

藥物適當合理使用在偏頭痛治療的重要性

臺中市立老人復健綜合醫院

神經內科 陳君毅 醫師

偏頭痛治療常陷於兩個極端：一方面，急性止痛藥若使用太頻繁，可能造成藥物過度使用頭痛 (medication-overuse headache, MOH) ；依 ICHD-3，MOH 的診斷需同時考量每月頭痛日數、急性藥物使用天數與持續時間。[1] 另一方面，若病人沒有在適當時間使用有效藥物，或因療效不佳與副作用而停用治療，也可能讓頭痛反覆失控，逐漸增加失能。

因此，2024 年 Cephalalgia 的一篇綜論提出「medication underuse headache (MUH)」這個概念。需要特別強調的是，MUH 目前並不是 ICHD-3 中的正式診斷，而是一個臨床提醒：偏頭痛治療不只要避免「用太多」，也要避免「沒有用到對的藥、沒有在對的時間用藥、或沒有把預防治療用到足夠且可耐受的程度」。[2]

一、MUH 不是單純「藥吃太少」

所謂藥物使用不足，並不只是劑量太低而已。文獻中較常被討論的情況包括：急性藥物選擇不適合病人的疼痛強度與失能程度、藥物使用時機太晚、病人因療效不佳或副作用而停藥，以及符合預防治療條件卻沒有接受或無法持續使用預防藥物。[2] 也就是說，MUH 更接近「治療策略不夠到位」的概念，而非另一個新的頭痛診斷。

二、急性治療：用錯藥、太晚吃，或因副作用停藥

急性治療的目標，是在發作早期讓疼痛停止或明顯下降，並讓病人恢復功能。AMPP 研究使用 mTOQ-4 評估陣發性偏頭痛患者的急性治療效果，發現急性治療反應越差，隔年轉變為慢性偏頭痛的比例越高；由「極差、差、尚可、最佳」四組來看，進展為慢性偏頭痛的比例分別為 6.8%、4.4%、2.7% 與 1.9%。[3] 這個結果提醒臨床上若急性治療長期無效，應及早重新評估藥物選擇與整體治療策略。

CaMEO 研究則顯示偏頭痛患者即使正在使用或曾使用急性處方藥，仍可能有明顯失能；而曾停用急性處方藥者，則常是因療效不佳、擔心或無法忍受副作用而停止治療。[4,5] 這些

結果提醒我們，急性治療不足並非只是「沒有拿到藥」或「吃得太少」，更重要的是藥物是否能有效、及時且可耐受地控制發作；若此狀態持續，病人可能長期處於高失能狀態，並增加偏頭痛控制不佳的風險。[2,4,5]

給藥時機同樣重要。2024 年 IHS 急性治療建議指出，無預兆偏頭痛患者應在疼痛仍屬輕度時，盡可能於頭痛期早期使用急性治療；有預兆偏頭痛患者則建議在頭痛期開始時使用藥物。[6] TEMPO 研究中，偏頭痛發作 1 小時內使用 triptan 的病人，2 小時內疼痛緩解率優於超過 1 小時後才用藥者 (52.8% vs. 32.0%)。[7] Act when Mild 試驗也顯示，在疼痛尚輕且發作 1 小時內使用 almotriptan，相較於等到中重度疼痛後才治療，2 小時疼痛完全緩解率較高 (53% vs. 38%)。[8]

其可能原因是，偏頭痛發作時三叉神經血管系統被活化，若疼痛訊號持續傳入，周邊敏感化可能逐步進展為中樞敏感化；一旦出現痛覺過敏或異痛症 (allodynia)，急性治療反應往往變差。[9,10] 不過，對於頭痛頻繁的患者，早期治療仍需搭配清楚的用藥天數限制；依藥物類別不同，MOH 相關門檻多為每月 10 天以上或 15 天以上，且規律使用超過 3 個月。[1,6]

急性藥物策略有「階梯治療」與「分層治療」的概念。過去 DISC 研究比較三種策略，結果發現依失能程度一開始就選擇較合適藥物的分層治療，在 2 小時頭痛緩解率上優於兩種階梯治療。[11] 因此，對失能明顯、發作較重或對原治療反應不佳的病人，及早採取分層治療與個別化升階，通常比反覆等待低階藥物失敗更能避免治療延誤。MUH 綜論作者也提醒，治療策略不宜過度僵化，仍需依病人發作嚴重度、共病、禁忌症、過去藥物反應、藥物可近性與病人偏好進行調整。[2,6,11]

策略	作法	優點	限制
分層治療 Stratified care	依 MIDAS 或發作嚴重度，一開始即選擇較合適藥物。	DISC 研究中 2 小時緩解率較佳。	藥費可能較高；需評估禁忌症。
發作內升階 Step care within attacks	同一次發作先用第一線藥物，2 小時無效再升階。	較節省，且保留升階機會。	可能延誤有效止痛。
發作間升階 Step care across attacks	前幾次發作先用低階藥物，若多次無效，之後再升階。	藥費較低，流程清楚。	若初始治療無效，病人可能反覆失能。

三、預防治療：不是只有「有沒有開」，也包括能不能持續用

預防性治療的目的不是立刻止痛，而是降低每月偏頭痛天數、疼痛強度、發作時間與整體失能。文獻整理指出，即使符合預防治療條件，仍有不少患者沒有接受預防治療；而傳統口服預防藥也常因療效不足、副作用、病人對藥物期待落差，或未理解需要等待數週至數月才會逐漸見效，而出現遵從性不佳或停藥。[2,12,13]

因此，預防治療不足並不是單純「劑量不足」。臨床上更常見的問題，是符合條件的患者未被啟動預防治療、療程太短、尚未達有效且可耐受的治療策略就停止，或病人未充分理解預防藥需要時間才會逐漸發揮效果。IHS 2024 預防治療建議指出，有效的口服預防藥通常應持續至少 6 個月，非口服預防治療則通常至少 12 個月，再考慮是否停藥；慢性偏頭痛患者可能需要更長療程。[12] 因此，衛教、定期追蹤與副作用處理，都是避免預防治療不足的重要環節。

四、為什麼治療不足可能讓偏頭痛持續惡化？

若前述急性與預防治療長期不到位，偏頭痛可能反覆刺激疼痛路徑，使神經系統處在較易被活化的狀態。其可能涉及兩個方向：第一，是由周邊往中樞的三叉神經血管路徑反覆被活化；第二，是腦幹下行疼痛調節系統無法充分抑制疼痛訊號。[2,14]

在上行路徑中，三叉神經周邊 C fiber 與 A δ fiber 被活化後，會釋放 CGRP、VIP、substance P、nitric oxide 等神經傳導物質與神經胜肽，訊號經三叉神經節傳至三叉神經尾核，再往視丘及皮質區域傳遞。[14] 若發作時疼痛未被有效中斷，神經性發炎與疼痛傳入可能反覆累積，形成周邊敏感化與中樞敏感化；臨床上可表現為異痛症、疼痛範圍擴大，或急性治療反應下降。[9,10]

下行疼痛調節網絡則包括導水管周圍灰質 (periaqueductal gray, PAG)、吻側延髓腹內側區 (rostral ventromedial medulla, RVM) 等腦幹區域，並與 serotonin、norepinephrine 等神經傳導系統有關。[2] 目前 MOH 與此網絡失調的研究較多；至於 MUH 是否直接造成同樣改變，證據仍較有限。因此，本文較適合寫成「可能參與偏頭痛惡化的路徑」，而非斷言 MUH 已有明確單一路徑。

五、新藥時代如何理解 MUH？

近年 CGRP 單株抗體、gepants、ditans 等藥物讓偏頭痛治療選項明顯增加。AHS 2024 立場聲明已將 CGRP 標靶治療列為偏頭痛預防的一線選項之一，不再要求一定要先失敗多種傳統預防藥物。[15] IHS 急性治療建議也指出，對 triptan 效果不佳、不耐受或有禁忌症的病人，gepants 或 lasmiditan 可作為急性治療選項。[6]

在新藥時代談 MUH，核心是提醒醫師與病人一起確認：急性藥物是否有效、是否及時、是否有過度使用風險；預防藥物是否符合病人需求、是否足夠持續、是否因副作用或期待落差而被太早放棄。若能及早辨識這些問題，才有機會避免病人一邊擔心 MOH，一邊又因治療不足而持續失能。

結語

MUH 不是一個正式的新診斷，而是一個值得臨床重視的治療概念。偏頭痛治療的關鍵，是在「避免過度使用」與「避免治療不足」之間取得平衡：急性藥物要在合適時機使用有效選項，預防治療則要依病人失能程度及早討論，並透過衛教與追蹤提升持續性。過猶不及，不及也可能造成問題；最終目標仍是降低偏頭痛日數與失能，讓病人真正回到較穩定的生活。

參考文獻

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
2. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A. Medication “underuse” headache. *Cephalalgia*. 2024;44(4):1-19. doi:10.1177/03331024241245658.
3. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688-695. doi:10.1212/WNL.0000000000001256.
4. Hutchinson S, Lipton RB, Ailani J, et al. Characterization of acute prescription migraine medication use: results from the CaMEO study. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(4):709-718. doi:10.1016/j.mayocp.2019.11.025.

5. Lipton RB, Hutchinson S, Ailani J, et al. Discontinuation of acute prescription medication for migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2019;59(10):1762-1772. doi:10.1111/head.13642.
6. Puledda F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(8):03331024241252666. doi:10.1177/03331024241252666.
7. Lantéri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia*. 2012;32(3):226-235. doi:10.1177/0333102411433042.
8. Goadsby PJ, Zanchin G, Géraud G, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine: Act when Mild (AwM). *Cephalalgia*. 2008;28(4):383-391. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01546.x.
9. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, et al. Central sensitization in migraine: a narrative review. *J Pain Res*. 2022;15:2673-2682. doi:10.2147/JPR.S329280.
10. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*. 2010;68(1):81-91. doi:10.1002/ana.21994.
11. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study. *JAMA*. 2000;284(20):2599-2605. doi:10.1001/jama.284.20.2599.
12. Puledda F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society global practice recommendations for preventive pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9):03331024241269735. doi:10.1177/03331024241269735.
13. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488. doi:10.1177/0333102414547138.
14. Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system: 40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795-804. doi:10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
15. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024;64(4):333-341. doi:10.1111/head.14692.