

偏头痛急性治疗药物新进展及优化策略

胥小诺,董 亮,周冀英

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

【摘要】偏头痛患者的急性治疗旨在快速缓解头痛和伴随症状,是偏头痛防治主要的手段之一。近年来偏头痛急性治疗药物取得了一些新进展,目的是提高治疗的有效性和安全性。过度使用急性治疗药物和急性治疗效果不佳是偏头痛慢性化的重要危险因素。不同的急性治疗药物对偏头痛慢性化的影响可能不同。偏头痛的急性治疗仍有很大的优化空间,临床医生应根据患者自身情况制定个体化治疗方案,提高急性治疗效果,预防偏头痛慢性化。本文对偏头痛急性治疗的现状、策略以及急性治疗与偏头痛慢性化之间的关系进行综述。

【关键词】偏头痛;偏头痛急性治疗;治疗策略;偏头痛慢性化

【中图分类号】R741.05

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-30

Medications for the acute treatment of migraine: new advances and optimization strategies

Xu Xiaonuo, Dong Liang, Zhou Jiying

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The acute treatment of migraine aims to provide rapid relief of headache and accompanying symptoms and is one of the main methods for the prevention and treatment of migraine. In recent years, new advances have been made in medications for the acute treatment of migraine, with the aim to improve the efficacy and safety of treatment. Excessive use of acute treatment medications and ineffective acute treatment are important risk factors for the chronicity of migraine. Different acute treatment medications may have different effects on the chronicity of migraine. There is still much room for the optimization of migraine acute treatment, and clinicians should develop individualized treatment regimens based on the specific conditions of the patient, so as to improve the efficacy of acute treatment and prevent the chronicity of migraine. This article reviews the current situation and strategies of acute treatment of migraine and the relationship between acute treatment and chronic migraine.

【Key words】migraine; acute treatment of migraine; treatment strategies; chronicity of migraine

偏头痛是一种致残率很高的神经系统疾病,患者表现为反复发作性单侧为主的中重度搏动性头痛,常同时伴恶心、呕吐、畏光和畏声等症状,部分患者在发病时可出现先兆症状^[1]。作为全球第二大致残性疾病,偏头痛影响着全球十亿人,在全世界范围内其年患病率约为 15%,其中东南亚地区最高(25%~35%),中国最低(9%)^[2]。偏头痛的发病机制

目前尚无定论,研究表明,包括降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在内的许多神经肽参与了偏头痛的病理生理机制,近年来以 5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)受体、CGRP 及其受体为靶点的特异性治疗药物给偏头痛的治疗带来新的曙光。根据《国际头痛疾病分类》第三版(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3),偏头痛可按每月头痛天数分为发作性偏头痛(episodic migraine, EM)(头痛天数<15 d/月)和慢性偏头痛(chronic migraine, CM)(头痛天数≥15 d/月,持续时间>3 个月;持续 3 个月以上每月头痛天数≥8 d 符合有或无先兆偏头痛的标准,或发作时可使用偏头痛特异性药物治疗)^[1]。其中慢性偏头痛的患病率为 1%~3%^[3],而 2.5%~3% 的发作性偏头痛患者会在次年发展为慢性偏头痛^[4],这一过程被称为

作者简介:胥小诺,Email:xxn_hand@163.com,

研究方向:头痛、眩晕机制及诊疗。

通信作者:周冀英,Email:zheadache@163.com。

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”专项资助项目(编号:2023YFC250703)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1046.018

(2024-05-20)

偏头痛慢性化。偏头痛慢性化的风险因素很多,一些研究结果显示偏头痛急性治疗和偏头痛慢性化关系十分密切^[5]。本综述旨在描述偏头痛急性治疗的现状、策略以及急性治疗与偏头痛慢性化之间的关系,希望能对临床医生在制定偏头痛患者急性治疗方案时有所帮助。

1 偏头痛急性治疗的评估与现状

1.1 急性期治疗的评估方法

国际头痛协会(International Headache Society, IHS)要求随机对照试验中评估急性治疗效果的主要终点包括:①2 h 内疼痛消失;②2 h 内最令人烦恼的偏头痛相关症状(包括恶心、呕吐、畏光和畏声)消失^[6]。欧洲头痛联盟(European Headache Federation, EHF)要求偏头痛发作治疗有效需满足在服药后 2 h 内达到并维持至少 24 h 的良好状态,如下:①头痛从重度或中度改善为轻度或不痛;②偏头痛相关的非疼痛症状消失或减少;③无明显的药物相关不良反应^[7]。当患者连续 3 次急性发作均对一种药物效果不佳时,则认为此药物无效,在下次发作的治疗中建议换药^[8-9]。

当然,随机对照试验的终点可能并不适合评估临床患者的实际疗效,一些调查问卷可能会有所帮助,如视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)、偏头痛失能程度问卷(migraine disability assessment, MIDAS)或头痛影响测试量表(headache impact test, HIT-6)等评估偏头痛发作程度,以及偏头痛治疗优化问卷(migraine-treatment optimization questionnaire, M-TOQ)^[10]。

1.2 偏头痛急性期治疗现状

美国偏头痛流行与预防研究(American migraine prevalence and prevention study, AMPP)的数据显示,在 10 214 例偏头痛患者中,有 9 241 例 EM 患者和 503 例 CM 患者接受了急性治疗,其中 68% 的患者使用含有 1 种以上物质的非处方药。只有 19.2% 的 EM 患者使用了特异性治疗药物(18.7% 为曲普坦类药物;0.5% 为麦角胺化合物),22% 的 CM 患者使用了特异性治疗药物(21.87% 为曲普坦类药物;0.5% 为麦角胺化合物),34.3% 的 CM 患者使用了阿片类药物和巴比妥类药物^[11]。

那么目前的急性治疗是否能满足偏头痛患者的需求?同样来自 AMPP 研究的数据显示,在 8 612 例偏头痛患者中,只有 35.1% 的 CM 患者和 44.6% 的 EM 患者表示,半数以上的发作在使用常用偏头痛药物 2 h 后疼痛消失^[12]。在一些亚洲国家,这些数字可能更低,日本 1 项偏头痛流行病学、治疗和护理观察调查(observational survey of the epidemiology, treatment, and care of migraine study in Japan, OVERCOME)的结果显示,17 071 例偏头痛患者中有 14 869 例(87.1%)目前正

在接受急性治疗,只有 2 533 例(5.3%)使用曲普坦类药物,466 例(2.7%)使用麦角胺,更多患者选择非特异性药物进行急性治疗。其中,7 170 例受访者(42.0%)称其目前的急性治疗效果不佳,12 649 例受访者(74.1%)被认为有潜在的急性治疗需求未得到满足^[13]。

这些结果表明,偏头痛患者急性发作时可能更倾向于选择易获得的非处方药物,但往往治疗效果欠佳,大部分患者仍存在很大疾病负担,说明偏头痛的急性治疗还有很大的优化空间。

2 偏头痛的急性药物治疗选择

当偏头痛发作时,所有患者都应接受治疗,以药物治疗为主,包括非特异性药物及特异性药物。

2.1 非特异性药物治疗

非特异性药物主要包括非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)和对乙酰氨基酚。目前推荐用于偏头痛急性治疗的 NSAIDs 包括阿司匹林、双氯芬酸、布洛芬和萘普生,根据 2015 年美国头痛协会(American Headache Society, AHS)的证据评估,这些药物在偏头痛的急性治疗方面均具有 A 级证据^[14]。扑热息痛推荐用于轻中度发作的偏头痛患者^[15],其安全性及耐受性较好,是孕妇及哺乳期妇女的一线治疗药物^[16]。阿片类药物和巴比妥类药物的疗效有限,而且都有相当大的不良反应和依赖性风险^[17],目前已不建议使用。如果发作时伴有严重的恶心和呕吐,建议使用促胃动力药及止吐药,如多潘立酮和甲氧氯普胺。

2.2 特异性治疗药物

偏头痛的特异性治疗药物指作用于偏头痛病理生理机制靶点的药物,主要包括曲普坦类、麦角胺类药物,以及地坦类和吉泮类这 2 种新型治疗药物。

2.2.1 曲普坦类 5-HT 受体是治疗偏头痛的重要靶点之一^[18]。曲普坦类药物可选择性地作用于 5-HT_{1B/1D(1F)}受体以抑制包括 CGRP 在内的一些神经递质的释放,从而减少神经源性炎症的发生。5-HT_{1B}受体与曲普坦类药物结合后,可引起外周血管收缩,从而缓解偏头痛症状,但也可增加心脑血管疾病风险,因此缺血性脑血管病和缺血性外周血管病等病史以及不易控制的高血压患者禁用^[19-20]。

目前,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市了 7 种不同的曲普坦类药物,包括舒马曲坦、佐米曲普坦、利扎曲普坦、那拉曲普坦、阿莫曲普坦、佛罗伐曲普坦和依利曲普坦,给药方式包括口服、鼻喷和注射,目前国内上市的口服剂型有舒马曲坦、利扎曲普坦和佐米曲普坦,鼻喷剂型有佐米曲普坦^[15]。

曲普坦的常见不良反应包括一过性麻痹、潮红、心悸,通

常比较轻微,颈部僵硬和胸闷很少发生^[18,21]。从理论上讲,曲普坦类药物可导致心脑血管疾病的发生,但几乎没有证据证明心血管不良事件的风险增加^[22-25]。

值得注意的是,对于有先兆的偏头痛患者,可能不建议在先兆出现时使用曲普坦^[26-27]。

2.2.2 麦角及其衍生物 麦角胺类药物是最早用于偏头痛急性期治疗的药物,其主要机制是激活 5-HT_{1B/1D} 受体,从而降低三叉神经元的活化^[19,28]。但因为药物的效果较差,而且有潜在毒性,现在已经很少使用了^[9,29]。

2.2.3 地坦类(ditans) 药物 地坦类药物选择性地作用于 5-HT_{1F} 受体,不伴有外周血管收缩效应^[19-20]。然而,由于 5-HT_{1F} 受体广泛存在于中枢神经系统中,其治疗效果可能会与中枢神经系统抑制症状(如嗜睡)同时出现^[30]。拉米地坦是目前唯一获得 FDA 批准上市的地坦类药物。地坦类药物对有曲普坦禁忌证的患者非常友好,事后分析研究结果表明,有曲普坦类药物禁忌证的患者对拉米地坦的头痛消失比率明显高于安慰剂,而拉米地坦的疗效在有曲普坦药物禁忌证和无禁忌证的患者中没有差异^[30]。不过,拉米地坦对神经系统的副作用会导致暂时性驾驶障碍,因此建议在服药后至少 8 h 内不要操作车辆或其他机械^[8]。

2.2.4 吉泮类(gepants) 药物 吉泮类药物是一类口服小分子 CGRP 受体拮抗剂,同样不伴有明显的外周血管收缩效应^[19-20]。目前 FDA 批准用于成人偏头痛急性期治疗的吉泮类药物包括乌布吉泮(ubrogepant)和瑞美吉泮(rimegepant)。3 期临床试验的结果表明,这 2 种治疗偏头痛的药物在疼痛和偏头痛伴随症状消失/缓解等疗效终点具有明显效果,并且具有良好的安全性和耐受性^[31-34]。

同样,对于之前服用曲普坦疗效不佳的患者,ubrogepant 和 rimegepant 都比安慰剂有明显优势^[35-36]。Remigepant 最常见的不良反应包括恶心和尿路感染^[31],恶心、嗜睡和口干是 ubrogepant 最常见的症状^[32]。

2.3 联合治疗

含有咖啡因的复合产品,如对乙酰氨基酚/阿司匹林/咖啡因,根据 2015 年 AHS 证据评估,具有 A 级证据^[14]。在临床对照研究中,它在 2 h 疼痛缓解的疗效终点方面显示出明显优势,但长期频繁应用需警惕药物依赖及药物过度使用性头痛^[9]。

目前,关于曲普坦类药物和非甾体类治疗药物联合使用的唯一临床数据是舒马曲坦(口服)和萘普生(口服)的联合使用,目前已有综述总结了其在偏头痛患者急性期治疗中的疗效^[37-38]。RCT 研究表明,舒马曲坦-萘普生治疗组的 24 h 持续无痛比率明显优于舒马曲坦或萘普生单药治疗组,而且与舒马曲坦组相比,不良反应发生率没有明显增加^[39]。此外,舒马曲坦-萘普生对之前服用过曲普坦疗效不佳的患者

也有良好疗效^[40]。

3 急性治疗与偏头痛慢性化

一些 meta 分析及系统综述结果显示,急性治疗和偏头痛慢性化有着密切联系^[41-42],包括急性药物过度使用(acute medication overuse, AMO)和急性治疗优化不足。

3.1 急性药物过度使用与偏头痛慢性化

ICHD-3 对于 AMO 的定义为每月使用急性药物超过 10 d 或 15 d,具体取决于药物类别。

1 项对 532 例 EM 患者进行的为期 1 年的随访研究发现,在成功随访的 450 例 EM 患者中,有 44 例(10%)过度使用止痛药物(每月服用任何急性头痛药物超过 10 d)。1 年后,64 例患者(14%)发展为慢性头痛,其中“中度”“重度”头痛频率(中度:头痛 5~9 d/月;重度:头痛 10~14 d/月)和急性药物过度使用是主要风险因素^[43]。美国偏头痛症状与治疗(Migraine in America Symptoms and Treatment, MAST)研究显示,有 15.4% 的偏头痛受试者符合 AMO 标准,AMO 组受访者报告的每月头痛天数明显多于未过度用药者,且更有可能使用曲普坦、阿片类和巴比妥类药物,但使用 NSAIDs 的可能性较低,这些患者的症状严重程度评分、疼痛强度和皮肤异常性疼痛(allodynia)发生率也明显更高^[44]。

3.2 急性治疗效果与偏头痛慢性化

除 AMO 外,也有研究证实急性期治疗效果与偏头痛慢性化之间存在联系。AMPP 的数据显示,在 5 681 例偏头痛患者中,有 174 例(3.1%)在 1 年后发展为新发的慢性偏头痛^[45]。作者根据基线时接受的急性治疗效果将患者分为 4 类:治疗效果极差、治疗效果差、治疗效果中等和治疗效果最好。在这 4 组中,1 年后从 EM 发展为 CM 的比例分别为 6.8%、4.4%、2.7% 和 1.9%。与疗效最佳组相比,疗效极差组新发 CM 的风险增加了 2 倍多($OR=2.55$, $95\%CI=1.42\sim4.61$)。这意味着急性期疗效不足与 1 年内发展为 CM 的风险增加有关。作者认为主要原因是急性发作的治疗不足会导致持续性疼痛和更频繁的发作,而且在发作期间参与疼痛处理的神经元网络的长期激活可能会通过神经可塑性机制降低后续发作的阈值,这反过来又会增加进展为 CM 的风险^[45]。

3.3 不同的急性治疗药物与偏头痛的慢性化

横断面研究发现,CM 比 EM 患者更经常使用阿片类药物($OR=2.12$, $95\%CI=1.69\sim2.65$)和含巴比妥的化合物($OR=2.46$, $95\%CI=1.88\sim3.22$),曲普坦类药物($OR=1.22$, $95\%CI=0.98\sim1.51$)的使用没有明显增加,CM 比 EM 更少使用 NSAIDs 和非处方药的组合^[11]。EM 和 CM 患者在使用急性治疗药物方面的差异可能表明特定类别的药物与 CM 的发展存在关联,但并不表明两者之间存在因果关系。

AMPP 的结果显示,在 8 219 例 EM 患者中,有 209 例 (2.5%) 在 1 年后发展为转化型偏头痛(transformed migraine, TM),每月头痛 15 d 或以上^[46]。在对性别、头痛频率、严重程度和预防性用药进行调整后,以对乙酰氨基酚使用者为参照组,使用巴比妥类药物 ($OR=2.06, 95\%CI=1.3\sim3.1$) 或阿片类药物 ($OR=1.98, 95\%CI=1.4\sim2.2$) 的 EM 患者在 1 年后进展为 TM 的风险增加;使用曲普坦类药物 ($OR=1.25, 95\%CI=0.9\sim1.7$) 与进展为 TM 的预期风险无关;NSAIDs 可防止每月中低度头痛天数 (<10 d/月) 的患者发展为 TM,但会增加每个月头痛天数较高 (10~14 d/月) 的患者发展为 TM 的风险。总体而言,NSAIDs ($OR=0.85, 95\%CI=0.63, 1.17$) 与进展为 TM 的风险升高无关。

对 9 031 例 EM 患者进行 5 年随访的数据显示^[47],对于每月头痛天数为 10~14 d 的患者,进展为 CM 的风险随着使用 NSAIDs 天数的增加而增加;相反,对于每月头痛天数为 0~9 d 的患者,相应风险随着每月使用天数的增加而降低。EM 患者使用曲普坦类药物会增加发生 CM 的风险,而这种风险会随着用药天数的增加而增加,曲普坦类药物和 NSAIDs 的联合使用与 CM 的发生风险增加差异无统计学意义。另一项大型研究也得出了类似的结论^[48],其结果表明,布洛芬和阿司匹林可能与头痛的进展呈负相关。

这些结果表明,不同的急性治疗药物对偏头痛慢性化的影响存在差异。阿片类药物和巴比妥类药物会促进偏头痛

的慢性化,而曲普坦类药物则可能加速偏头痛的慢性化。NSAIDs 对基线头痛天数小于 10 d 的患者具有保护作用,但对每月头痛天数 ≥ 10 d 的患者来说,可能会导致偏头痛慢性化的风险增加^[49]。因此,在临床实践中,对于发作次数较少的患者,可能更推荐使用 NSAIDs,而对于中重度发作且对 NSAIDs 或曲普坦类药物单药治疗无效的患者,可尝试联合用药,在缓解症状的同时不增加偏头痛慢性化的风险。

不过,目前关于新型特异性治疗药物与偏头痛慢性化联系的研究数据还比较欠缺,未来可能需要进行更大样本的前瞻性观察研究,以进一步探索不同急性治疗药物导致偏头痛慢性化的差异。

4 偏头痛的急性治疗策略

考虑到偏头痛发作的个体特征,2021 年有指南制定了偏头痛急性期管理策略^[8-9](图 1):分层治疗模式和阶梯治疗模式,并建议所有偏头痛患者在头痛发作的早期阶段接受治疗。分层治疗模式建议根据偏头痛发作时患者的失能程度选择急性治疗药物的类型,当偏头痛发作轻度失能时,首选 NSAIDs 等简单止痛药,但发作伴有中度至重度失能时,建议优先选择曲普坦类等特异性治疗药物。阶梯治疗模式分为三线用药,建议患者首选 NSAIDs 等简单止痛药,如果连续 3 次发作简单止痛药均无法满足患者的需要,下一次发作则优

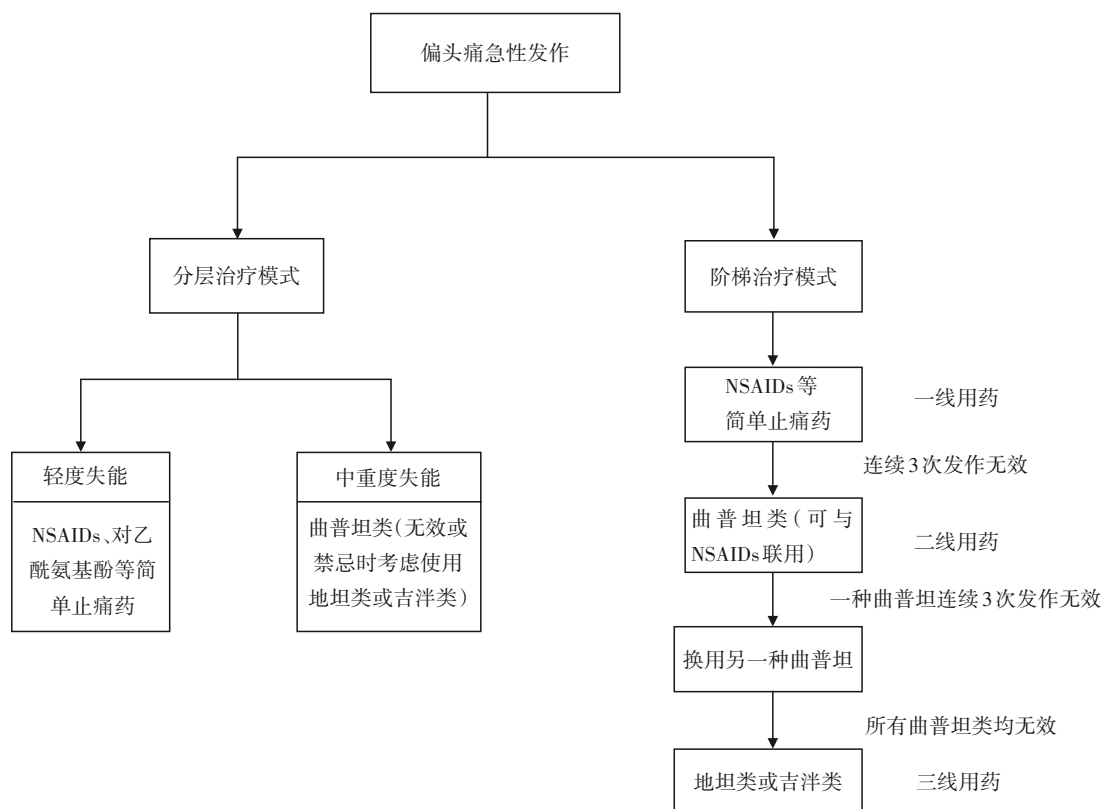


图 1 偏头痛急性治疗策略

先考虑曲普坦(曲普坦效果不佳,可考虑与NSAIDs联用)。如果1种曲普坦类药物连续治疗3次偏头痛发作均未成功,应建议患者改为口服另一种曲普坦类药物,当所有可用的曲坦类药物的治疗失败时,考虑换用地坦类或吉泮类药物。

部分患者在急性治疗起效后复发,此时重复剂量给药可能仍然有效^[8-9,21,27],此外,建议曲普坦和NSAIDs联合使用以避免复发^[9],如前所述,就持续24 h头痛缓解这一疗效终点而言,舒马曲坦和萘普生的组合比单独使用舒马曲坦或萘普生更有效^[50]。

5 结 语

综上所述,目前仍有很大一部分偏头痛患者的急性期治疗需求未得到满足,从而容易过度使用急性治疗药物,进一步导致偏头痛的慢性化。因此,优化急性治疗,预防偏头痛慢性化,改善患者症状,提高患者生活质量是所有临床医生和研究学者追求的目标。不同的急性期治疗药物对偏头痛慢性化的影响是不同的,这些发现对临床医生为偏头痛患者做出治疗决策具有一定的参考意义,今后应开展更多的研究,揭示急性治疗药物与偏头痛慢性化之间的关系,为更有效地预防偏头痛慢性化提供思路。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [2] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care[J]. Lancet, 2021, 397(10283): 1485-1495.
- [3] Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review[J]. Cephalalgia, 2010, 30(5): 599-609.
- [4] Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine[J]. BMJ, 2022, 379: e067670.
- [5] Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach[J]. J Neurol, 2023, 270(12): 5692-5710.
- [6] Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition[J]. Cephalalgia, 2019, 39(6): 687-710.
- [7] Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure[J]. J Headache Pain, 2022, 23(1): 133.
- [8] Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments[J]. Lancet, 2021, 397(10283): 1505-1518.
- [9] Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(8): 501-514.
- [10] Lipton RB, Kolodner K, Bigal ME, et al. Validity and reliability of the Migraine-Treatment Optimization Questionnaire[J]. Cephalalgia, 2009, 29(7): 751-759.
- [11] Bigal ME, Borucho S, Serrano D, et al. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA[J]. Cephalalgia, 2009, 29(8): 891-897.
- [12] Serrano D, Buse DC, Manack Adams A, et al. Acute treatment optimization in episodic and chronic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study[J]. Headache, 2015, 55(4): 502-518.
- [13] Takeshima T, Ueda K, Komori M, et al. Potential unmet needs in acute treatment of migraine in Japan: results of the Overcome (Japan) study[J]. Adv Ther, 2022, 39(11): 5176-5190.
- [14] Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies[J]. Headache, 2015, 55(1): 3-20.
- [15] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898.
- The Chinese Physician Association neurologist branch, Chinese Society of Research Hospital Headache and Sensory Disorders Special Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of migraine in China_2022 edition[J]. Chin J Pain Med, 2022, 28(12): 881-898.
- [16] Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(4): 209-219.
- [17] Bigal ME, Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine[J]. Pain, 2009, 142(3): 179-182.
- [18] Villalón CM, VanDenBrink AM. The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments[J]. Mini Rev Med Chem, 2017, 17(11): 928-938.
- [19] Ong JY, de Felice M. Migraine treatment: current acute medications and their potential mechanisms of action[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(2): 274-290.
- [20] de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans[J]. Pharmacol Ther, 2020, 211: 107528.
- [21] Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8: 2.
- [22] Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine[J]. Headache, 2004, 44(5): 414-425.
- [23] Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use[J]. Neurology, 2006, 67(7): 1128-1134.

- [24] Roberto G, Piccinni C, D' Alessandro R, et al. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(1): 5–13.
- [25] Diener HC. The risks or lack thereof of migraine treatments in vascular disease[J]. *Headache*, 2020, 60(3): 649–653.
- [26] Olesen J, Diener HC, Schoenen J, et al. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine[J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(10): 671–677.
- [27] Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition)[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 57.
- [28] Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache[J]. *Cephalalgia*, 1988, 8(2): 83–91.
- [29] Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(8): 877–886.
- [30] Kreye JH, Lipton RB, Baygani SK, et al. Lasmiditan for patients with migraine and contraindications to triptans: a post hoc analysis[J]. *Pain Ther*, 2022, 11(2): 701–712.
- [31] Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 737–745.
- [32] Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(23): 2230–2241.
- [33] Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2): 142–149.
- [34] Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(19): 1887–1898.
- [35] Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Dodick DW, et al. Efficacy of ubrogepant based on prior exposure and response to triptans: a post hoc analysis[J]. *Headache*, 2021, 61(3): 422–429.
- [36] Lipton RB, Blumenfeld A, Jensen CM, et al. Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials[J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(2): 3331024221141686.
- [37] Yang LPH. Sumatriptan/naproxen sodium: a review of its use in adult patients with migraine[J]. *Drugs*, 2013, 73(12): 1339–1355.
- [38] Syed YY. Sumatriptan/naproxen sodium: a review in migraine[J]. *Drugs*, 2016, 76(1): 111–121.
- [39] Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-*n*-aproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(13): 1443–1454.
- [40] Mathew NT, Landy S, Stark S, et al. Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life[J]. *Headache*, 2009, 49(7): 971–982.
- [41] Buse DC, Greisman JD, Baigi K, et al. Migraine progression: a systematic review[J]. *Headache*, 2019, 59(3): 306–338.
- [42] Xu JJ, Kong FY, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(5): 503–516.
- [43] Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine[J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 788–790.
- [44] Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 38.
- [45] Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine[J]. *Neurology*, 2015, 84(7): 688–695.
- [46] Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study[J]. *Headache*, 2008, 48(8): 1157–1168.
- [47] Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, et al. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study[J]. *Headache*, 2013, 53(10): 1548–1563.
- [48] Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, et al. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(3): 321–328.
- [49] Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression[J]. *Neurology*, 2008, 71(22): 1821–1828.
- [50] Barreto T. Acute treatments for episodic migraine in adults[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104(5): 509–512.

(责任编辑: 曾 玲)