

文章编号:1003-2754(2025)07-0619-04 doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2025.0118

成人发作性偏头痛预防性治疗试验设计探讨

樊欢欢¹, 洪秋阳¹综述, 曹克刚²审校

摘要: 偏头痛是一种常见的慢性神经系统疾病,然而目前国内部分偏头痛临床研究的试验设计存在一定的不足。本文根据临床研究中的“PICO”原则,对国际头痛协会(IHS)及其临床研究委员会发布的《成人发作性偏头痛预防性治疗对照试验设计指南》中涉及到的受试者选择、试验设计要点、终点评价指标等核心内容进行整理,对目前临床研究设计中的不足进行探讨,为偏头痛的临床试验设计方案提供依据。

关键词: 偏头痛; 预防性治疗; 临床试验; 研究设计

中图分类号:R747.2 **文献标识码:**A

Trial design of preventive treatment for episodic migraine in adults FAN Huanhuan, HONG Qiuyang, CAO Kegang.
(Department of Acupuncture, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Shunyi Branch, Beijing 101300, China)

Abstract: Migraine is a common chronic neurological disease, faces still certain limitations in the design of some clinical trials of migraine in China. Based on the principle of “PICO” in clinical research, this article summarizes the core contents of Guidelines for controlled trials of preventive treatment of episodic migraine in adults published by International Headache Society and its Clinical Trials Standing Committee, including subject selection, key points of trial design, and endpoint evaluation indicators. This article also discusses the deficiencies in current clinical trial design, so as to provide a basis for the design of clinical trials for migraine.

Key words: Migraine; Preventive treatment; Clinical trial; Trial design

临床试验是指导偏头痛治疗的重要依据。国际头痛协会(International Headache Society, IHS)及其临床研究委员会2020年发布了《成人发作性偏头痛预防性治疗试验设计指南》^[1],该版本从受试者选择、试验设计、评价终点、数据收集和统计分析、试验注册、结果发表等多个方面进行了更新。本文参照指南,从受试者选择,盲法、随机和对照以及试验阶段设计、合并用药及终点评价指标等试验设计中的核心内容进行梳理,对目前国内部分发作性偏头痛临床研究设计存在的不规范之处进行探讨。

1 受试者选择

1.1 偏头痛的类型 目前临床研究多选择符合国际头痛疾病分类第三版(International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3)^[2]中无先兆或有典型先兆的偏头痛患者,然而偏头痛的临床表现复杂多样,对于部分不符合诊断标准,但使用特异性药物治疗有效(如5-HT_{1B/1D}受体激动剂曲坦类、5-HT_{1F}受体激动剂地坦类、降钙素基因相关肽受体拮抗剂、麦角胺类)的偏头痛患者也应纳入。大部分研究会除外继发性头痛,而慢性偏头痛、药物过量性偏头痛也应该排除。

1.2 头痛病史、年龄和性别 受试者需要有至少12个月的符合ICHD偏头痛月平均发作水平的病史^[3,4];首次发病年龄应<50岁^[5];成人试验的受试者年龄应≥18岁,对儿童和青少年应制定单独的试验

方案进行,若存在潜在安全问题时,老年受试者(>65岁)应被排除。最理想的性别分布应该能够反映发作性偏头痛1:3的男女比例。除了孕妇之外,各生育阶段的成年女性都应纳入,包括育龄期、绝经前、绝经后阶段。

试验中应该收集和报告的与纳入标准相关的受试者特征,包括人口学特征、头痛病史和药物使用3大方面(见表1)。

表1 纳入标准相关的受试者特征

人口学特征	头痛病史	药物使用
年龄	偏头痛发病年龄	相应的预防性治疗
性别	每月头痛天数	每月急性药物使用天数
民族	每月偏头痛天数	急性药物类型
种族	是否有先兆	急性药物用量
身高	有先兆偏头痛发作的百分比	
体重	其他类型的头痛	
体重指数	合并疾病(焦虑、抑郁等)	

收稿日期:2025-03-25;修订日期:2025-06-14
作者单位:(1. 北京中医医院顺义医院针灸科,北京 101300;2. 北京中医药大学中医脑病研究院,北京 100027)
通信作者:曹克刚,E-mail:kgdoctor@sina.com

1.3 受试者的合并疾病及合并用药 (1)合并疾病:应该对受试者的合并疾病进行筛查,排除可能影响试验进行或混淆试验结果的疾病。一些合并疾病尤其是严重的精神共病可能使偏头痛的发作情况发生变化甚至恶化^[6],对于这些合并疾病的处理和治理也可能对混淆研究结果。严重的合并疾病也会降低受试者试验的依从性。(2)合并用药:在II期临床试验中,最好进行单药治疗的研究,以确定新型预防性治疗的有效性、安全性和耐受性。在III期试验中,应允许受试者在使用研究药物治疗期间同时服用一种偏头痛预防性药物。但应避免同时使用与研究药物同类别的药物,且非研究药物的剂量在试验前3个月及试验期间应保持稳定。在IV期试验中,如果受试者在研究期间的治疗方案保持稳定,则允许合并使用适应证相同或不同的药物。同时服用其他预防性药物的受试者应进行分层随机化,以确保合并用药在处理组间的均衡。此外,应在试验方案中详细说明在纳入受试者时和(或)研究期间是否允许使用合并药物。

2 试验设计

2.1 盲法、随机和对照 为了确定发作性偏头痛预防性治疗的有效性、耐受性和安全性,对照试验必须是双盲的。建议使用区组随机和分层随机。因为预防性治疗偏头痛的试验周期一般较长,区组随机化可以一定程度上确保各治疗组之间的均衡^[7]。另外,建议在平行组试验中进行分层,以均衡可能存在的混杂因素,如合并疾病和合并使用预防性药物等。应该采用安慰剂作为对照。如果研究无法进行安慰剂对照,则应该使用有证据支持的优于安慰剂的预防药物作为对照药物^[8]。

2.2 平行组和交叉设计 应优先采用平行组设计,而不是交叉设计。头痛发作频率的基线水平对于疗效的评估至关重要,而这在交叉设计中较难实现。因为交叉设计可能使受试者的头痛频率发生变化,即使有洗脱期也不能避免遗留效应,导致试验方案出现偏差,同时也增加受试者退出试验的可能性,大大增加试验周期。因此建议优先采用平行组设计^[9]。

2.3 试验阶段 平行随机对照试验的典型阶段应包括筛选期、基线期、双盲期和开放标签期(见图1)。

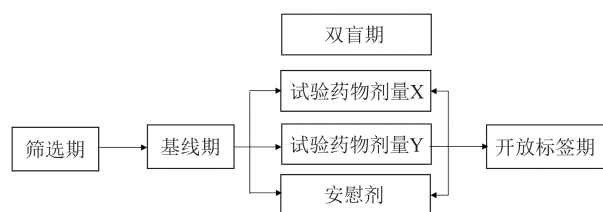


图1 平行随机对照试验的不同阶段

(1)基线阶段:建议采用4~8周的基线期,在此期间应要求受试者记录头痛日记,收集偏头痛发作频率、持续时间、是否存在先兆、头痛的特征和伴随症状以及急性药物的使用等信息^[10]。基线期的设置非常重要,主要体现在3个方面。首先,可以确保受试者符合偏头痛的诊断标准,同时排除慢性偏头痛和(或)药物过度使用性头痛受试者。其次,由于治疗前后偏头痛天数的变化通常是发作性偏头痛预防性治疗试验的主要疗效终点,最后,基线期头痛信息收集的准确性直接影响研究结果。因此,最好使用具有时间标记的电子日记收集数据,以减少回忆偏倚。同时,也可以据此评估受试者记录头痛日记的依从性,因为头痛日记是疗效分析的主要数据来源。

(2)治疗阶段:双盲治疗阶段需要持续至少12周。24周的双盲治疗期可以用于评估累积疗效和疗效的持续性,并进一步分析安全性和耐受性。根据HIS的建议,在III期试验中,双盲治疗阶段之后,可通过一个长期(≥ 3 个月)的开放标签阶段收集有关疗效的持久性、耐受性和安全性的其他信息^[11]。

(3)随访阶段:试验期间应定期随访受试者。在治疗阶段,应每4~8周进行1次现场随访,可根据所研究的治疗方法、预期的不良事件和试验的持续时间进行调整。在治疗阶段或开放标签阶段结束后,应进行随访以评估安全性,随访时间取决于所研究的治疗方法。受试者在此期间应继续记录头痛日记,如果使用其他预防药物,则应记录药物使用情况。

2.4 急性和预防性药物的合并使用 (1)急性治疗药物:试验期间偏头痛发作时可以使用急性止痛药物,但受试者使用的止痛药物种类和剂量应该在整个基线期和试验期间保持一致,以免混淆研究结果^[12,13]。同时应将服药情况记录在头痛日记中。在基线阶段,应建议受试者不要改变急性药物的类型、剂量、剂型或使用方式(如在轻度疼痛还是中度/重度疼痛时使用)。在多中心研究中,对于急性药物的使用标准需要进行统一。(2)预防性治疗药物:在试验中应该禁止受试者使用其他有效的预防性药物及治疗手段,以免影响疗效的评估。需要限制使用的治疗药物和手段如表2所示。

2.5 药物剂量的选择 在II期试验中,研究药物的剂量范围应尽可能广泛,如最小有效剂量、最大耐受剂量等。III期试验可以包括一种或两种剂量。超过两种剂量的设计会增加治疗组的数量,增强安慰剂效应。如果预药物或治疗手段的疗效是未知的,则应根据临床数据和经验积累,在疗效和耐受性之间选择一个合适的剂量进行研究。

表 2 发作性偏头痛的预防性对照试验中需要限制使用的治疗举例

治疗类别	举例
偏头痛药物	托吡酯、加巴喷丁、 β 受体阻滞剂、三环类抗抑郁药
器械	非侵入性迷走神经刺激、经颅磁刺激、三叉神经刺激
非药物治疗	生物反馈疗法、营养制剂疗法
介入性操作	枕神经阻滞、其他颅外神经阻滞
其他药物	连续静脉治疗、类固醇
物理/手法治疗	按摩、针灸

3 评价终点

终点的选择应取决于研究目标。所有的主要和次要终点、具体的比较组(如治疗组与安慰剂组比较,治疗组与基线比较)和时间点都需要在研究开始前确定。

3.1 主要终点 发作性偏头痛预防性治疗对照试验的主要终点应该是与基线相比偏头痛天数的变化,中度/重度头痛天数的变化,或偏头痛发作天数减半率。为期 12 周的试验,建议分析整个治疗阶段。为期 24 周的试验,建议分析最后 12 周。同时需要注意对偏头痛天数、中度/重度头痛天数、减半率等指标的规范应用。(1)偏头痛天数是指没有服用止痛药的情况下,持续至少 30 min 的符合 ICHD-3 标准的“偏头痛”或“可能的偏头痛”的 1 d^[2];或者虽然没有持续 30 min,但使用急性偏头痛特异性止痛药物有效的 1 d。如果受试者在头痛发作时入睡而醒来时头痛消失,则将入睡时间记为头痛消失的时间。如果受试者醒来时已经发生头痛,则将醒来的时间记为头痛开始的时间。(2)中度/重度头痛天数是指在没有药物治疗的情况下,中度或重度头痛持续至少 4 h/d;或中度以上头痛,且使用急性偏头痛特异性止痛药物有效的 1 d。(3)减半率是指偏头痛天数或中度/重度头痛天数比基线减少 50% 及以上的比率。

3.2 次要终点 次要终点可以选择偏头痛发作次数;头痛的严重程度和峰值强度^[14];每 4 周/重度疼痛累计小时数;对头痛伴随症状如畏光、畏声、恶心呕吐等的影响;急性药物的使用情况,包括药物种类、剂量、服用次数等。还可以应用相关量表评估受试者抑郁和焦虑状态及生活质量等。其中,推荐将偏头痛发作次数作为优先选择。要注意若偏头痛因为睡眠或服用药物暂时缓解,但是在 48 h 内复发,应该算作 1 次发作。

焦虑抑郁状态的评估可以使用患者健康问卷-9(The Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)^[15]、贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)^[16]、状态-特质焦虑量表(The State-Trait Anxiety Inventory, STA-I)^[17]、广泛性焦虑障碍量表(The Generalized Anxiety Disorder, GAD-7)^[18]和医院焦虑抑郁量表(The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)等^[19]进行评价。生活质量可以使用偏头痛特异性生活质量问卷(The Migraine-Specific Quality of Life questionnaire, MSQ v2. 1)^[20]、偏头痛残疾程度评估问卷(The Migraine Disability Assessment questionnaire, MIDAS)^[21]、健康状况调查问卷(The Short Form 36-Item Health Survey, SF-36)等^[22]进行评价。

4 药物经济学终点

可以在研究中评估预防性治疗的经济价值,包括医疗费用(直接费用)和生产力损失(间接费用)。劳动生产力的下降,例如工作、家务劳动和其他活动等,是偏头痛相关成本的重要组成部分,可以用工作能力和活动受损量表(The Work Productivity and Activity Impairment, WPAI)^[23]和偏头痛残疾程度评估问卷 MIDAS 等进行评价。

5 不良事件

在临床实践中,不良事件是导致偏头痛预防性治疗中止的主要原因。因此不良事件的发生率,尤其是那些导致受试者中止试验的不良事件,应该被视为预防发作性偏头痛治疗耐受性的主要衡量指标。

治疗期间不良事件和严重不良事件的记录应遵循伦理审查委员会的要求以及监管机构和药品临床试验管理规范指南。

6 小 结

近年来国内外研究人员开展了许多成人偏头痛预防性治疗的对照试验,如国外有关新药降钙素基因相关肽受体拮抗剂的Ⅱ期及Ⅲ期临床研究^[24],大部分研究都遵照指南进行设计。

而国内关于偏头痛的临床试验,仍存在一些缺乏规范的研究设计。(1)在受试者的选择上,大部分研究都选择符合 ICHD 中的偏头痛患者,但纳入标准中很少涉及虽不符合诊断标准,但服用偏头痛特异性药物有效的头痛患者;排除标准中大部分都可以除外继发性头痛患者,但能同时将慢性偏头痛和药物过量性头痛患者除外的研究却不多。(2)在试验阶段的设计方面,大多忽略了基线期的设计,而仅以入组时回顾过去 4 周的头痛发作情况作为基线期数据,仅有小部分研究能设计前瞻性的 4 周基线期并以此期间的头痛发作情况作为疗效评估的基准。基线期头痛信息收集的准确性直接影响研究结果,因此前瞻性 4 周基线期的设计尤为重要。(3)用于评价药物长期安全性的

开放标签阶段试验也鲜有研究涉及。(4)对试验过程中合并药物的使用的设置不够规范和具体。一部分研究允许头痛发作时急性药物的使用,但很少有研究说明受试者止痛药物种类和剂量应该在整个基线期和试验期间保持一致,对于有效的预防性药物及治疗手段更很少涉及。(5)在终点评价方面,许多试验设计仍然以偏头痛发作次数,或者单纯的VAS评分的改变为主要指标,鲜有研究从偏头痛天数、中/重度偏头痛天数、抑郁和焦虑状态评估、生活质量指标及药物经济学等多方面进行综合评价^[25]。采集的头痛信息数据过于简单,忽略了头痛日记甚至是电子头痛日记的重要性,一些重要评价终点如偏头痛次数、天数,中重度头痛等概念混淆不清,使试验数据质量参差不齐,可信度不高,增加了回忆偏倚和数据分析处理的难度。

因此,研究者应该参照国际头痛协会发表的成人发作性偏头痛的对照试验设计指南,结合自身的研究目的及实际情况,规范偏头痛对照试验设计的流程,提升研究质量,增加结果的可靠性和真实性,为偏头痛临床药物的使用提供证据支持。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:樊欢欢负责文献收集、撰写论文;洪秋阳负责论文修改;曹克刚负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(10): 1026-1044.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
- [3] Bigal ME, Lipton RB. Migraine chronification[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11(2): 139-148.
- [4] Serrano D, Lipton RB, Scher AI, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 101.
- [5] Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, et al. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura[J]. *Am J Epidemiol*, 1991, 134(10): 1111-1120.
- [6] Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine[J]. *J Neurol*, 2013, 260(8): 1960-1969.
- [7] Efrid J. Blocked randomization with randomly selected block sizes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8(1): 15-20.
- [8] Diener HC, Dowson AJ, Ferrari M, et al. Unbalanced randomization influences placebo response: Scientific versus ethical issues around the use of placebo in migraine trials[J]. *Cephalalgia*, 1999, 19(8): 699-700.
- [9] Lewis JA. Migraine trials: crossover or parallel group?[J]. *Neuroepidemiology*, 1987, 6(4): 198-208.
- [10] Tfelt-Hansen P, Olesen J. Methodological aspects of drug trials in migraine[J]. *Neuroepidemiology*, 1985, 4(4): 204-226.
- [11] Goadsby P, Monteith T, Yeung PP, et al. Long-term efficacy and safety of fremanezumab in migraine: Results of a 1-year study (S38.004)[J]. *Neurology*, 2019, 92(15_supplement): S38.004.
- [12] Subcommittee IHSE. Ethical issues in headache research and management: Report and recommendations of the ethics subcommittee of the International Headache Society[J]. *Cephalalgia*, 1998, 18(7): 505-529.
- [13] Lipton RB. Methodologic issues in acute migraine clinical trials[J]. *Neurology*, 2000, 55(9 Suppl 2): S3-S7.
- [14] Skovlund E, Flaten O. Response measures in the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 1995, 15(6): 519-522, discussion 450-451.
- [15] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure[J]. *J Gen Intern Med*, 2001, 16(9): 606-613.
- [16] Beck A, Steer R, Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory II [M]. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
- [17] Spielberger G, Gorsuch R, Lushene P, et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory [M]. Palo Alto: CA Consulting Psychologists Press, 1983.
- [18] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(10): 1092-1097.
- [19] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6): 361-370.
- [20] Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglente GA, et al. Validating migraine-specific quality of life questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine[J]. *Headache*, 2012, 52(3): 409-421.
- [21] Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, et al. Development and testing of the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability [J]. *Neurology*, 2001, 56 (6 Suppl 1): S20-S28.
- [22] Ware, Jr JE. SF-36 Health Survey [A]//The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment [M]. 2nd edn. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1999:1227-1246.
- [23] Ford JH, Ye W, Ayer DW, et al. Validation and meaningful within-patient change in work productivity and activity impairment questionnaire (WPAI) for episodic or chronic migraine[J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2023, 7(1): 34.
- [24] 韩卓, 万东君, 马丹丹. 降钙素基因相关肽类药物治偏头痛的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(7): 604-610.
- [25] 姜燕华, 钱真真, 周莎, 等. 中医药治疗头痛临床研究注册方案分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(4): 79-85.

引证本文:樊欢欢,洪秋阳,曹克刚.成人发作性偏头痛预防性治疗试验设计探讨[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(7): 619-622.