

偏头痛药物治疗进展

李焰生

【摘要】 偏头痛是疾病负担极其严重的神经血管性疾病,需予以有效的急性期和预防性治疗。不同于既往仅依据临床经验选择药物,近年以偏头痛发病机制为靶点的特异性治疗给偏头痛的管理带来革命。地坦类和吉泮类药物可以有效减少头痛及其他相关症状,亦对传统镇痛药或曲坦类药物治疗无效者有效。多种降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体可以有效减少头痛发作,尤其是临床难以处理的伴发焦虑和抑郁障碍、药物过度使用性头痛或多种传统预防性药物治疗失败的患者。本文综述偏头痛药物研究进展及其对临床实践的影响。

【关键词】 偏头痛; 药物疗法; 降钙素基因相关肽; 抗体,单克隆; 综述

Advances in pharmaceutical managements of migraine

LI Yan-sheng

Center of Cerebrovascular Diseases, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201112, China (Email: 15801997009@163.com)

【Abstract】 Migraine is a neurovascular disorder with great burden so that effective abortive and preventive treatment is needed. Different from the previous choice of drugs based on clinical experience, the specific treatment targeting the pathogenesis of migraine has revolutionized the management of migraine in recent years. Ditans and gepants can not only effectively relieve headache and related symptoms but also be effective for those who are refractory to the abortive treatment by traditional painkillers or triptans. A variety of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) and CGRP receptor can effectively reduce headache attacks, especially when accompanied by other difficult clinical situations. This paper reviews the research progress of migraine drugs and its impact on clinical practice.

【Key words】 Migraine; Drug therapy; Calcitonin gene-related peptide; Antibodies, monoclonal; Review

Conflicts of interest: none declared

偏头痛是临床常见的慢性神经血管性疾病,目前全球约有超过 10 亿例患者,年患病率为 15%^[1],我国偏头痛年患病率约 9.3%^[2]。偏头痛通常于青少年期发病,20 岁后发病率明显升高,35~39 岁达峰值,50 岁后逐渐降低^[1]。此外,由于尚无根治方法且有效控制手段尚未广泛应用于临床,使得偏头痛成为一种疾病负担十分严重的疾病。据残疾所致的健康寿命损失年(YLD),偏头痛位居第 2 位,尤其在 < 50 岁女性中居首位^[1,3]。除 5-羟色胺 1B/1D (5-HT_{1B/1D})受体激动药曲坦类药物外,传统的偏头痛急性期治疗和预防性治疗均来自临床观察和

经验,缺乏疾病发病机制的针对性。近 10 年来,针对偏头痛发病机制的药物研发进展迅速,特别是多项针对降钙素基因相关肽(CGRP)的单克隆抗体Ⅲ期药物试验的成功和批准上市,为偏头痛的预防与治疗翻开了新的篇章^[4]。本文拟对这些新的研究证据及其对临床实践的影响予以分析和总结。

一、急性期治疗

1. 治疗目的 传统的急性期药物治疗的主要目的和疗效评估仅是镇痛,即服药后一定时间内(1 或 2 小时)无痛或有效(疼痛程度下降 > 50%)比例。而诸如恶心、呕吐、畏光、畏声、日常活动后头痛加重等伴随症状则因缺乏特异性干预手段而被忽视,或者视之为伴随症状,主观认为其可随头痛的缓解而改善。随着对偏头痛发作机制认识的提高,头痛及其他症状均被视为偏头痛的特征性症状群,反映出

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.02.008

作者单位: 201112 上海交通大学医学院附属仁济医院脑血管病中心, Email: 15801997009@163.com

全脑功能紊乱,因此,其治疗目的是缓解全部症状。2019 版国际头痛协会(IHS)成人偏头痛急性期治疗随机对照试验指南^[5]即有所体现,要求急性期治疗效果的评估应包括 2 小时内头痛消失率以及 2 小时内偏头痛相关最困扰的症状(MBS)消失率。研究显示,偏头痛发作严重程度是偏头痛慢性化的重要影响因素,也是偏头痛疾病负担的直接影响因素^[1,4]。因此,应对临床医师和患者进行积极宣教,使其充分认识疾病危害,掌握快速有效缓解头痛及其他症状的方法,尽早促进功能恢复、减少功能残疾。同样,有效控制偏头痛发作对减少药物过度使用性头痛(MOH)具有重要意义^[4]。

2. 吉泮类药物 吉泮类药物(gepants)是小分子降钙素基因相关肽受体阻断药,目前,瑞美吉泮(rimegepant)和乌布吉泮(ubrogepant)已经美国食品与药品管理局(FDA)批准上市。一项在美国 69 个医疗中心开展的随机双盲安慰剂对照 III 期试验探讨瑞美吉泮治疗单次中至重度头痛的效果,该项研究共纳入 1466 例成人阵发性偏头痛(EM)患者(2~8 次/月),随机予以瑞美吉泮 75 mg/d(732 例)或安慰剂(734 例),主要终点事件为服药 2 小时后头痛消失率和偏头痛相关最困扰的症状消失率,针对意向治疗(ITT)人群的分析显示,瑞美吉泮组和安慰剂组分别有 21.23%(142/669)和 10.85%(74/682)患者实现无痛($P < 0.0001$)、35.13%(235/669)和 26.83%(183/682)患者偏头痛相关最困扰的症状消失($P = 0.0009$),且两组患者的耐受性均较好^[6]。另一项发表于 *N Engl J Med* 的类似研究同样探讨了瑞美吉泮的疗效,共纳入 1186 例偏头痛患者,随机予以瑞美吉泮 75 mg/d(594 例)或安慰剂(592 例),主要终点事件亦为服药 2 小时后头痛消失率和偏头痛相关最困扰的症状消失率,针对意向治疗人群的分析显示,瑞美吉泮组和安慰剂组分别有 19.55%(105/537)和 11.96%(64/535)患者实现无痛($P < 0.0001$)、37.62%(202/537)和 25.23%(135/535)患者偏头痛相关最困扰的症状消失($P < 0.0001$),且两组患者耐受性均较好^[7]。2019 年有两项随机对照试验评估不同剂量乌布吉泮治疗成人阵发性偏头痛的有效性和安全性^[8-9]。其中,ACHIEVE I 试验纳入 1672 例阵发性偏头痛患者,并随机予以乌布吉泮 50 mg/d(556 例)、100 mg/d(557 例)或安慰剂(559 例),比较意向治疗人群单次中至重度头痛发作后 2 小时头痛消失率和偏头痛相关最困扰的症状消失率,发现乌

布吉泮 50 mg/d 组、100 mg/d 组和安慰剂组无痛率分别为 19.19%(81/422)、21.21%(95/448)和 11.84%(54/456, $P < 0.001$),偏头痛相关最困扰的症状消失率为 38.57%(162/420)、37.72%(169/448)和 27.75%(126/454, $P = 0.002$);乌布吉泮组除口干、头晕和嗜睡轻度增多外,其他安全性方面与安慰剂组无显著差异^[8]。ACHIEVE II 试验是在美国 99 个医疗中心开展的随机双盲安慰剂对照试验,纳入 1686 例阵发性偏头痛患者,随机予乌布吉泮 25 mg/d(561 例)、50 mg/d(562 例)或安慰剂(563 例),同样比较单次中至重度头痛发作后 2 小时头痛消失率和偏头痛相关最困扰的症状消失率,针对意向治疗人群的分析显示,乌布吉泮 25 mg/d 组和 50 mg/d 组无痛率分别为 20.69%(90/435)和 21.77%(101/464),均高于安慰剂组[14.25%(65/456); $P = 0.030, 0.010$];偏头痛相关最困扰的症状消失率分别为 34.10%(148/434)和 38.88%(180/463),仅乌布吉泮 50 mg/d 组高于安慰剂组[27.41%(125/456), $P = 0.010$];主要药物不良反应为恶心和头晕^[9]。进一步对完成上述两项试验的 1230 例患者(共 21 454 次头痛发作行 31 968 次乌布吉泮治疗)进行为期 1 年的开放性延长观察,随机予以乌布吉泮 50 和 100 mg/d,两组药物不良反应发生率和程度(轻度)相当,且均与头痛和药物应用频率无关联性,肝功能和心血管安全性与传统镇痛药或曲坦类药物相当^[10]。上述研究结果提示吉泮类药物对中至重度偏头痛患者的头痛和偏头痛相关最困扰的症状是有效的,并得出实现 1 例无痛需要治疗的病例数(NNTT):乌布吉泮 50 mg/d 为 13 例、100 mg/d 为 10 例,瑞美吉泮 75 mg/d 为 9.4 例,故其疗效不及曲坦类药物,仅适用于对非甾体抗炎药(NSAID)或曲坦类药物无效或有禁忌证的患者^[11],特别是过度应用非甾体抗炎药或曲坦类药物导致的药物过度使用性头痛患者^[12]。

3. 地坦类药物 地坦类药物(ditans)是 5-HT_{1F} 受体激动药,药物研发的假设是保持对 5-羟色胺受体的激活作用但避免曲坦类药物的心血管不良事件风险。目前经 FDA 批准上市的是拉米地坦(lasmiditan)。多项随机对照试验评估拉米地坦对伴有心血管病风险的偏头痛患者的有效性和安全性^[13-15]。SPARTAN 研究是一项随机双盲安慰剂对照 III 期试验,共纳入 2578 例偏头痛患者(中度及以上头痛且 4 小时不缓解),其中 79.87%(2063/2583)存在至少 1 项心血管病危险因素,随机予拉米地坦

(50、100 和 200 mg/d, 共 1938 例) 或安慰剂(645 例), 其结果显示, 拉米地坦 50 mg/d 组、100 mg/d 组和 200 mg/d 组服药 2 小时后无痛率为 28.60% (159/556)、31.39% (167/532) 和 38.83% (205/528), 均高于安慰剂组 [21.30% (115/540); $P = 0.003$, $P < 0.001$ 和 $P < 0.001$]; 偏头痛相关最困扰的症状消失率分别为 40.82% (209/512)、44.20% (221/500) 和 48.65% (235/483), 亦高于安慰剂组 [33.46% (172/514); $P = 0.009$, $P < 0.001$ 和 $P < 0.001$]; 与安慰剂组相比, 拉米地坦组患者出现较多的头晕、嗜睡等轻度中枢神经系统不良反应^[13]。SAMURAI 研究也是一项随机对照 III 期试验, 共 1856 例偏头痛患者, 其中 1445 例 (77.86%) 存在至少 1 项心血管病危险因素, 随机予以拉米地坦 100 mg/d (630 例)、200 mg/d (609 例) 或安慰剂 (617 例), 结果显示, 拉米地坦 100 mg/d 组和 200 mg/d 组服药 2 小时后无痛率分别为 28.23% (142/503) 和 32.24% (167/518), 高于安慰剂组 [15.27% (80/524), 均 $P < 0.001$], 偏头痛相关最困扰的症状消失率为 40.94% (192/469) 和 40.75% (196/481), 亦高于安慰剂组 [29.51% (144/488), 均 $P < 0.001$]; 拉米地坦组患者药物不良反应呈轻至中度, 耐受性较好^[14]。进一步对完成上述两项试验的 2030 例患者共 19 879 次头痛发作进行开放性随机试验——GLADIATOR 研究, 随机予以拉米地坦 100 或 200 mg/d, 其结果显示, 服药后 2 小时拉米地坦 100 mg/d 组和 200 mg/d 组分别有 26.7% 和 32.2% 的发作实现无痛, 37.2% 和 40.5% 的发作实现偏头痛相关最困扰的症状消失, 与 SPARTAN 和 SAMURAI 研究结果相一致, 且拉米地坦的疗效在多次发作之间是一致的; 主要药物不良反应为轻至中度头晕 (18.5%)、嗜睡 (8.5%) 和感觉异常 (6.8%), 且不良反应发生率随治疗次数的增加而显著降低^[15]。因此推荐, 地坦类药物用于非甾体抗炎药或曲坦类药物无效或有禁忌证的患者^[4]。目前, 拉米地坦已在我国完成随机对照试验, 预期不久将在国内上市。

二、预防性治疗

传统的预防性药物治疗主要来自临床观察和经验, 其中疗效较好且有高级别循证医学证据支持的是降压药 (普萘洛尔、美托洛尔)、抗癫痫药物 (丙戊酸、托吡酯)、钙拮抗药 (氟桂利嗪), 而抗抑郁药物 (阿米替林、文拉法辛)、血管紧张素 II 受体阻断药 (坎地沙坦) 和肉毒毒素的疗效不及上述药物。然而这些药物研发的适应证并非偏头痛, 故存在较

大的安全性和耐受性问题, 患者依从性较差。近年研究显示, 降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体、吉泮类药物具有较好的预防效果和安全性, 甚至针对那些传统药物治疗无效的患者 (如难治性偏头痛) 仍有较好的疗效^[4], 给难治性偏头痛的治疗提供了新的方法。同样, 预防性治疗的目的也从单纯减少头痛发作频率转变为减少疾病导致的残疾、提高生活质量。目前尚缺乏预防性治疗的一致性意见, 理论上认为, 如果是具有较好疗效和安全性的预防措施, 为降低疾病负担、阻止偏头痛慢性化和减少偏头痛相关最困扰的症状的发生, 应行预防性治疗。2019 年欧洲头痛联盟 (EHF) 推荐, 凡导致疾病负担加重的偏头痛均应予以预防性治疗, 包括急性期治疗效果欠佳、无法耐受和每月头痛发作时间 > 2 天的患者^[16]。预防性治疗须足剂量 (最大推荐或耐受剂量) 和足疗程 (至少 2~3 个月), 并要求患者做头痛日记, 个体化选择有循证医学证据支持的药物, 同时积极治疗共病。

1. 吉泮类药物 2019 年报告的一项开放性长期安全性观察研究显示, 瑞美吉泮 75 mg/隔日可减少每月头痛发作时间^[17]。2021 年的一项随机双盲安慰剂对照 II 期/III 期试验比较瑞美吉泮 75 mg/隔日与安慰剂的疗效, 共计纳入 747 例成人偏头痛患者且每月中至重度头痛发作 4~18 天 (包括入组前 3 个月稳定应用 1 种传统预防性药物的患者), 随机予以瑞美吉泮 75 mg/隔日 (373 例) 或安慰剂 (374 例), 连续服用 12 周, 疗效评价指标为治疗期后 4 周与筛选期 4 周每月头痛发作时间的变化, 其结果显示, 与筛选期 4 周相比, 治疗期后 4 周每月头痛发作时间减少 4.3 天, 高于安慰剂组的 3.5 天 ($P = 0.009$), 而两组药物不良反应发生率相当 [35.95% (133/370) 对 35.85% (133/371)]^[18]。另一项研究——ADVANCE 研究对比不同剂量 (10、30 和 60 mg/d) Atogepant 与安慰剂的预防效果, 共纳入 873 例偏头痛患者且每月头痛发作 4~14 天, 随机予以 Atogepant 10 mg/d (214 例)、30 mg/d (223 例)、60 mg/d (222 例) 或安慰剂 (214 例), 连续 12 周, 结果显示, 与筛选期相比, Atogepant 10 mg/d 组、30 mg/d 组、60 mg/d 组和安慰剂组每月头痛发作时间减少 3.7、3.9、4.2 和 2.5 天 ($P < 0.0001$), 主要药物不良反应为便秘和恶心^[19]。

2. 降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体 目前有 4 种降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体被 FDA 批准上市用于偏头痛的预防性治疗, 包括 3 种

表 1 降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体预防性治疗阵发性偏头痛和慢性偏头痛的Ⅲ期临床试验主要结果**Table 1.** Efficacy of CGRP and CGRP receptor monoclonal antibody in prevention of EM and CM in phase III trials

药物名称	临床试验	疾病诊断	50% 反应者比例*		
			低剂量	高剂量	安慰剂
依普奈珠单抗	PROMISE-1 研究 ^[20]	阵发性偏头痛	50.22% (112/223)	56.31% (125/222)	37.39% (83/222)
	PROMISE-2 研究 ^[21]	慢性偏头痛	57.58% (205/356)	61.43% (215/350)	39.34% (144/366)
伽奈珠单抗	EVOLVE-1 研究 ^[22]	阵发性偏头痛	62.38% (131/210)	61.06% (127/208)	38.59% (164/425)
	EVOLVE-2 研究 ^[23]	阵发性偏头痛	59.29% (134/226)	56.36% (124/220)	36.00% (162/450)
	REGAIN 研究 ^[24]	慢性偏头痛	27.47% (75/273)	27.37% (75/274)	15.43% (83/538)
瑞玛奈珠单抗	HALO-EM 研究 ^[25]	阵发性偏头痛	44.44% (128/288)	47.74% (137/287)	27.93% (81/290)
	HALO-CM 研究 ^[26]	慢性偏头痛	37.60% (141/375)	40.80% (153/375)	18.06% (67/371)
厄瑞努单抗	STRIVE 研究 ^[27]	阵发性偏头痛	43.27% (135/312)	50.00% (159/318)	26.58% (84/316)

*A 50% response refers to a >50% reduction in the frequency, duration or severity of headache, 50% 反应者指头痛发作频率、持续时间或程度减少 >50%

降钙素基因相关肽单克隆抗体[瑞玛奈珠单抗(fremanezumab)、伽奈珠单抗(galcanezumab)、依普奈珠单抗(eptinezumab)]和1种降钙素基因相关肽受体单克隆抗体[厄瑞努单抗(erenumab)]。瑞玛奈珠单抗为225 mg/次、1次/月皮下注射;伽奈珠单抗120 mg/次、1次/月皮下注射,首剂量为240 mg;厄瑞努单抗70或140 mg/次、1次/月皮下注射;依普奈珠单抗100或300 mg(每3个月一次)静脉注射。4种药物预防性治疗偏头痛的Ⅲ期临床试验主要结果参见表1^[20-27],均提示降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体可以有效减少阵发性偏头痛和慢性偏头痛的发作^[4,28]。目前,我国已开展相关药物的临床试验,期望不久的将来可以在国内应用。药物上市后观察研究也是评估药物疗效和发现少见不良反应的重要方法。Goadsby等^[29]以瑞玛奈珠单抗分别治疗阵发性偏头痛患者(394例每3个月一次、386例每月一次)和慢性偏头痛患者(551例每3个月一次、559例每月一次),共12个月,主要的药物不良反应为注射部位不适,与筛选期相比,治疗后每月头痛发作时间减少,每3个月和每月治疗的慢性偏头痛患者减少6.4和6.8天、阵发性偏头痛患者减少5.2和5.1天,并且行急性期治疗的比例和偏头痛相关残疾的发生率均持续降低。PROMISE-1研究中的患者完成12周试验后进行为期1年随访,每12周评估1次,结果显示,依普奈珠单抗100 mg/月组和300 mg/月组疗效均优于安慰剂组,且耐受性良好^[30]。对厄瑞努单抗治疗12周的阵发性偏头痛患者进行开放性随访,均予以厄瑞努单抗150 mg/月,连续5年,疗效(每月头痛发作时间、应用急性镇痛药时间)稳定无衰退,且安全性良好^[31]。与药物过度使用性头痛、焦虑或抑郁障碍共病的慢性偏头痛

的治疗是临床难题。PROMISE-2试验有431例伴发药物过度使用性头痛的慢性偏头痛患者,筛选期每月头痛发作时间为16.7天,随机予以依普奈珠单抗100 mg/月(139例)、300 mg/月(147例)或安慰剂(145例)治疗12周,依普奈珠单抗100 mg/月组和300 mg/月组每月头痛发作时间减少8.4和8.6天,高于安慰剂组的5天(均 $P < 0.0001$),3组头痛发作时间减少 >50% 的比例为60.43% (84/139)、61.90% (91/147)和34.48% (50/145)^[32]。对EVOLVE-1研究、EVOLVE-2研究和REGAIN研究的患者进一步行亚组分析,在有焦虑和抑郁障碍病史的阵发性偏头痛患者中,相关病史并不影响伽奈珠单抗的疗效,总体与无相关病史的患者相当;在有焦虑和抑郁障碍病史的慢性偏头痛患者中,仅伽奈珠单抗240 mg/月组的疗效优于安慰剂组,提示应积极治疗焦虑和抑郁障碍共病^[33]。对传统的预防性药物无效(即难治性偏头痛)是导致慢性偏头痛和疾病负担加重的重要因素。研究显示,降钙素基因相关肽单克隆抗体对应用2种以上传统预防性药物治疗失败的患者有效^[4,28]。对REGAIN试验中应用传统预防性药物治疗失败的慢性偏头痛患者进一步分析,发现1或2种传统预防性药物治疗失败的患者伽奈珠单抗疗效与无这一病史的患者相当,均持续优于安慰剂^[34]。对厄瑞努单抗治疗慢性偏头痛的随机对照Ⅱ期试验的亚组分析显示,1或2种以上传统预防性药物治疗失败的患者与未应用预防性药物的患者厄瑞努单抗疗效相当,均显示出良好的减少头痛发作时间和急性期治疗时间的作用^[35]。一项多中心随机对照试验——FOCUS研究纳入近10年2~4种传统预防性药物治疗无效(应用推荐剂量至少2个月)的329例阵发性偏头痛和509例慢性偏头痛

患者,随机予单次瑞玛奈珠单抗(第 1 个月 675 mg,第 2 和 3 个月安慰剂)、每月瑞玛奈珠单抗[第 1 个月 225 mg(阵发性偏头痛)或 625 mg(慢性偏头痛),第 2 和 3 个月均 225 mg]或安慰剂,结果显示,瑞玛奈珠单抗组治疗后每月头痛发作时间减少均高于安慰剂组,且安全性良好^[36]。鉴于降钙素基因相关肽单克隆抗体价格昂贵和可获得性有限,美国头痛学会(AHS)推荐仅用于传统的预防性治疗无效的患者^[11]。欧洲头痛联盟(EHF)亦推荐降钙素基因相关肽单克隆抗体仅适用于对至少 2 种传统预防性药物治疗无效、不耐受或有禁忌证的患者^[37]。同时推荐的治疗方案为,阵发性偏头痛患者应于停用传统预防性药物后再应用降钙素基因相关肽单克隆抗体,慢性偏头痛患者可在维持原预防性治疗的基础上加用降钙素基因相关肽单克隆抗体;降钙素基因相关肽单克隆抗体疗程为 6~12 个月;对伴发药物过度使用性头痛的慢性偏头痛患者可于停用过度使用的镇痛药之前或之后应用降钙素基因相关肽单克隆抗体。关于降钙素基因相关肽单克隆抗体的安全性,因其不参与免疫反应,故目前尚无证据显示抑制其活性可增加感染或肿瘤风险^[38]。

三、小结

针对偏头痛发病机制研发的新型偏头痛急性期和预防性治疗药物,给偏头痛的管理与疾病负担的减少带来全新面貌。急性期治疗除有效减轻头痛症状外,更应关注有效减少其他相关症状(如偏头痛相关最困扰的症状)和功能残疾,多项随机对照试验证实吉泮类药物和地坦类药物的有效性,尤其对于非甾体抗炎药或曲坦类药物疗效较差的患者。为降低偏头痛疾病负担,应积极进行有效的预防性治疗。以降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体为代表的新型预防性药物已在多项随机对照试验和药物上市后观察研究中显示出良好的预防效果和较高的安全性,尤其是临床难以处理的伴发焦虑和抑郁障碍、药物过度使用性头痛或多种传统预防性治疗失败的患者。吉泮类药物的预防效果尚待进一步临床验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski AV, Lebedeva ER, Ravishankar K, Yu S, Sacco S, Ashina S, Younis S, Steiner TJ, Lipton RB. Migraine: epidemiology and systems of care[J]. *Lancet*, 2021, 397:1485-1495.
- [2] Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, Fang Y, Cao X, He M, Steiner T. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey[J]. *Headache*, 2012, 52:582-591.
- [3] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21:137.
- [4] Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, Terwindt GM, Halker Singh R, Tassorelli C, Do TP, Mitsikostas DD, Dodick DW. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments[J]. *Lancet*, 2021, 397:1505-1518.
- [5] Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, Mandrekar J; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39:687-710.
- [6] Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. 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, 394:737-745.
- [7] Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:142-149.
- [8] Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogepant for the treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:2230-2241.
- [9] Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM. 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, 322:1887-1898.
- [10] Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Kniewel K, Lu K, Butler M, Yu SY, Finnegan M, Severt L, Trugman JM. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial[J]. *Headache*, 2020, 60:141-152.
- [11] American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice[J]. *Headache*, 2019, 59:1-18.
- [12] Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28:555-567.
- [13] Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, Gaul C. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine[J]. *Brain*, 2019, 142:1894-1904.
- [14] Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG - 301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study[J]. *Neurology*, 2018, 91:e2222-2232.
- [15] Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Kudrow D. Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: final results of the GLADIATOR study[J]. *Cephalalgia Reports*, 2020, 3:251581632095817.
- [16] Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P.

- Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20:57.
- [17] Lipton RB, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry A, Lovegren M, Coric V, Croop R. Long-term, open-label safety study of rimegepant 75 mg for the treatment of migraine (Study 201): interim analysis of safety and exploratory efficacy (IHC-PO-127) [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(suppl):1-337.
- [18] Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397:51-60.
- [19] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, Finnegan F, Trugman JM; ADVANCE Study Group. Atogepant for the preventive treatment of migraine [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385:695-706.
- [20] Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1)[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40:241-254.
- [21] Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Cady R. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2[J]. *Neurology*, 2020, 94:e1365-1377.
- [22] Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:1080-1088.
- [23] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38:1442-1454.
- [24] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J]. *Neurology*, 2018, 91:e2211-2221.
- [25] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319:1999-2008.
- [26] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:2113-2122.
- [27] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A controlled trial of erenumab for episodic migraine [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:2123-2132.
- [28] Caronna E, Starling AJ. Update on calcitonin gene-related peptide antagonism in the treatment of migraine [J]. *Neurol Clin*, 2021, 39:1-19.
- [29] Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, Dodick DW. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study [J]. *Neurology*, 2020, 95:e2487-2499.
- [30] Smith TR, Janelidze M, Chakhava G, Cady R, Hirman J, Allan B, Pederson S, Smith J, Schaeffler B. Eptinezumab for the prevention of episodic migraine: sustained effect through 1 year of treatment in the PROMISE-1 study[J]. *Clin Ther*, 2020, 42: 2254-2265.e3.
- [31] Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, Zhang F, Paiva da Silva Lima G, Cheng S, Mikol DD. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28:1716-1725.
- [32] Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, Hirman J, Mehta L, Brevig T, Sperling B, Cady R. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2 [J]. *Headache*, 2021, 61:125-136.
- [33] Smitherman TA, Tietjen GE, Schuh K, Skljarevski V, Lipsius S, D'Souza DN, Pearlman EM. Efficacy of galcanezumab for migraine prevention in patients with a medical history of anxiety and/or depression: a post hoc analysis of the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN, and pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 studies [J]. *Headache*, 2020, 60:2202-2219.
- [34] Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, Wang SJ, Khan A, Aurora SK. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39:931-944.
- [35] Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38:1611-1621.
- [36] Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz CY, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J]. *Lancet*, 2019, 394:1030-1040.
- [37] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20:58.
- [38] Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, Hu X, Chen J. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18:42.

(收稿日期:2022-01-26)

(本文编辑:彭一帆)