

文章编号:1003-2754(2025)07-0610-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0116

美国医师协会发作性偏头痛门诊药物 预防临床指南解读

李一凡¹, 董天一², 陈俊玮¹, 仲芳田¹, 莫多¹, 张吴琮¹, 吴百华¹, 施苗¹, 于澎³, 董铭¹

摘要: 美国医师协会(ACP)针对成人发作性偏头痛(定义为每月头痛发作1~14 d)的门诊治疗制定了临床实践指南。该指南基于系统性文献综述,综合评估了药物治疗的获益风险比、患者价值取向及卫生经济学证据,采用GRADE(推荐分级的评估、制订与评价)方法对干预措施进行循证评价。指南系统评估了以下药物类别的疗效与安全性:血管紧张素转化酶抑制剂(赖诺普利)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(坎地沙坦/替米沙坦)、抗癫痫药物(丙戊酸钠/托吡酯)、 β 受体阻滞剂(美托洛尔/普萘洛尔)、降钙素基因相关肽(CGRP)通路调节剂(包括吉泮类制剂:阿托吉泮/瑞美吉泮,以及单克隆抗体类:艾普奈珠单抗/依瑞奈尤单抗/瑞玛奈珠单抗/加卡奈珠单抗)、5-羟色胺能药物(氟西汀/文拉法辛)和三环类抗抑郁药(阿米替林)。主要评价指标涵盖头痛发作频率与持续时间、急性期用药天数、急诊就诊率、功能障碍程度、生活质量及因不良事件导致的治疗中断率,同时参考FDA标签信息及符合标准的研究数据对药物安全性进行量化分析。指南提出3项具有条件性推荐强度(基于低确定性证据)的核心建议:建议临床医生在门诊环境下对非妊娠期成人患者启动单药预防治疗;当初始治疗方案出现不耐受或疗效不足时,建议采用替代治疗方案。此外,指南还提供了针对内科医师的临床实践要点,为治疗决策提供循证依据。

关键词: 偏头痛; 门诊; 预防性用药

中图分类号:R747.2 **文献标识码:**A

Interpretation of prevention of episodic migraine headache using pharmacologic treatments in outpatient settings: A clinical guideline from the American College of Physicians LI Yifan, CHEN Junwei, ZHONG Fangtian, et al. (Department of Neurology and Neuroscience Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: The American College of Physicians (ACP) has developed a clinical practice guideline for the management of episodic migraine (defined as headache occurring on 1 to 14 days per month) in adults in outpatient settings. Based on a systematic literature review, this guideline reviews the benefits and harms of pharmacologic treatments, patient values and preferences, and health economic evidence, the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach was used to perform evidence-based evaluation of interventions. The guideline systematically evaluates the efficacy and safety of the following drug classes of angiotensin-converting enzyme inhibitor (lisinopril), angiotensin II receptor antagonists (candesartan/telmisartan), antiseizure medications (sodium valproate/topiramate), β -blockers (metoprolol/propranolol), calcitonin gene-related peptide pathway modulators (including the gepants such as atogepant/rimegepant and the monoclonal antibodies such as eptinezumab/erenumab/fremanezumab/galcanezumab), serotonergic agents (fluoxetine/venlafaxine), and tricyclic antidepressant (amitriptyline). The key outcomes evaluated include migraine frequency, migraine duration, number of acute medication intake days, frequency of migraine-related emergency department visits, migraine-related disability, quality of life, and discontinuations due to adverse events, and FDA labels and research data from eligible studies were used to assess drug safety. The guideline puts forward three core recommendations with conditional strength (based on low-certainty evidence): clinicians should initiate monotherapy to prevent episodic migraine in nonpregnant adults in outpatient settings; clinicians should consider alternative treatments in patients who do not tolerate or have inadequate response to initial therapy. In addition, the guideline provides clinical considerations to support evidence-based decision-making among internists and other clinicians.

Key words: Migraine; Outpatient settings; Preventive pharmacotherapy

偏头痛作为一种常见的致残性疾病,在全球成年人致残原因中位列第二(以伤残调整寿命年衡量),在15~49岁女性群体中更成为首要致残因素^[1,2]。美国流行病学数据显示,约16%的人口受偏头痛困扰,其中女性患病率显著高于男性(21%对比11%)^[3]。该疾病在特定人群中呈现不均衡分布特征:18~44岁成年人(18%)、失业人群(21%)以及家庭年收入低于35 000美元者(20%)具有更高的患病

收稿日期:2025-04-10;修订日期:2025-06-30

基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目(2024A015);吉林省自然科学基金面上项目(医学科学领域)(YDZJ202501ZYT5084);国家重点研发项目子课题(2023YFC2508701)

作者单位: (1. 吉林大学第一医院神经内科和神经科学中心,吉林 长春 130021; 2. 吉林大学白求恩第一临床医学院,吉林 长春 130021; 3. 吉林大学第二医院眼科中心眼底病科,吉林 长春 130041)

通信作者: 董铭, E-mail: dongge@jlu.edu.cn; 于澎, E-mail: 895222700@qq.com

率^[4]。尽管过去 30 年间偏头痛患病率保持相对稳定,但其所致功能障碍在美国呈现上升趋势^[5]。该疾病每年导致约 400 万急诊就诊和 430 万门诊就诊^[3],构成重大公共卫生挑战,同时造成每年超过 780 亿美元的直接医疗支出和生产力损失^[6]。

偏头痛的典型临床表现为反复发作的中重度头痛,持续时间 4~72 h,可伴随先兆症状(感觉异常),通常具有搏动性特征,并伴有恶心、呕吐、畏光或畏声等自主神经症状。致残性发作可显著损害患者日常生活能力和生活质量。预防性治疗的核心目标在于降低发作频率、减轻严重程度。临床决策需综合评估发作频率、严重程度、持续时间及功能障碍程度等关键参数。

当前偏头痛存在显著的诊断和治疗不足现象,仅少部分符合指征的患者接受预防性药物治疗^[7]。研究显示,虽然 40% 的美国偏头痛患者符合药物预防标准,实际接受治疗者仅占 17%^[7]。现有预防性药物包括两类:最初开发用于其他适应证后拓展至偏头痛的药物(如血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂),以及经美国 FDA 批准用于偏头痛预防的专用药物(如普萘洛尔、托吡酯、丙戊酸钠)。近年来,降钙素基因相关肽通路调节剂(包括小分子拮抗剂和单克隆抗体)等新型靶向治疗药物为临床提供了更多选择。

本指南旨在基于治疗方案的获益风险比、患者价值取向与偏好特征^[8]以及卫生经济学证据^[9],为发作性偏头痛的药物预防策略提供循证推荐。指南涵盖的治疗方案经过多阶段筛选确定,考量因素包括:美国市场可及性、系统评价证实的疗效证据(对比安慰剂)、以及与支持本指南的比较有效性系统评价^[8]的入选标准一致性。具体评估药物包括:血管紧张素转换酶抑制剂(赖诺普利)、抗癫痫药物(托吡酯、丙戊酸钠)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(坎地沙坦、替米沙坦)、 β 肾上腺素能受体阻滞剂(美托洛尔、普萘洛尔)、CGRP 小分子拮抗剂(阿托吉泮、瑞美吉泮)、CGRP 单克隆抗体(艾普奈珠单抗、依瑞奈尤单抗、瑞玛奈珠单抗、加卡奈珠单抗)、选择性 5-HT 再摄取抑制剂(氟西汀)、5-HT 及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(文拉法辛)、三环类抗抑郁药(阿米替林)以及上述药物的联合治疗方案。

本指南适用于门诊治疗的发作性偏头痛成人患者(定义为每月头痛发作 1~14 d),不适用于慢性偏头痛(每月头痛 ≥ 15 d)或慢性丛集性头痛(每日多次严重发作,持续数周至数月)患者。指南的目标受众为在门诊环境中治疗发作性偏头痛成年患者的神经内科、全科医学及头痛专科的医师。

临床指南委员会(CGC)严格遵循 ACP 指南制定

流程^[10]及利益冲突管理政策^[11]制定本指南。作为 GRADE(推荐分级的评估、制订与评价)中心成员,CGC 采用 GRADE 方法学框架,包括证据决策表。指南制定过程符合国际指南网络(GIN)报告标准^[12],相关表格可在 GIN 国际指南库或 ACP 官网查询。支持性系统评价^[8,9]的关键问题与方法学细节可从 Annals.org 获取。

指南基于对至少 12 周治疗周期的随机对照试验的系统评价及网络荟萃分析(NMA),评估药物预防发作性偏头痛的获益风险比^[8]。由荷兰 Cochrane 的 ACP 证据审查中心(CER)完成的系统评价为本指南提供核心证据支持。临床结局评估涵盖偏头痛发作频率与持续时间、急性药物使用天数、急诊就诊频率、功能障碍程度、生活质量、躯体功能及不良事件导致停药率等指标。鉴于缺乏躯体功能与急诊就诊频率的相关研究数据,CGC 通过 FDA 标签及符合标准的研究补充不良事件信息。CGC 在指南制定中整合了患者价值取向与治疗偏好证据,包括系统评价结果^[9]及公共咨询小组意见。经济评估纳入治疗成本与疾病负担分析,参考年度批发采购成本(WAC)及符合标准的成本效益分析结果(Annals.org 可获取)。

1 临床推荐意见

推荐 1:建议临床医师在门诊环境中为未妊娠成人患者选择以下药物之一启动单药预防治疗(有条件推荐;低确定性证据): β 肾上腺素能受体阻滞剂(美托洛尔或普萘洛尔)、抗癫痫药物(丙戊酸钠)、5-HT 及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(文拉法辛)或三环类抗抑郁药(阿米替林)。

推荐 2:对于 β 受体阻滞剂、丙戊酸钠、文拉法辛或阿米替林治疗不耐受或疗效不足者,建议采用 CGRP 小分子拮抗剂(阿托吉泮或瑞美吉泮)或 CGRP 单克隆抗体(艾普奈珠单抗、依瑞奈尤单抗、瑞玛奈珠单抗或加卡奈珠单抗)单药治疗(有条件推荐;低确定性证据)。

推荐 3:对于初始治疗失败者,建议使用抗癫痫药物托吡酯单药治疗,后续可尝试 CGRP 靶向药物(有条件推荐;低确定性证据)。

临床决策需综合评估治疗获益风险比、经济负担、患者偏好(包括给药途径选择)、禁忌证、妊娠状态、共病情况及药物可及性等因素。关于治疗选择的更多细节见图 1。

2 推荐依据与临床考量

经济证据与患者偏好数据是推荐形成的关键因素,因各治疗方案净效益差异有限。低确定性证据显示,与托吡酯相比, β 受体阻滞剂与 CGRP 单克隆抗体因不良事件停药率更低而具有相对优势。

CGRP单克隆抗体还能降低偏头痛频率与急性药物需求,但与丙戊酸钠相比的净效益尚不确定。文拉法辛较阿米替林可能缩短发作持续时间(低确定性证据)。

经济分析表明CGRP靶向药物成本显著高于传统药物。患者偏好调查显示对口服制剂的倾向性(中等确定性证据)。多数药物不良事件轻微,但托吡酯相关不良事件更显著,临床决策需权衡疗效与耐受性。因缺乏比较证据,指南未纳入血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的明确推荐。

不同药物类别的年度批发采购成本(WAC)存在显著差异。具体而言,注射用CGRP单克隆抗体(包括艾普奈珠单抗、依瑞奈尤单抗、瑞玛奈珠单抗和加卡奈珠单抗)以及口服CGRP拮抗剂(阿托吉泮和瑞美吉泮)的年治疗费用中位数区间为7 071~22 790美元,且目前尚无仿制药上市。相比之下,推荐的一线治疗方案年治疗成本显著降低:美托洛尔(123美元)、普萘洛尔(393美元)、丙戊酸钠(274美元)、文拉法辛(378美元)和阿米替林(67美元)。需要说明的是,本评估仅基于药物WAC,未纳入相关医疗成本(如每3个月1次的CGRP单抗静脉输注门诊费用)。目前缺乏直接比较不同预防性药物治疗方案的成本效益分析(CEA)证据。根据CER评估结果,在既往至少一次治疗失败的患者中,CGRP单抗(依瑞奈尤单抗和瑞玛奈珠单抗)相较于不进行预防性治疗可能具有中等价值(低确定性证据)^[8],而CGRP拮抗剂(阿托吉泮和瑞美吉泮)可能仅具有较低价值^[8]。

行为干预措施如认知行为疗法、放松训练或正念疗法,单独或联合其他方法可能降低偏头痛发作频率,而以行为改变为核心的教育干预也可改善偏头痛相关功能障碍。在药物选择上应优先考虑成本效益更优的推荐方案^[13]。

3 患者价值取向与治疗偏好

现有证据表明,患者在选择预防性治疗方案时可能更关注药物对偏头痛相关结局的改善效果而非不良事件风险(低确定性证据)^[9]。具体而言,患者对头痛持续时间及其对日常功能的影响关注度高于发作频率(高确定性证据),且可能更重视头痛严重程度的改善而非发作次数的减少(低确定性证据)。与不良事件相比,患者可能更看重药物对头痛持续时间和严重程度的改善作用(低确定性证据)。值得注意的是,给药途径(如口服vs注射)可能成为与疗效同等重要的考量因素(中等确定性证据)^[9],多数患者表现出对口服制剂(如CGRP单抗)的偏好(中等确定性证据)。CGC公共咨询小组指出,由于各药物治疗的主要结局差异不显著,临床选择存在困难。

基于疗效性、安全性和成本综合评估,患者倾向性排序为:阿米替林>CGRP单抗>SSRI/SNRI类药物。当不考虑经济因素时,CGRP单抗更受青睐;而纳入成本考量后,价格较低的替代方案则更具吸引力。

4 临床决策框架

鉴于阿米替林、 β 受体阻滞剂(美托洛尔/普萘洛尔)、CGRP调节剂(小分子拮抗剂/单抗)、丙戊酸钠和文拉法辛等药物在净效益方面缺乏显著差异,CGC主要依据经济学证据和患者偏好制定治疗推荐。考虑到CGRP靶向药物(单抗和小分子拮抗剂)显著更高的治疗成本,以及患者对口服给药的普遍偏好,指南建议临床医师优先考虑 β 受体阻滞剂、丙戊酸钠、文拉法辛或阿米替林作为初始治疗方案,CGRP靶向药物应作为后续选择。特别值得注意的是,基于低确定性证据显示 β 受体阻滞剂和CGRP单抗较托吡酯具有轻微净优势,且后者不良事件发生率更高,指南建议仅在对前述药物及CGRP靶向药物不耐受或疗效不足时,才考虑使用托吡酯。

5 适用人群特征

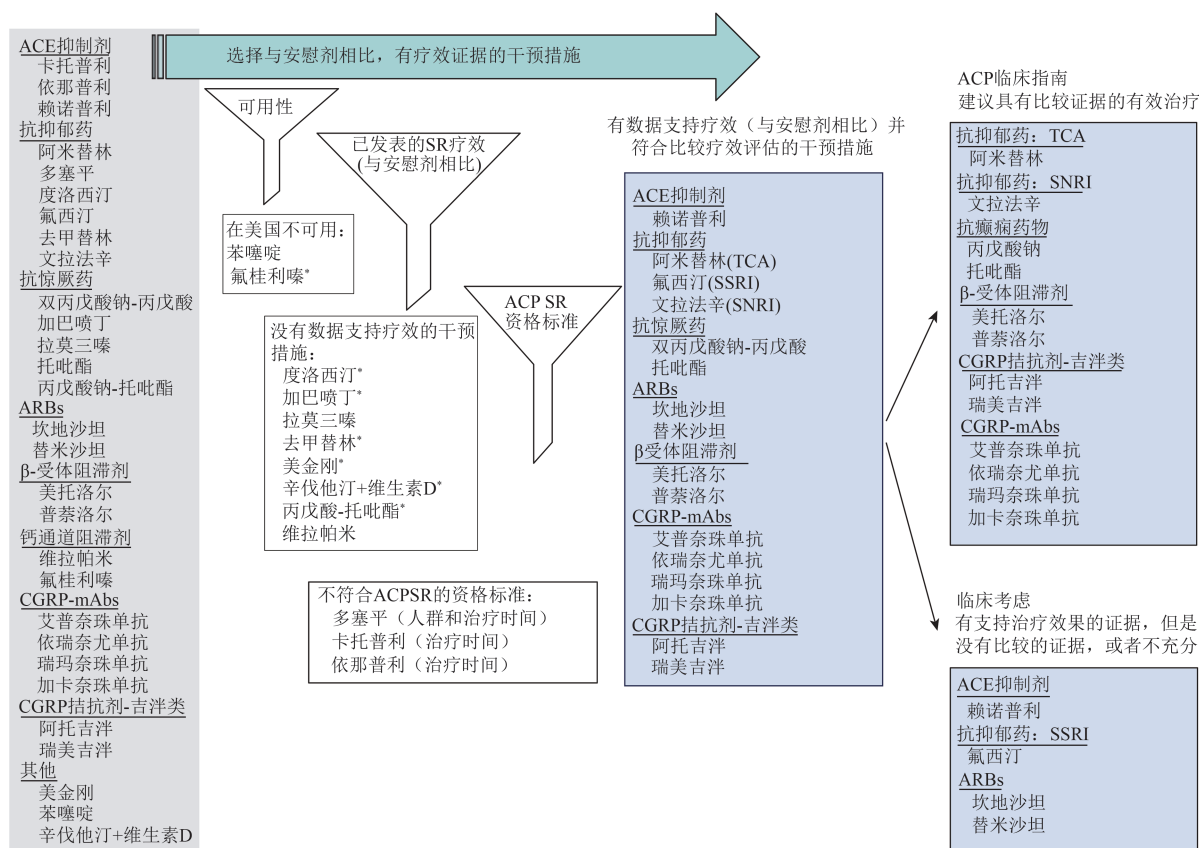
本指南推荐适用于非妊娠期及非哺乳期发作性偏头痛成人患者。纳入研究的主要人群特征为:育龄女性(伴或不伴先兆)、平均每月头痛发作7~8 d(范围2~14 d)、既往至少1次预防性治疗失败史。这些临床特征可为治疗决策提供重要参考。

6 临床实践考量要点解读

美国医师协会(ACP)针对门诊成人发作性偏头痛(临床定义为每月头痛发作1~14 d)的药物预防策略制定了本临床指南。该指南旨在为临床医师提供基于循证医学的诊疗建议,适用于神经内科、全科医学及头痛专科的临床实践场景。

ACP基于现有证据提出了3项有条件推荐(证据确定性等级为低)的核心建议:(1)建议临床医师在门诊环境中为非妊娠成人患者启动单药预防治疗;(2)对于初始治疗出现不耐受或疗效不足的患者,建议采用替代治疗方案;(3)强调治疗决策应当结合患者个体特征进行动态调整。这些建议的实施需充分考虑患者的共病状态、潜在药物相互作用、治疗预期目标以及长期治疗的成本效益比等因素。

本指南特别指出,在实际临床应用中应当建立规范的疗效监测与随访评估机制。鉴于推荐意见的有条件性特征,临床医师需要结合患者具体情况灵活应用,并在治疗过程中持续评估疗效与安全性。指南为临床决策提供了从药物选择到方案优化的系统性框架,同时强调了医患共同决策在治疗过程中的重要性。本指南通过系统评估不同药物预防发作性偏头痛的相对疗效,为临床医师的药物选择提供循证依据(见图1)。



*表示指南发布前被排除；ACE，血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme)；ACP，美国医师协会(American College of Physicians)；ARB，血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin II-receptor blocker)；CGRP，降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)；mAb，单克隆抗体(monoclonal antibody)；SNRI，5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)；SR，系统评价(systematic review)；SSRI，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor)；TCA，三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant)。

图1 选择干预措施进行比较有效性评估和临床指南建议

在启动任何预防性药物治疗前，需全面评估可干预的急性发作诱因及影响因素，重点讨论生活方式调整的重要性，包括维持水合状态、规律充足睡眠及适度体育活动。同时应评估患者急性期药物治疗方案的适当性与剂量充分性。

目前尚缺乏基于证据的预防性药物治疗启动标准。对于存在严重致残性头痛、急性治疗不耐受或禁忌、以及急性药物使用超频的患者，即使已接受充分急性治疗，仍应考虑预防性药物治疗。需特别强调治疗依从性的重要性，因预防性治疗的效果通常在持续用药数周后逐渐显现。

鉴于推荐治疗方案净效益相近，本指南将治疗成本作为药物选择的关键考量因素。但实际治疗费用存在个体差异，临床决策时需综合评估患者经济状况与个人偏好。当推荐治疗方案出现不耐受或疗效不足时，可考虑血管紧张素转换酶抑制剂(赖诺普利)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(坎地沙坦或替米沙坦)或选择性5-HT再摄取抑制剂(氟西汀)作为替代

选择。

对于育龄期、妊娠或哺乳期患者，需充分讨论药物治疗的潜在风险。建议预防性药物治疗从低剂量起始，逐步滴定至预期疗效。若经过合理治疗周期(通常2~3个月)未达预期效果，或出现不良事件，应及时调整治疗方案。头痛日记有助于疗效评估、药物过度使用识别及疾病进展监测。关于预防性药物治疗的停用时机尚无定论，需定期重新评估治疗的获益风险比与经济负担。

7 治疗方案未推荐方面的说明及证据局限性解读

现有证据尚不足以支持对血管紧张素转换酶抑制剂(赖诺普利)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(坎地沙坦和替米沙坦)及选择性5-HT再摄取抑制剂(氟西汀)做出明确推荐，但相关讨论已纳入临床考量部分。现有研究普遍存在样本量小、偏倚风险中至高等局限性，虽显示一定疗效但缺乏充分的比较有效性数据。鉴于联合治疗未显示额外获益且可能增加

不良事件风险,CGC未对托吡酯与阿米替林的联合方案做出推荐。

系统评价纳入的研究多将干预措施与安慰剂对照(网络荟萃分析中的常见对照),而直接头对头比较研究稀缺。这导致多数比较有效性结果证据确定性不足或缺乏主要结局数据。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(坎地沙坦和替米沙坦)的疗效证据大多确定性不足,仅有一个低确定性证据显示其与 β 受体阻滞剂在不良事件导致停药方面差异不显著。现有比较研究均未报告预防性药物治疗对躯体功能或急诊就诊频率的影响数据。多数药物类别比较的证据确定性低或不确定,部分归因于符合本主题的比较研究匮乏。

今后亟需以患者为中心设计严谨的比较性临床试验,全面评估各类预防性药物治疗方案的临床疗效与成本效益。研究设计应纳入以患者为中心的结局指标,包括基于效用的生活质量评估(如EQ-5D),并考虑按年龄、种族和民族进行亚组分析。

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:李一凡、董天一、陈俊玮负责撰写论文;仲芳田、莫多、张吴琼负责文献收集;吴百华、施苗负责图表绘制;董铭、于澎负责拟定写作思路、指导撰写论文、修改论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019 [J]. J Headache Pain, 2020, 21(1): 137.
- [2] Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019: A systematic analysis for the global burden of disease study [J]. 2019, The Lancet, 396(10258): 1204-1222.
- [3] Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys [J]. Headache, 2021, 61(1): 60-68.
- [4] Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Figures and trends from government health studies [J]. Headache, 2018, 58(4): 496-505.
- [5] Cohen F, Brooks CV, Sun D, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: A systematic review [J]. Headache, 2024, 64(5): 516-532.
- [6] Gooch CL, Pracht E, Borenstein AR. The burden of neurological disease in the United States: A summary report and call to action [J]. Ann Neurol, 2017, 81(4): 479-484.
- [7] Lipton RB, Nicholson RA, Reed ML, et al. Diagnosis, consultation, treatment, and impact of migraine in the US: Results of the OVERCOME (US) study [J]. Headache, 2022, 62(2): 122-140.
- [8] Yang B, Vernooij RWM, Idema DL, et al. Patients' values and preferences regarding pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: A systematic review for the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2025, 178(3): 381-388.
- [9] Damen JAA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: A systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2025, 178(3): 369-380.
- [10] Qaseem A, Kansagara D, Lin JS, et al. The development of clinical guidelines and guidance statements by the clinical guidelines committee of the American College of Physicians: Update of methods [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(12): 863-870.
- [11] Qaseem A, Wilt TJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, et al. Disclosure of interests and management of conflicts of interest in clinical guidelines and guidance statements: Methods from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2019, 171(5): 354-361.
- [12] Qaseem A, Forland F, MacBeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines [J]. Ann Intern Med, 2012, 156(7): 525-531.
- [13] Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A, et al. Improving adherence to therapy and clinical outcomes while containing costs: opportunities from the greater use of generic medications: Best practice advice from the clinical guidelines committee of the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2016, 164(1): 41-49.

引证本文:李一凡,董天一,陈俊玮,等. 美国医师协会发作性偏头痛门诊药物预防临床指南解读[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(7): 610-614.