以每月 300 毫克的皮下注射劑量獲得 FDA 批准，用於預防性治療陣發性叢發性頭痛。一項招募了 106 名患者 (其中 49 名接受治療，57 名接受安

慰劑)的試驗,治療組每月接受一次 galcanezumab 300 毫克皮下注射(共2次,2個月),結果顯示在用藥後第1-3週,患者每週發作的次數與用藥前相較,治療組能顯著下降頭痛發作8.7次,而安慰劑組則為5.2次。另外,治療組中有71%的患者頭痛頻率降低了50%以上,而安慰劑組則為53%<sup>(1)</sup>[Grade B, Group II]。但 galcanezumab 並未被批准用於預防慢性叢發性頭痛;因為在慢性叢發性頭痛之研究顯示,與安慰劑相比,治療組每週發作的頻率,相對於基線的總體平均變化並未達到統計差異<sup>(2)</sup>。另一種 CGRP 單株抗體 fremanezumab,在慢性叢發性頭痛之研究中,也因期中分析發現缺乏明顯療效,而提前終止試驗。

1. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med* 2019; 381(2):132-141.
2. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia* 2020; 40(9):935-948.

### C、肉毒桿菌毒素 A (Onabotulinumtoxin A)

目前已有兩個關於 A 型肉毒桿菌毒素 (BTA) 的臨床試驗,一個已經完成<sup>(1)</sup>,另一個正在招募中<sup>(2)</sup>。第一個臨床試驗是個1期和2期隨機、平行分配、開放標籤的研究,主要是探討 BTA 注射阻斷頑固型慢性叢發性頭痛患者耳神經節的安全性問題。患者為每週發作 ≥ 4 次。主要試驗終點是頭痛日記中記錄的不良反應數量和門診追蹤時的問題。10 名參與者被隨機分為兩組:一組使用影像導航和 MultiGuide 設備在耳神經節 (otic ganglion) (疼痛的同側) 注射 25 IU 的 BTA,另一組則接受 12.5 IU 的注射。然後對患者進行 2 個月的追蹤。結果顯示 BTA 是安全的,但沒有觀察到兩組頭痛的發作頻率明顯減少<sup>(1)</sup>。

第二個是一項3期研究<sup>(2)</sup>,探討單次精準注射 BTA 是否能減少頑固型慢性叢發性頭痛的發作頻率。受試者為頑固型慢性叢發性頭痛患者,每週發作 ≥ 8 次。這是一項多中心隨機安慰劑平行分配的研究。主要試驗終點是根據頭痛日記,從基線到治療介入後第

5-8 週,每週叢發性頭痛發作的平均次數變化。患者在頭痛側的蝶顳神經節 (SPG) 接受單次 BTA (或安慰劑) 25 IU 的注射。注射時由 MultiGuide 導航系統輔助,以達到精準注射的目的。這個試驗目標是招募 112 名參與者,目前尚未公佈結果。預計在 2025 年 9 月完成這項研究。

過去一些慢性叢發性頭痛的研究顯示,無論是將 BTA 注射在 SPG、還是根據慢性偏頭痛 PREEMPT 的注射位置來注射,都有不錯的效果。但是這些研究結果都僅得自觀察性和開放標籤的研究。因此,目前 BTA 在注射劑量、注射部位(單側頭頸部肌肉、PREEMPT 的注射位置、或 SPG)、給藥頻率,都沒有一定的標準,之後仍需隨機安慰劑對照試驗來評估 BTA 注射的療效<sup>(3)</sup>[Grade C, Group III]。

1. Crespi J, Bratbak D, Dodick DW, et al. Open-Label, Multi-Dose, Pilot Safety Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the Otic Ganglion for the Treatment of Intractable Chronic Cluster Headache. *Headache* 2020; 60(8):1632-1643.
2. Norwegian University of Science and Technology. Botulinum Toxin Type A Blockade of the Sphenopalatine Ganglion in Treatment-refractory Chronic Cluster Headache. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944876>.
3. Freund B, Kotchetkov IS, Rao A. The Efficacy of Botulinum Toxin in Cluster Headache: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache* 2020; 34(2):129-134.

### 4、儀器治療

與歐美國家所不同的是,在台灣的叢發性頭痛的患者,絕大多數屬於陣發性叢發性頭痛,鮮少慢性叢發性頭痛之患者,且大部分叢發性頭痛的患者接受口服用藥即可達到很好的療效。歐美國家針對慢性叢發性頭痛,甚至是頑固型或是藥物耐受性不佳的叢發性頭痛患者,有發展不同的儀器治療方式,如非侵入性迷走神經刺激術應用在陣發性叢發性頭痛的急性治療、慢性叢發性頭痛的預防治療;蝶顳神經節刺激術應用在慢性叢發性頭痛的急性與預防治療;枕神經刺激術及下視丘深層腦部刺激術應用在頑固型慢性叢發

性頭痛的預防治療等。以下將簡介儀器治療在叢發性頭痛的相關研究及現況。

### A、非侵入性迷走神經刺激術 (Non-invasive vagus nerve stimulator, nVNS)

#### (1) 急性治療

近年來非侵入性迷走神經刺激術 (nVNS) 在叢發性頭痛的治療有重大進展。GammaCore® 已獲得美國 FDA 許可，適用於陣發性叢發性頭痛的急性治療<sup>(1)</sup>。2019 年的統合分析研究，收整 ACT1<sup>(2)</sup> 及 ACT2<sup>(3)</sup> 兩篇雙盲隨機分派試驗，研究對象為陣發性及慢性叢發性頭痛患者，結果顯示，使用 GammaCore® 是有效的陣發性叢發性頭痛急性治療方式，除了最常見周邊口腔肌肉收縮 (perioral muscle contraction) 之外，並無嚴重的副作用<sup>(4)</sup>。2016 年 ACT1 研究<sup>(2)</sup>，收錄共 150 位叢發性頭痛患者，對同側迷走神經進行連續 3 次，每次持續 2 分鐘刺激，其中針對陣發性叢發性頭痛族群的次分析發現，在 nVNS 治療後，頭痛明顯緩解率 (34.2%) 顯著高於假性刺激 (sham) 治療 (10.6%)，但是在慢性叢發性頭痛族群看不到顯著差異。另外，在 2018 年的 ACT2 研究<sup>(3)</sup>，也顯示類似的結果 [ Grade A, Group I ]。

#### (2) 維持性預防治療

非侵入性迷走神經刺激術 (nVNS) 應用在叢發性頭痛的預防，也已經被證明是有療效的。PREVA study (多中心開放性隨機對照試驗)，研究對象為慢性叢發性頭痛患者，結果顯示，除了標準藥物治療外，每天使用一輪共 3 次 2 分鐘的刺激 (每次相隔 5 分鐘)，一天兩輪，在 4 週的療程中，每週發作次數比單純使用標準藥物治療的對照組少約 4 次 (-5.9 vs -2.1)。與治療前相比，可以顯著降低 40.5% 的發作頻率。同時，搭配 nVNS 組的反應率 (頻率降低 >50%) 較高、並能減少急性藥物的使用<sup>(5)</sup> [ Grade B, Group II ]。

1. Villar-Martinez MD, Chan C, Goadsby PJ. Evolving options for the treatment of cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2020; 33(3):323-328.
2. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute

Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache* 2016; 56(8):1317-1332.

3. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018; 38(5):959-969.
4. de Coo IF, Marin JC, Silberstein SD, et al. Differential efficacy of non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A meta-analysis. *Cephalalgia* 2019; 39(8):967-977.
5. Gaul C, Diener HC, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* 2016; 36(6):534-546.

### B、蝶顎神經節刺激術 (Sphenopalatine ganglion stimulation, SPGS)

#### (1) 急性治療

近期兩個針對慢性叢發性頭痛的隨機對照試驗顯示，SPGS 對終止發作和預防性降低發作頻率均有效。Pathway CH-1 研究是一項歐洲多中心及隨機的雙盲研究，28 名慢性叢發性頭痛患者被植入刺激器，隨機接受 15 分鐘的完全電量刺激、部分電量刺激或假性刺激 (full, sub-perception, or sham stimulation)。接受完全電量刺激的患者在 67.1% 的發作中能達到疼痛緩解，在 34.1% 的發作中達到疼痛完全消失；相比之下，假性刺激組只有分別 7.4% 達到疼痛緩解，和 1.5% 達到疼痛完全消失。在開始刺激後 1 小時，完全電量刺激組的疼痛緩解明顯更持久<sup>(1)</sup>。Pathway CH-2 研究在美國進行，93 名慢性叢發性頭痛患者被隨機分配到 15 分鐘的完全電量刺激或假性刺激。在完全電量刺激組中，62.5% 的發作達到疼痛緩解，40.3% 的發作達到疼痛完全消失，相比之下，假性刺激組則分別只有 38.9% 達到疼痛緩解，和 22.5% 達到疼痛完全消失<sup>(2)</sup> [ Grade A, Group I ]。

## (2) 維持性預防治療

Pathway CH-1 研究的 24 個月開放標籤延展結果顯示，43% 的慢性叢發性頭痛患者每週發作至少減少 50%，平均減少 4.9 次。2 年後，35% 的患者仍持續保有這種效果，21% 的患者停止或減少了植入術前所併用的預防性用藥<sup>(3)</sup>。此外，30% 的患者經歷了一個或多個至少 1 個月沒有發作的緩解期<sup>(4)</sup>。Pathway CH-2 研究的事後分析顯示，在調整了組間發作頻率的基線差異後，慢性叢發性頭痛患者的發作頻率有明顯下降<sup>(2)</sup>。另一項納入 85 名 (78 位慢性叢發性頭痛，7 位陣發性叢發性頭痛) 接受 SPGS 患者的開放性登錄研究中，也顯示在 12 個月的追蹤期間，68% 的患者有療效，其中包括 55% 的慢性叢發性頭痛患者。此外，74% 的慢性叢發性頭痛患者能夠停止或減少他們的預防性用藥<sup>(5)</sup> [Grade A, Group I]。大多數 SPGS 的不良反應都與器材的植入有關，而且是在前 30 天內發生<sup>(1,2)</sup>，包括麻木、腫脹或疼痛，且大多數能在 3 個月內得到緩解<sup>(1,4)</sup>。

1. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013; 33(10):816-830.
2. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(12):1081-1090.
3. Jürgens TP, Barloese M, May A, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia* 2017; 37(5):423-434.
4. Barloese MC, Jürgens TP, May A, et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain* 2016; 17(1):67.
5. Barloese M, Petersen A, Stude P, Jürgens T, Jensen RH, May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain* 2018;19(1):6

## C、枕神經刺激術 (Occipital nerve stimulation, ONS)

過去 ONS 應用於頑固型慢性叢發性頭痛的開放性試驗研究顯示，其長期追蹤 (平均追蹤時間分別為 39.17 個月及 6.1 年) 的反應率 (發作頻率減少至少 50%) 可以達到 53-67%<sup>(1,2)</sup>。另一研究也顯示，藉由 ONS 的治療可以使高達 68.8% 的患者在平均追蹤 43.8 個月後達到 50% 以上頭痛程度的改善，並顯著改善其日常生活品質<sup>(3)</sup>。近期的歐洲多中心、隨機、雙盲、3 期、電劑量控制的臨床試驗 (ICON study)，研究對象為頑固型慢性叢發性頭痛患者，結果顯示在完全電量 (100%) 刺激組中，平均每週的發作頻率，從基線的 17.58 次，下降到 21-24 週的 9.50 次。至於部分電量 (30%) 刺激組，平均每週的發作頻率，從 15 次下降到 6.75 次 [Grade B, Group II]。最常見的不良反應是局部疼痛、傷口癒合受損、頸部僵硬和儀器損壞<sup>(4)</sup>。

1. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. *Eur J Neurol* 2017; 24(2):381-390.
2. Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2017; 37(8):756-763.
3. Leplus A, Fontaine D, Donnet A, et al. Long-Term Efficacy of Occipital Nerve Stimulation for Medically Intractable Cluster Headache. *Neurosurgery* 2021; 88(2):375-383.
4. Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PGG, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(7):515-525.

## D、下視丘深層腦部刺激術 (Deep brain stimulation, DBS)

針對慢性叢發性頭痛的患者，下視丘深層腦部刺激術 (DBS) 的運用，希望能達到降低發作頻率的目的。早期一前瞻性交叉、雙盲、多中心研究，研究

對象為 11 名接受 DBS 的頑固型慢性叢發性頭痛的患者。隨機階段比較了 1 個月期間的 DBS 刺激和假性刺激，然後是 1 年的開放追蹤期。在 1 個月的隨機階段期間，於 DBS 刺激和假性刺激兩組間，並未觀察到患者每週頭痛發作頻率的顯著差異。在 1 年的開放追蹤期時，11 位患者中有 6 位對 DBS 刺激有反應（每週發作頻率減少 50%），其中包括 3 名無再頭痛患者<sup>(1)</sup>。另一大規模的文獻回顧，聚焦於接受 DBS 治療的 98 位慢性叢發性頭痛患者，結果發現，有 66 位患者獲得了滿意的結果，其中 28 位頭痛完全消失，而另外 38 位的頭痛頻率及強度降低 > 50%<sup>(2)</sup>。另一 2018 年的研究，對象為 15 位接受 DBS 治療的頑固型慢性叢發性頭痛患者，在平均 61.3 個月的追蹤時間中，發現患者的每週平均發作次數從 39 次減少到 2 次<sup>(3)</sup>。在一項針對 6 名慢性叢發性頭痛患者的前瞻性研究中，接受 DBS 治療的患者頭痛次數減少了 93%，並在 48 個月的追蹤中持續有效，同時患者的生活品質指標也得到明顯改善<sup>(4)</sup> [ Grade C, Group IV ]。

然而，DBS 在台灣尚無使用經驗，目前只有在歐美專門的醫學中心執行，並針對頑固型慢性叢發性頭痛患者，且是在其他所有治療均失敗時才考慮。DBS 常見的副作用是頭暈或複視，另外感染、顱內出血等嚴重不良反應雖然很少見，但是可能發生。

1. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010; 11(1):23-31.
2. Nilson N, Mendes Neto, Jessika Thais da Silva Maia, Juliano Jose da Silva, et al. The treatment of chronic cluster headache with deep brain stimulation of the posterior hypothalamus. *Neurosurgery* 2018; 65(CN\_suppl\_1):115.

3. Seijo-Fernandez F, Saiz A, Santamarta E, et al. Long-Term Results of Deep Brain Stimulation of the Mammillothalamic Fasciculus in Chronic Cluster Headache. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018; 96(4):215-222.
4. Nowacki A, Moir L, Owen SL, Fitzgerald JJ, Green AL, Aziz TZ. Deep brain stimulation of chronic cluster headaches: Posterior hypothalamus, ventral tegmentum and beyond. *Cephalalgia* 2019; 39(9):1111-1120.

#### 四、總結

根據台灣的現況，叢發性頭痛急性治療用藥，可優先考慮高流速純氧與鼻噴劑型翠普登類藥物治療。開立預防性用藥時，可同時使用過渡性預防用藥與維持性預防用藥。在過渡性預防用藥方面，建議口服類固醇及枕下神經類固醇注射阻斷；在維持性預防用藥方面，則建議 verapamil, lithium, topiramate 及 CGRP 皮下注射單株抗體。維持性預防用藥宜由小劑量逐漸增加，以減少不良反應與增加患者藥物耐受及順從性。等待維持性預防用藥發揮作用後，應逐漸停用過渡性預防藥物。一般原則為口服類固醇的使用不宜超過 2 週，維持性預防藥物則應依照患者的情況，等待叢發期結束（2 週內沒有發作並且已經脫離叢發期）後逐漸停藥。若需長期使用，應監測藥物可能發生的相關副作用。根據台灣的現況，叢發性頭痛的治療，絕大部分的患者接受口服用藥即可達到很好的療效。此外，非侵入性迷走神經刺激治療，近期有望通過台灣 FDA 審核。至於手術治療方面，如蝶顳神經節刺激術，雖然其在慢性叢發性頭痛治療的證據等級與效果佳，但台灣鮮少慢性叢發性頭痛之患者，因此尚無使用經驗可供參考。

表、台灣各種叢發性頭痛治療之現行治療建議

治療種類 (建議劑量)	注意事項	證據強度	推薦等級
<b>急性治療</b>			
純氧以非再吸式面罩使用 Oxygen with Non-rebreathing mask (6-12 L/min)	急診或門診使用，至少連續 15 分鐘。	A	I
Triptans			
Sumatriptan (20mg in)	冠狀動脈疾患、腦血管疾病、高血壓控制不良、周邊血管疾病、肝腎衰竭、或懷孕的婦女，都不適合使用	B	II
Sumatriptan (50mg po)		C	II
Ergotamine 1mg + Caffeine 100mg (po)	副作用同翠普登類藥物，需注意若同時使用心血管藥物和過度使用麥角胺，會增加缺血風險。	C	III
Lidocaine (4-10% 1ml in)	注意執行方式患者易感不適。	B	IV
Octreotide (100µg sc)	鮮少用於臨床實務上。	B	IV
非侵入性迷走神經刺激術 (Non-invasive vagus nerve stimulator)	對同側迷走神經進行連續 3 次，每次持續 2 分鐘刺激，患者耐受性良好，除了最常見周邊口腔肌肉收縮 (perioral muscle contraction) 之外，無嚴重的副作用。	A	I
<b>過渡性預防治療</b>			
Steroid (1mg/kg/day po)	建議短期使用，注意可能增加股骨頭壞死的危險性。	B	II
枕下神經類固醇注射 (Suboccipital steroid injection)	常見的副作用為注射部位疼痛。	A	I
<b>維持性預防治療</b>			
Verapamil (120-720mg/day po)	需注意房室阻斷或心跳過慢等副作用。	A	I
Lithium (600-1200mg/day po)	臨床使用上治療濃度範圍狹窄 (0.6-1.2 毫莫耳 / 升)。副作用包括無力、噁心顫抖、視力模糊、白血球增加、神智不清、步態不穩、眼震、外椎體路徑症狀、癲癇等。	B	II
Melatonin (10mg/day po)	每晚使用。	B	III
Topiramate (25-200mg/day po)	副作用包括頭昏、疲倦、食慾不振、噁心、感覺異常、味覺異常、記憶力減退。較少見的有腎結石、急性近視、次發型狹角性青光眼。	C	II
Gabapentin (300-2700mg/day po)	副作用包括頭昏，嗜睡與周邊水腫。	C	IV
Valproic acid and derivatives (500-1500mg/day po)	副作用包括掉頭髮、肥胖、顫抖、噁心、嘔吐、嗜睡、肝功能異常。較少見的有胰臟炎與血小板缺乏。	C	IV
CGRP 單株抗體 (Galcanezumab 300mg/month sc)	每月皮下注射，連續兩個月，用於陣發性叢發性頭痛。	B	II
肉毒桿菌毒素 A (Onabotulinumtoxin A)	用於頑固型慢性叢發性頭痛，目前在注射劑量、注射部位、給藥頻率都沒有有一定的標準。	C	III
非侵入性迷走神經刺激術 (Non-invasive vagus nerve stimulation)	每天使用一輪共 3 次 2 分鐘的刺激 (每次相隔 5 分鐘)，一天兩輪，持續 4 週	B	II

Po=per os; sc=subcutaneous; in=intranasal

INR=international normalized ratio

## 附註

### 證據強度 (Strength of evidence)

- Grade A：已有兩個(含)以上設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現。
- Grade B：已有一個(含)以上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，病例數不足以支持統計測量之強度，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：單一的試驗或病例系列報告，尚無控制良好的隨機分派臨床試驗。

### 推薦等級 (Recommendation Group)

- Group I：研究證據良~優，臨床療效良~優、副作用低~中，優先推薦。
- Group II：研究證據可~良，臨床療效可~良、副作用低~中，值得推薦。
- Group III：無足夠證據，臨床療效則是基於專家共識及臨床經驗，在前述藥物無效或無法使用下可考慮使用。
- Group IV：臨床療效只有可~良，或副作用顯著，在前述藥物無效，或在特殊情形下才考慮使用。
- Group V：臨床療效與安慰劑相當，或研究結果不一致，沒有定論，不建議使用。