

偏頭痛的預防與治療

文/周淑華 藥師

一、前言

偏頭痛是一種慢性神經血管性疾病，會有持續復發的頭痛及伴隨一些如噁心、嘔吐或畏光、對味道、聲音敏感等症狀。發作時可持續4到72小時。在西方國家約有11%成年族群飽受偏頭痛的折騰。偏頭痛患者以年輕女性居多，大約多出男性三倍的機率。另外，每年的醫藥費用不但產生龐大的負擔，在病患工作上也會造成不便。

二、病理生理學

有前兆的偏頭痛，第一個表徵是瀰漫性神經元活性受到抑制，且伴隨大部分大腦血流量減少。此灌流不足的現象會逐漸擴散至腦部其他鄰近區域之皮質表面，且會持續整個前兆期，然後進入頭痛期，直倒灌流過度的情形出現才停止。沒有前兆之偏頭痛的病人並沒有灌流不足的現象。然而，這兩種形式的偏頭痛皆有可能因為大腦內外動脈擴張，產生神經活性分子如substance P的釋放所造成的。根據三叉神經支配顱內循環所顯示的資料，及偏頭痛前兆期血流量不足的現象，偏頭痛重新被評估是一種神經血管性頭痛，它發生的可能原因是腦幹或調節腦血管訊息輸入的神經核功能異常造成的血管擴張而發生的疼痛及進一步的神經活化作用。

三、診斷

在偏頭痛的診斷標準方面，是依據國際頭痛協會(International Headache Society, HIS)對於偏頭痛所定的準則。大致上，可分為無前兆偏頭痛及有前兆偏頭痛兩大類(table 1)。無前兆偏頭痛，其發作的特徵包括單側的疼痛，搏動性的疼痛，中度而鈍至尖銳且重度的疼痛，一般性的活動也會使疼痛加劇，發作時可能持續4~72小時，也會伴有噁心、嘔吐的現象發生。另外，有前兆偏頭痛，這類病患約占所有偏頭痛患者10%，每個月至少會有兩次發作，前兆症狀持續不超過一小時，也就是說頭痛在前兆發生後60分鐘內發作，而前兆症狀的產生有可能是單一症狀或是兩個接連而來的。症狀包括畏光、畏聲、幻視等等。

四、藥物治療

了解造成偏頭痛的原因是很重要的。偏頭痛較不容易完全根治，但是可以得到很好的控制，目前臨床上，可就其刺激發作的因素，從而避免之，以減少偏頭痛的發作。由於食物也可能是造成偏頭痛的誘因，例如乳酪、巧克力、咖啡、酒精性飲料等(table2)，因這類食物會使血管擴張，血液瞬間匯集到腦部而引發偏頭痛，所以應該盡量少吃或忌食這些食物。另外，給予症狀治療，在急性發作時，使用藥物治療讓症狀得以緩解。在發作頻繁的時候，例如一個月發作超過2次以上、發作時間超過四天以上等，就得給予預防性的治療。

一般上藥物治療可分為預防性藥物與急性發作治療性藥物。使用預防性藥物可降低偏頭痛的發作頻率、嚴重性與發作時間外，也可讓病人急性發作時對治療藥物藥效反應較好。

預防性藥物包括 β -阻斷劑(Beta-blockers)、鈣離子阻斷劑(Calcium-channel blockers)、抗癲癇藥物、(Antiepileptic drugs)、抗憂鬱劑(Antidepressants)。(table 3)

* β -阻斷劑(Beta-blockers)

β -阻斷劑廣泛地使用在偏頭痛的預防，其可減少發作頻率、次數及持續時間，然而它的作用機轉仍不是很清楚。在一些臨床試驗中，propranolol、nadolol、atenolol、metoprolol和timolol是用於預防偏頭痛有效的藥物。臨床試驗顯示，propranolol對於偏頭痛的有效作用劑量是80至240mg/day，timolol 則是20至30mg/day。 β -阻斷劑常見的副作用有疲倦、昏昏沉沉、胃腸到不適感、抑鬱(情緒改變)、姿態性低血壓、心跳徐緩等，所以對於病患的血壓及脈搏也應監測。另外， β -阻斷劑禁用於氣喘、慢性阻塞性肺部疾病、心衰竭、胰島素依賴型糖尿病及憂鬱症的病患。

* 鈣離子阻斷劑(Calcium-channel blockers)

臨床醫師對於偏頭痛的預防會開立的鈣離子阻斷劑有verapamil、nifedipine、diltiazem、nimodipine。臨床上，很少大型研究顯示鈣離子阻斷劑對於偏頭痛的預防有效。在美國，verapamil較被廣泛使用。目前在很多國家以flunarizine 10mg/d 對於預防偏頭痛有很好的療效，其常見副作用包括嗜睡、體重增加、腹部疼痛等。

* 抗癲癇藥物(Antiepileptic drugs)

一般常見藥物包括valproate or divalproex、topiramate、gabap-entin。Divalproex sodium 及sodium valproate證據顯示有預防

偏頭痛的頭疼。Divalproex sodium的起始劑量是250mg，bid，可增加至1000mg/day，常見副作用有嗜睡、掉髮、認知上的改變、噁心、嘔吐等。Gabapentin，使用劑量是1800至2400mg/day，在降低偏頭痛發生頻率的對照試驗中，優於對照組。Topiramate，初始劑量是15至25mg/day，睡前服用，每星期增加劑量到100至200mg/day，分次給予。常見副作用有嗜睡、疲倦、胃腸不適、體重下降等。另外，須提醒病患多喝水以預防腎結石。

* 抗憂鬱劑(Antidepressants)

抗憂鬱劑中，以三環抗憂鬱劑(Tricyclic antidepressants, TCAs)用於預防偏頭痛最有效。Amitriptyline是TCA中唯一臨床試驗證實對偏頭痛的預防有效。常見副作用有嗜睡、體重增加、抗膽鹼症狀等。

急性發作治療性藥物又可分為非特異性治療藥物與特異性治療藥物。所謂非特異性抗偏頭痛藥物，是藉由止痛作用來改善偏頭痛的症狀，屬於治標性藥物，包括非類固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)、鴉片類(Opiates)。NSAIDs中，aspirin、diclofenac、ibuprofen、naproxen sodium、piroxicam及 tolfenamic acid對於急性發作偏頭痛有效。Metoclopramide經常與這些止痛抗發炎藥物並用，增加胃腸蠕動、幫助其吸收且減少偏頭痛誘導的噁心。雖然鴉片類藥物經常被使用且效果也很好，但仍需注意劑量過量時及會有依賴性產生的問題。特異性抗偏頭痛藥物則能直接阻斷偏頭痛的發作，而不只是單純的止痛作用，這類藥物有麥角胺類(Ergotamine相關化合物)、血清素作用劑(Serotonin 1B/1D agonists)。

* 麥角胺類(Ergotamine相關化合物)

麥角生物鹼(Ergot alkaloids)會與腎上腺素(Adrenergic)、多巴命(Dopamine)及血清素(Serotonin)接受體產生作用，其血管收縮作用對於60%的病患有效。麥角生物鹼於胃腸道之吸收較差，但咖啡因(Caffeine)可幫助其被吸收，例如Cafergoth中央A含有ergotamine 1mg, caffeine 100mg，在偏頭痛發作時開始服用1-2顆，半小時後若症狀未解除，再服用一次，建議一週服用最多不超過10顆。最常見於治療偏頭痛有Ergotamine、Ergonovine、Methysergide、Dihydroergotamine等。副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉。另外，這類藥物有血管收縮作用，所以有周邊血管疾病、心血管疾病、高血壓及孕婦都不適合使用。

* 血清素作用劑(Serotonin 1B/1D agonists)

由於偏頭痛發作時，發現5HT₁接受器作用劑會降低顱內血管的神經性發炎而有效抑制偏頭痛。目前這類藥物有Almotriptan、Frovatriptan、Naratriptan、Rizatriptan、Sumatriptan及Zolmitriptan(table 5)。常見副作用有噁心、嘔吐、短暫增加血壓、影響肝功能等，和麥角生物鹼(Ergot alkaloids)一樣，對於有心血管疾病、高血壓及孕婦都不適合使用。另外，不能和單胺氧化酶抑制劑(Monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)並用，否則會產生Serotonin syndrome，造成危險。

五、 結論

偏頭痛是一種不容易完全根治，但可得到很好控制的疾病。首先，教導病患發覺自己偏頭痛的誘發因子，從而避免之，以減少發作。例如食物（乳酪、咖啡、酒精性飲料等）引起的偏頭痛，應盡量少吃這類食物。另外，根據國際頭痛協會(International Headache Society, HIS)對於偏頭痛所定的準則，我們可以選擇一個適當抗偏頭痛藥物，不管是預防性或治療性藥物，給與症狀治療以緩解病患的不適感，讓病患的生活品質有所改善。

六、 參考資料

1. Vincenza Snow, et al: Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Annals of internal medicine 2002;137(10):840-46.
2. Marcelo E. Bigal, et al: The medical management of migraine. American journal of therapeutics 2004;11(2):130-40.

Table 1. International Headache Society (IHS) Criteria for Migraine

無前兆的偏頭痛

- ◆ 至少有五次以上頭痛發作
- ◆ 頭痛過程持續 4-72小時[沒治療或治療沒成功]
- ◆ 至少有以下四項中的兩項
 1. 單側的頭痛
 2. 搏動性的頭痛
 3. 頭痛中度到嚴重[會影響工作生活]
 4. 走路或爬樓梯的類似活動會更痛
- ◆ 至少有以下兩項中的一項
 1. 噁心或噁心伴嘔吐

- 2. 畏光和畏聲
- ◆ 至少有以下三項中的一項
 1. 病史，理學檢查，和神經檢查沒有查到其它會引起頭痛的原因
 2. 病史，理學檢查，和神經檢查有懷疑其他引起頭痛的原因，進一步實驗檢查並無發現
 3. 是有其它會引起頭痛的原因，但頭痛不是第一次發作，且頭痛和前者沒有時間的相關

有前兆的偏頭痛

- ◆ 至少有兩次以上頭痛發作
- ◆ 至少有以下四項中的三項
 1. 一次或多次顯示大腦皮層或腦幹機能失調的前兆[如視覺閃光]，且可恢復。
 2. 至少有一次前兆持續4分鐘以上，或者兩種以上前兆接續發生。
 3. 沒有一次前兆超過60分鐘。
 4. 頭痛與前兆發生的間隔小於60分鐘。
- ◆ 至少有以下三項中的一項
 1. 病史，理學檢查，和神經檢查沒有查到其它會引起頭痛的原因。
 2. 病史，理學檢查，和神經檢查有懷疑其他引起頭痛的原因，進一步實驗檢查並無發現。
 3. 有其它會引起頭痛的原因，但頭痛不是第一次發作，且頭痛和前者沒有時間的相關。

Table 2

- Food triggers
 - Alcohol
 - Caffeine
 - Chocolate
 - Monosodium glutamate
 - Tyramine-containing foods
 - Nitrate-containing foods
- Behavioral-physiologic triggers
 - Too much or too little sleep
 - Skipped meals
 - Stress or post-stress
 - Menstruation
 - Fatigue
 - Physical activity
- Environmental triggers
 - Loud noises
 - Weather changes
 - Perfumes or fumes
 - High altitude
 - Exposure to glare or flickering lights

Table 3

Generic treatment	Doses
Alpha₂-agonists	
Clonidine tablets	0.05–0.3 mg/day
Guanfacine tablets	1 mg
Anticonvulsants	
Divalproex sodium tablets ¹	500–1500 mg/day
Gabapentin tablets ¹	300–3000 mg
Levetiracetam tablets	1500–4500 mg
Topiramate tablets ¹	50–400 mg
Zonisamide capsules	100–400 mg
Antidepressants	
MAOIs	
Phenelzine tablets	30–90 mg/day
TCA	
Amitriptyline tablets ¹	30–150 mg
Nortriptyline tablets	30–100 mg
SSRIs	
Fluoxetine tablets	10–40 mg
Sertraline tablets	25–100 mg
Paroxetine tablets	10–30 mg
Venlafaxine tablets	37.5–225 mg
Mirtazapine tablets	15–45 mg
Beta-blockers	
Atenolol tablets ¹	25–100 mg
Metoprolol tablets	50–200 mg
Nadolol tablets	20–200 mg
Propranolol tablets ¹	30–240 mg
Timolol tablets ¹	10–30 mg
Calcium channel antagonists	
Verapamil tablets ¹	120–720 mg
Nimodipine tablets	40 mg tid
Diltiazem tablets	30–60 mg tid
Nisoldipine tablets	10–40 mg qd
Amlodipine tablets	2.5–10 mg qd
NSAIDs for prevention	
Naproxen sodium tablets ¹	500–1100 mg/day
Ketoprofen tablets	150 mg/day
Mefenamic acid tablets	1500 mg/day
Flurbiprofen tablets	200 mg/day
Serotonergic agents	
Methysergide tablets ¹	2–12 mg
Cyproheptadine tablets	2–16 mg
Pizotifen tablets ¹	1.5–3 mg
Miscellaneous	
Montelukast sodium tablets	5–20 mg
Lisinopril tablets	10–40 mg
Botulinum toxin A injection	25–100 units (IM)
Feverfew tablets	50–82 mg/day
Magnesium gluconate tablets	400–600 mg/day
Riboflavin tablets	400 mg/day
Petasites ¹	75 mg bid

Table 4

Generic treatment	Doses
Analgesics (monotherapy)	
Aspirin tablets	325–650 mg
Acetaminophen tablets	325–1000 mg
Combination Analgesics	
Aspirin plus acetaminophen plus caffeine tablets	250 mg plus 250 mg plus 65 mg
Isometheptene mucate plus acetaminophen plus dichloralphenazone tablets	65 mg plus 325 mg plus 100 mg
Butalbital plus aspirin plus caffeine tablets	50 mg plus 325 mg plus 40 mg
Butalbital plus acetaminophen plus caffeine tablets	50 mg plus 325 mg plus 40 mg
Ergotamine Alkaloids	
Ergotamine tartrate plus caffeine tablet	1 mg plus 100 mg
Ergotamine tartrate plus caffeine suppository	2 mg plus 100 mg
DHE nasal spray	0.5 mg/nostril (repeat in 15 min 1 x for 2 mg total dose)
DHE IM or SC	1 mg
NSAIDs	
Diclofenac K tablets	50–100 mg
Flurbiprophen tablets	100–300 mg
Ibuprophen tablets	200–1200 mg
Naproxen tablets	250–500 mg
Naproxen sodium tablets	550–1100 mg
Piroxicam tablets	40 mg
Tolfenamic acid tablets	200–400 mg
Diclofenac sodium IM	50 mg
Opiate Analgesics	
Butorphanol nasal spray	1–2 mg
Triptans	
Almotriptan tablets	12.5 mg tablets
Naratriptan tablets	1 mg or 2.5 mg
Rizatriptan tablets	5 mg or 10 mg
Rizatriptan orally disintegrating tablets	5 mg or 10 mg
Sumatriptan tablets	25 mg, 50 mg or 100 mg
Sumatriptan nasal spray	5 mg or 20 mg
Sumatriptan sc self injection	6 mg
Zolmitriptan tablets	2.5 mg or 5 mg
Zolmitriptan orally disintegrating tablets	2.5 mg or 5 mg
Eletriptan tablets	40 mg
Frovatriptan tablets	2.5 mg

DHE, dihydroergotamine.

Table 5

Generic	Formulations	Doses (mg)	Maximum daily dose (mg)
Sumatriptan	Oral tablet	25, 50, 100	200
	Nasal spray	5, 20	40
	Subcutaneous injection	6	12
Zolmitriptan	Oral tablet	2.5, 5	10
	Orally disintegrating tablet	2.5, 5	10
Rizatriptan	Oral tablet	5, 10	30
	Orally disintegrating tablet	5, 10	30
Naratriptan	Tablet	1, 2.5	5
Almotriptan	Tablet	12.5	25
Frovatriptan	Tablet	2.5	7.5
Eletriptan	Tablet	40	80