

Treatment Guidelines for Acute and Preventive Treatment of Cluster Headache

Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society

Abstract-

The Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society evaluated both the acute and the preventive treatments for cluster headache now being used in Taiwan, based on the principles of evidence-based medicine. We assessed the quality of clinical trials and levels of evidence, and referred to other treatment guidelines proposed by other countries. Throughout several panel discussions, we merged opinions from the subcommittee members and proposed a consensus on the major roles, recommended levels, clinical efficacy, adverse events and cautions of clinical practice regarding acute and preventive treatments of cluster headache.

The majority of Taiwanese patients have episodic cluster headaches, because chronic clusters are very rare. Cluster headache is characterized by severe and excruciating pain which develops within a short time and is associated with ipsilateral autonomic symptoms. Therefore, emergency treatment for a cluster headache attack is extremely important. Within the group of acute medications currently available in Taiwan, the subcommittee determined that high-flow oxygen inhalation has the best evidence of effectiveness, followed by intranasal triptans. Both are recommended as first-line medical treatments for acute attacks. Oral triptans were determined to be second-line medications. For transitional prophylaxis, oral corticosteroids are recommended as the first-line medication, and ergotamine as the second-line choice. As for maintenance prophylaxis, verapamil has the best evidence and is recommended as the first-line medication. Lithium, melatonin, valproic acid, topiramate and gabapentin are suggested as the second-line preventive medications. Surgical interventions, including occipital nerve stimulation, deep brain stimulation, radiofrequency block of the sphenopalatine ganglion, percutaneous radiofrequency rhizotomy and trigeminal nerve section, are invasive and their long-term efficacy and adverse events are still not clear in Taiwanese patients; therefore, they are not recommended currently by the subcommittee.

The transitional and maintenance prophylactic medications can be used together to attain treatment efficacy. Once the maintenance prophylaxis achieves efficacy, the transitional prophylactic medications can be tapered gradually. We suggest the corticosteroids be used within two weeks, if possible. The duration of maintenance treatment depends on the individual patient's clinical condition, and the medications can be tapered off when the cluster period is over.

Key Words: cluster headache, oxygen therapy, preventive therapy, triptans, corticosteroid

From the Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society: Ping-Kun Chen, Hsi-Ming Chen, Wei-Hung Chen, Yen-Yu Chen, Jong-Ling Fuh, Lian-Hui Lee, Yi-Chu Liao, Kao-Chang Lin, Hung-Pin Tseng, Jing-Jane Tsai, Po-Jen Wang, Shuu-Jiun Wang, Chun-Pai Yang, Chun-Hing Yiu and Zin-An Wu (The authorship was listed in the alphabetic order of the last name except for the first author)

Received May 19, 2011. Accepted June 28, 2011.

Correspondence to: Taiwan Headache Society.
E-mail: taiwan.head@msa.hinet.net

叢發性頭痛治療準則

台灣頭痛學會治療準則小組

中文摘要

本小組針對台灣目前臨床使用的叢發性頭痛急性治療、預防用藥與國外手術治療方式，以實證醫學的方式，評估其研究品質、證據等，並參考其他國家的治療準則，歷經多次討論與意見整合，對該藥物與治療方式在叢發性頭痛的角色、推薦等級、臨床療效與不良反應等使用時注意事項提出共識。

國人叢發性頭痛大多屬於陣發性，極少患者會發展成慢性叢發性頭痛。治療可分為急性治療與預防治療。叢發性頭痛發作時，在短時間內達到極痛程度，並伴隨同側自主神經症狀，所以及時的治療能為患者帶來相當大的幫助。台灣可用於叢發性頭痛急性發作的治療方式中，以高流速純氧吸入的證據等級與效果最佳，其次為鼻噴劑型的翠普登類藥物，皆建議作為第一線治療。口服翠普登類藥物建議作為二線治療考慮。過渡預防用藥中，口服類固醇可為優先選擇。麥角鹼類藥物則建議為二線治療考慮。維持預防用藥中，verapamil證據等級最佳，建議作為第一線治療。lithium、melatonin、valproic acid、topiramate、gabapentin等藥物建議作為二線治療考慮。至於手術治療方面（包括枕神經刺激術、深腦刺激手術、蝶?神經節射頻阻斷、經皮射頻脊髓根切斷術、三叉神經截斷），由於屬侵入性治療，長期的療效與副作用仍無定論，台灣目前尚未有經驗可供參考。年。療效與不良反應等使用時之注意事項提出共識藥物預防用藥選擇，依照病患個人狀況，可同時使用過渡預防用藥與維持預防用藥。等待維持預防用藥發揮作用後，逐漸停用過渡預防藥物。過渡預防藥物中之類固醇的使用儘量不要超過兩星期。維持預防藥物則應依照病人情況，等待叢發期結束後逐漸停藥。

關鍵字：叢發性頭痛、氧氣治療、翠普登、預防治療、類固醇

Acta Neurol Taiwan 2011;20:213-227

台灣頭痛學會治療準則小組：
陳炳錕、陳錫銘、陳威宏、陳彥宇、傅中玲、李連輝、廖
翊筑、林高章、曾弘斌、蔡景仁、王博仁、王署君、楊鈞
百、姚俊興、吳進安
(除第一作者外，其餘作者乃依英文姓氏字母排列)

通訊作者：台灣頭痛學會
E-mail: taiwan.head@msa.hinet.net

前言

叢發性頭痛 (cluster headache) 雖然盛行率僅 0.069-0.33%^(1,2)，卻是原發性頭痛中頭痛嚴重程度最嚴重的一種。早期，叢發性頭痛被認為是偏頭痛的一種變異型⁽³⁾。1962年，頭痛分類特別委員會制定頭痛分類時⁽⁴⁾，將叢發性頭痛正式定名，才與偏頭痛有了較清楚的區隔。

根據國際頭痛疾病分類第2版 (The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition)⁽⁵⁾的定義，叢發性頭痛屬於三叉自律神經頭痛 (Trigeminal autonomic cephalalgias) 的一種，又可分為陣發性叢發性頭痛與慢性叢發性頭痛兩種。診斷基準如下：

3.1 叢發性頭痛

- A. 至少有五次符合基準B-D之發作
- B. 位於單側眼眶、上眼眶及/或顳部重度或極重度疼痛，如不治療可持續15至180分鐘
- C. 頭痛時至少伴隨下列一項：
 1. 同側結膜充血及/或流淚
 2. 同側鼻腔充血及/或流鼻水
 3. 同側眼皮水腫
 4. 同側前額及臉部出汗
 5. 同側瞳孔縮小及/或眼皮下垂
 6. 不安的感覺或躁動
- D. 發作頻率為每二日一次至每日八次
- E. 非歸因於其他疾患

3.1.1 陣發性叢發性頭痛

- A. 發作符合3.1叢發性頭痛基準A-E
- B. 至少有兩次叢發期，為時7-365日，其中間隔 \geq 1個月無痛的緩解期

3.1.2 慢性叢發性頭痛

- A. 發作符合3.1叢發性頭痛基準A-E
- B. 反覆發作 $>$ 1年而無緩解期，或緩解期持續 $<$ 1個月

叢發性頭痛逐漸受到重視，相關的藥物與治療研究也日漸增多。由於病人的人數較少，使得雙盲隨機對照的藥物療效研究較為困難與稀少。因此許多治療藥物的選擇是來自於臨床資料的蒐集，而非依據病理生理學的理論分析^(6,7,8)。也因此，治療藥物的選擇仍無統一標準。相較於偏頭痛，各國在治療準則的制定上仍然較為缺乏，目前僅有歐洲神經學會聯盟於2006年提出的三叉自律神經痛的治療準則⁽⁹⁾以及美國神經學會於2010年所提出的叢發性頭痛急性與預防藥物治療準則⁽¹⁰⁾。根據臺北榮總與台南新樓醫院的研究結果，台灣叢發性頭痛的病患臨床表現並不完全與西方國家相同，絕大多數是陣發性叢發性頭痛，慢性叢發性頭痛的病患非常少見，目前為止僅一位病患在文獻中報告^(11,12)。僅有5成的叢發性頭痛病患出現診斷標準之一的“不安的感覺或躁動”。此外，雖然同時合併偏頭痛相關症狀的情形並不罕見，但出現“預兆”的比例則相當低⁽¹¹⁾。而本治療準則以實證醫學的方式逐一介紹台灣目前叢發性頭痛的急性治療用藥、過渡預防用藥、維持預防用藥以及手術治療等，提供臨床醫師參考。本準則的證據等級分類，則是參考美國神經學會^(13,14)，分為[I]~[IV]不同等級 (附錄)。推薦強度則分為[A]~[C]三個等級，[D]代表目前不建議使用。

1. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugesia E. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986;6:159-162.
2. Sjaastad O, Bakkevig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2003;23:528-533.
3. Harris W. Ciliary (migrainous) neuralgia and its treatment. *BMJ* 1936;1:457-460.
4. Ad Hoc Committee on Classification of Headache: Classification of Headache. *JAMA* 1962;179:717-718.
5. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
6. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000;20:787-803.
7. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a

- trigeminal autonomic cephalalgia. *Lancet Neurology* 2002; 1:251-257.
8. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005;366:843-855.
 9. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-1077.
 10. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010;75:463-473.
 11. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, Lu SR, Chung CT, Tsou HK, Wang SJ. Cluster headache in the Taiwanese - a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004;24:631-638.
 12. Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM. Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India* 2010;58:284-287.
 13. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-763.
 14. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.

急性治療

氧氣

吸入純氧[Ib, A]：Holton是第一位提出100%氧氣能夠治療叢發性頭痛的人⁽¹⁾。1981年，Kudrow以50位叢發性頭痛病患進行研究，在叢發性頭痛急性發作時以面罩吸入純氧。純氧流速為7L/min，在15分鐘內有82%的發作能達到頭痛緩解。其中，62%的發作在最初的7分鐘內達到緩解，8-10分鐘與10-15分鐘頭痛緩解率則分別為31%與7%⁽²⁾。另一收錄19位病人的雙盲交叉研究中，在6次叢發性頭痛急性發作時，若使用非再吸式面罩（non-rebreathing mask）吸入流速6L/min純氧，15分鐘內，可以使56%的發作達到明顯緩解，甚至完全消失，而在吸入空氣的對照組中僅有7%達到同樣的效果⁽³⁾。在一個大型隨機雙盲交

叉研究中，在109位病患，共計298次叢發性頭痛發作中，以非再吸式面罩吸入高流速（12L/min）純氧治療，78%的發作可以在15分鐘內達到頭痛停止的效果，而對照組中僅有20%⁽⁴⁾。台灣的研究也發現，71%病人自行報告使用高流速純氧可使叢發性頭痛緩解⁽⁵⁾。在以上研究中，高流量純氧治療都未出現明顯副作用。關於純氧對於叢發性頭痛病患臨床的治療情形，在美國一個大型的研究中，作者藉由叢發性頭痛教育推廣機構以電子郵件完成1134位曾被診斷為叢發性頭痛病患的問卷調查。70%的病患肯定氧氣吸入的確可以治療他們叢發性頭痛的急性發作。此治療效果並不因為年紀、性別、是否抽菸以及每日發作頻率高低而有差別。但對陣發性叢發性頭痛的治療效果優於慢性叢發性頭痛(73% vs. 62%)。此外，52%的病患報告當同時使用翠普登（triptans）類藥物與氧氣合併治療時，頭痛可於20分鐘內停止⁽⁶⁾。

叢發性頭痛病患接受吸入氧氣治療時，以非再吸式面罩吸入純氧，流速為7-12L/min，時間連續15分鐘以上[A]。就效果而言，發作時越早使用純氧，效果越好⁽²⁾。另外，約有25%的病人使用純氧治療後，疼痛並未真正消失，而是延遲幾分鐘到幾個小時後再度發作²，在這些病人，純氧的使用需有所限制，否則頭痛發生的頻率可能會增加⁽²⁾。吸入純氧治療最大的優點是副作用少，無嚴重併發症或使用上的絕對禁忌，但由於氧氣的使用不是隨處可得，因此也限制了臨床使用上的可行性。而其他氧氣的使用方式仍未有定論，也可能有效[C]。

而高壓氧的使用，僅有少數病例研究發現高壓氧能夠快速解除急性叢發性頭痛^(7,8)[IV, C]。在預防叢發性頭痛方面，在一雙盲對照研究中，顯示高壓氧對預防叢發性頭痛並無療效⁽⁹⁾。

1. Horton BT. Histaminic cephalalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1956;31:325-333.
2. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21:1-4.
3. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42:362-363.
4. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*

2009;302:2451-2457.

5. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, Lu SR, Chung CT, Tsou HK, Wang SJ. Cluster headache in the Taiwanese - a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004;24:631-638.
6. Rozen TD, Fishman RS. Inhaled oxygen and cluster headache sufferers in the United States: use, efficacy and economics: results from the United States Cluster Headache Survey. *Headache* 2011;51:191-200.
7. Weiss LD. Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. *Headache* 1989;29:109-110.
8. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobuzzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993;52:243-245.
9. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002;22:730-739.

翠普登 (Triptans)

翠普登是血清張力素 (Serotonin, 5-HT) 1B/1D 接受器的活化劑。目前台灣上市的翠普登類藥物有「英明格」(sumatriptan, Imigran®) 與「邁歐芙」(rizatriptan, Migoff®) 兩種。在台灣, 目前英明格有口服速效錠 (fast-disintegrating/rapid-release tablet) 與鼻噴劑 (nasal-spray) 兩種劑型。而皮下注射劑型則未在台灣上市。而邁歐芙僅有錠劑, 且未有叢發性頭痛相關的研究報告。(註: 目前健保只給付翠普登類藥物於急性偏頭痛治療)

Sumatriptan (英明格)

Sumatriptan 6mg皮下注射 [Ib, A] : 在兩個隨機雙盲對照研究中^(1,2), 共173位病患於叢發性頭痛急性發作時接受sumatriptan 6mg皮下注射治療, 10分鐘內能使36-49%病患頭痛明顯緩解(減輕至自訴僅輕微頭痛)或消失, 而15分鐘內達到此效果的病患高達74-75%。在長時間使用的效果與安全性方面, 有兩個大型的開放標籤 (open-label) 研究^(3,4), 在分別為3個月與1年的急性叢發性頭痛治療追蹤中, 共計138位病患6353次與52位病患2031次叢發性頭痛發作, 以sumatriptan 6mg皮下注射治療後, 在15分鐘內達到頭

痛緩解的比例分別為96%與88%, 而且每日重複使用後並無明顯反彈現象 (rebound) 或藥效減退 (tachyphylaxis) 現象。副作用與急性偏頭痛長期使用研究中相似。另外, 研究中也發現在慢性叢發性頭痛的病人, 15分鐘能達到頭痛完全停止的比例較陣發性頭痛差一些 (60% vs. 72.9%)⁽⁴⁾。

Sumatriptan鼻噴劑 (nasal-spray) 20mg [Ib, A] : 最近一隨機雙盲對照研究中, 118位病患154次叢發性頭痛發作中, 77次以sumatriptan鼻噴劑20mg治療, 30分鐘內能使57%的發作達到頭痛緩解, 46%的發作達到頭痛停止⁽⁵⁾, 治療效果明顯優於對照組 (27%頭痛緩解, 18%頭痛停止)。但若與6mg皮下注射相比, 效果較差^(5,6)。Sumatriptan鼻噴劑在單次頭痛發作建議劑量為20mg, 24小時內最大劑量為40mg。

Sumatriptan錠劑 [III, C] : 目前Sumatriptan錠劑並無設計良好的對照研究, 在國內一病患自行報告研究中⁽⁷⁾, 49位病患於叢發性頭痛發作時服用Sumatriptan錠劑50mg, 高達80%病患頭痛有效緩解。另一國外臨床觀察研究中⁽⁸⁾, 78位病患服用Sumatriptan錠劑 (劑量不明), 有42.3%病患頭痛有效緩解。Sumatriptan錠劑在單次頭痛發作建議劑量為50-100mg, 24小時內最大劑量為300mg。

翠普登類藥物的副作用最常見的如噁心、嘔吐、頭暈、倦怠、嗜睡、胸口與頸部緊繃或疼痛⁽⁹⁾、軀幹或四肢感覺異常^(10,11)。這些副作用的發生率和劑量有關, 劑量越高, 相對發生的機會越大。必須注意的是, 若病患具有腦血管疾病、冠狀動脈疾患、高血壓控制不良、肝腎衰竭、雷諾氏症 (Raynaud's disease)、或正處於懷孕或哺乳狀態的婦女, 都不適合使用翠普登類藥物⁽¹²⁾。翠普登類藥物不可併用含有麥角鹼類 (ergots) 之製劑或麥角衍生物 (包括methysergide)。

1. Ekbom K, The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:322-326.
2. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol*

- Scand 1993;88:63-69.
3. Ekbohm K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D, Micelli G. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6mg). *Cephalalgia* 1995;15:230-236.
 4. Göbel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one year long-term study. *Neurology* 1998;51:908-911.
 5. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60:630-633.
 6. Hardebo JE, Dahlof C. Sumatriptan nasal spray (20mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18:487-489.
 7. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, Lu SR, Chung CT, Tsou HK, Wang SJ. Cluster headache in the Taiwanese - a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004;24:631-638.
 8. Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 2006;46:1246-1254.
 9. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002915.
 10. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-1675.
 11. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69:821-826.
 12. Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, Loutfi H, Welch KM, Goadsby PJ, Hahn S, Hutchinson S, Matchar D, Silberstein S, Smith TR, Purdy RA, Saiers J; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414-425.

麥角鹼及其衍生物 (Ergot Derivatives) [III,C]

麥角鹼主要作用於血清張力素1B/1D接受器，但專一性不如翠普登，還會影響多巴胺、腎上腺素等系統⁽¹⁾。從1937年Harris⁽²⁾首次提出麥角胺 (ergotamine) 在叢發性頭痛急性期的使用之後，麥角胺與麥角胺制劑 dihydroergotamine (DHE) 用於治療叢發性頭痛急性發作已經超過70年。

麥角胺在叢發性頭痛急性發作的療效報告僅來自於開放標籤(open-level)的研究。在一早期研究中⁽³⁾，14位叢發性頭痛病人急性發作時以口服麥角胺 1mg/咖啡因100mg治療，其中10位(71%)得到明顯改善。另一收錄50位叢發性頭痛病患的研究中，發現麥角胺舌下錠在15分鐘內能使70%的發作達到頭痛緩解⁽⁴⁾。此外，另一臨床觀察中也發現靜脈注射的麥角胺在叢發性頭痛病人有快速且有效的治療效果⁽⁵⁾。

吸入型的麥角胺製劑DHE，在一些開放標籤的研究中得到不錯的治療效果^(6,7)。靜脈注射DHE也被早期的一些開放標籤研究認為是有效的急性治療方式之一^(8,9)。然而目前台灣地區並無舌下錠、注射與吸入型DHE。

目前為止，沒有設計良好的對照實驗可以證明麥角鹼類藥物在叢發性頭痛急性發作時的治療效果。作為急性治療用藥，口服麥角胺與麥角胺製劑DHE吸收不穩定且起始作用時間太慢。

麥角胺副作用有噁心、嘔吐、雙腳無力、心跳減緩、腹瀉，手腳冰冷，更有長期抑制冠狀動脈血流的可能⁽¹⁾。正在懷孕或哺乳的婦女或腦血管疾病、冠狀動脈疾患、高血壓控制不良、肝腎衰竭、雷諾氏症患者不宜使用此藥^(1,10)。在2006年發表的一大型研究顯示⁽¹¹⁾，過度使用麥角胺，會使得腦血管、心血管或周邊血管缺血機會增加2.55倍。在心血管疾病長期使用藥物病患，若同時過度使用麥角胺，更會使缺血機會增加達4倍以上。

1. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.

2. Harris W. The facial neuralgias. London: Humphrey Milford Oxford University Press, 1937.
3. Horton BT, Ryan R, Reynolds JL. Clinical observations of the use of EC110, a new agent for the treatment of headache. Proc Staff Meetings Mayo Clinic 1948;23:105-108.
4. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981;21:1-4.
5. Kunkle EC, Pfiesser J, Wilhoit WM, Hamrick LW Jr. Recurrent brief headache in cluster pattern. Trans Am Neurol Assoc 1952;27:240-243.
6. Speed WG. Ergotamine tartrate inhalation: a new approach to the management of recurrent vascular headaches. Am J Med Sci 1960;240:327-331.
7. Graham JR, Malvea BP, Graham HF. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton' syndrome. N Engl J Med 1960;263:802-804.
8. Horton BT. Histaminic cephalgia. Lancet 1952;72:92-98.
9. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headache. Neurology (Minneapolis) 1958;8:653-663.
10. Members of the task force: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006;13:560-572.
11. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. Neurology 2006;67:1128-1134.

其他急性治療

止痛藥 Analgesics

嗎啡類 (Opiates)、非類固醇抗發炎藥物 (Non-steroid anti-inflammatory drugs)、複方止痛製劑 (FDC, Fixed drug combinations) 在叢發性頭痛的急性治療都沒有確定的效果。在一60人的開放標籤研究中⁽¹⁾，僅有21%的病人使用口服止痛藥能夠緩解頭痛。

Lidocaine [IIa, C]

研究顯示4-10%的lidocaine 1ml沾濕棉球後，經由鼻腔放置到頭痛側的鼻腔內側翼窩 (pterygopala-

tine fossa) 附近，請病人將頭後仰45度且轉向頭痛側30-40度，可使病人得到輕度到中度的改善^(2,3,4)。在一收錄15位由nitroglycerin誘發叢發性頭痛的雙盲對照研究中⁽⁵⁾，在鼻腔中接近蝶顎窩 (sphenopalatine fossa) 處放入沾有10% lidocaine、10% cocaine hydrochloride的棉棒5分鐘，與使用生理食鹽水的對照組頭痛時間 (59.3 minutes) 相比，雖然兩種治療方式都使頭痛時間明顯下降 (31.3 minutes vs. 37.0 minutes)，但達到治療效果的時間太久，且執行治療的方式容易造成病患不舒服，臨床上並不建議作為急性治療的優先選擇方式。

Octreotide [Ib, B]

是一種人工合成的體抑素 (somatostatin) 類似物。在過去的臨床的研究中曾發現靜脈注射與皮下注射體抑素 (somatostatin) 可以快速減輕叢發性頭痛⁽⁶⁾，在2004年一收錄57位病人的雙盲對照研究中發現，皮下注射Octreotide 100 μ g，在30分鐘內有效頭痛緩解率明顯優於對照組 (52% vs. 36%)⁽⁷⁾。

1. Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. Headache 1996;36:105-107.
2. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. Headache 1995;35:83-4.
3. Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. Annals of Pharmacotherapy 1997;31:914-915.
4. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. Current Pain and Headache Reports 2003;7:139-143.
5. Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, Nappi G. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. Cephalalgia 2000;20:85-91.
6. Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. Pain 1984;18:359-365.
7. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. Annals of Neurology 2004;56:488-494.

預防治療

過渡預防治療 (Transitional prophylaxis)

類固醇 Corticosteroids [III, C]

類固醇使用在叢發性頭痛預防已經超過30年，但仍然無大型的隨機雙盲對照研究證實類固醇的療效，早期一些小型雙盲對照或開放標籤研究顯示口服prednisone (10-80mg/day) 在叢發性頭痛急性發作時都能夠有效的減輕甚至停止頭痛的發作^(1,2,3)。研究中也發現當逐漸減少prednisone使用時，79%的病人發生頭痛反彈的現象⁽²⁾。另一收錄13位陣發性叢發性頭痛病患的臨床觀察研究中發現，在急性發作時給予病患單一次大劑量methylprednisolone (30mg/kg) 以靜脈點滴內注射3小時後，7日內病患平均每日發作頻率明顯降低⁽⁴⁾。

即使沒有足夠的臨床證據，許多專家仍然肯定類固醇在短期預防用藥上的療效^(5,6)，可以做為其他預防用藥達到治療效果前的短期預防。一般而言，口服prednisone開始使用時以每天每公斤1毫克的劑量，最大劑量不超過100毫克為標準，使用五天後每天應減少10毫克⁽⁶⁾，直到逐漸停藥為止。

需注意的是，短期類固醇的使用雖然安全，但曾有研究指出短期類固醇的使用仍可能增加股骨頭壞死的危險性，特別若在一年之中使用兩次以上則危險性更高⁽⁷⁾。因此，類固醇治療只適合短期預防，不應長期或多階段使用。另外，prednisone在肝臟活化而轉變為prednisolone。台灣目前常用藥物為prednisolone，兩者藥效相當。

1. Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst* 1975;36:375-376.
2. Couch JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978;18:219-221.
3. Kudrow L. Cluster headache: mechanisms and management. Oxford: Oxford University Press, 1980.
4. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005;25:290-295.
5. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diag-

nosis and management. *Drugs* 2002;62:61-69.

6. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-1077.
7. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma* 1999;36:77-95.

麥角鹼及其衍生物 (Ergot Derivatives) [III, C]

在預防治療上，早期一些小型的臨床觀察中曾發現麥角胺具有預防叢發性頭痛的療效^(1,2)。近年來，由於麥角鹼過度用藥的危險性與副作用⁽³⁾，並不建議長期使用於預防叢發性頭痛的治療。但包括歐洲神經學會聯盟 (EFNS) (4)在內的許多專家仍考慮把短期每日傍晚時給予2mg的口服麥角胺，當作預防“夜間發作型”叢發性頭痛發作的治療方式之一^(2,5)。

1. Symonds CP. A particular variety of headache. *Brain* 1956;79:217-232.
2. Ekbom K. Ergotamine tartrate orally in Horton's 'histaminic cephalgia' (also called Harris's ciliary neuralgia). *Acta Psychiatr Scand* 1947;22 (Suppl46):105-113.
3. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128-1134.
4. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-1077.
5. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000;20:787-803.

翠普登 (Triptans) [IIb, D]

Sumatriptan (英明格)

以sumatriptan錠劑預防性用藥與預測發作前提早投藥方面，在一隨機雙盲研究中，169位病患以100mg每日三次連續一周的治療中，結果顯示並無法

預防叢發性頭痛發作⁽¹⁾。

1. Monstad I, Krabbe A, Micieli G. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995;35:607-613.

大枕神經阻斷 (Greater occipital nerve blockade) [IIa, B]

臨床上曾觀察到大枕神經阻斷 (Greater occipital nerve blockade) 對於叢發性頭痛病人過渡預防治療的效果在兩週內可高達60%^(1,2)。在一收錄25人的雙盲對照研究中發現⁽³⁾，治療組施打速效與長效混合類固醇治療後，高達80%以上在一週內可達到頭痛完全停止，且四周後仍無頭痛復發。目前研究中，長期療效仍然不明^(3,4)。副作用方面，僅有少數人有局部掉髮與皮膚萎縮的情形⁽⁵⁾。

1. Anthony M. Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve. In: Rose C, ed. *Migraine*. Basel: Karger, 1985:169-173.
2. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:520-522.
3. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: A double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005;118:92-96.
4. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes-prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006;122:126-129.
5. Shields KG, Levy MJ, Goadsby PJ. Alopecia and cutaneous atrophy after greater occipital nerve infiltration with corticosteroid. *Neurology* 2004;63:2193-2194.

維持預防治療 (Maintenance prophylaxis)

Verapamil [Ib, A]

依據目前有限的研究資料，verapamil仍然是許多治療建議中維持預防用藥的首選^(1,2)。早期針對陣

發性與慢性叢發性頭痛的開放標籤研究中，當使用verapamil治療時，69-100%的病人發作頻率有明顯的改善^(3,4)。在一個收錄30人的陣發性叢發性頭痛雙盲對照研究中發現，在verapamil 360mg/day，連續兩週的治療下，80%的病人頭痛發作頻率下降>50%，而對照組中沒有任何病人達到此效果⁽⁵⁾。另一個慢性叢發性頭痛的雙盲交叉研究中，針對verapamil 360 mg/day、lithium 900mg/day的預防效果來比較，在8週的治療後，發現verapamil與lithium療效相當。此外，verapamil的效果較lithium快，副作用也較少⁽⁶⁾。而在台灣的研究中也發現，在以verapamil治療的89位陣發性叢發性頭痛病患中，有72位（81%）報告在2個月內頭痛緩解⁽⁷⁾。

整體而言，verapamil是對陣發性與慢性叢發性頭痛都有效的維持預防用藥，臨床上病人的耐受性佳且副作用不大，而且可與prednisolone、ergotamine等短期預防用藥合併使用。雖然目前治療劑量並無定論，但一般常用的劑量範圍240-480mg/day，使用時可從80mg每日3次開始，依照病人的臨床反應以每10-14天80mg的方式逐漸增加^(1,8)。若使用長效藥物，可減少服用次數，臨床上較符合病人的方便性。在副作用方面，由於verapamil會影響房室節的傳導，導致心電圖上PR區間延長、心跳減緩甚至房室阻斷。在2007年一研究中發現，在服用verapamil 5個月內，有20%的病人出現與劑量無相關性的房室阻斷或心跳過慢的情形⁽⁹⁾。因此，若需長期使用時，宜注意上述問題，以確定無相關副作用的發生。verapamil可能的副作用包括低血壓、便秘、噁心、疲倦、眩暈、心跳減緩、水腫等情形。

1. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003;63:1637-1677.
2. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-1077.
3. Jonsdottir M, Meyer JS, Rogers RL. Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. *Headache* 1987;27:364-369.

4. Gabai IJ, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29:167-168.
5. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study vs. placebo. *Neurology* 2000;54:1382-1385.
6. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411-417.
7. Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, Lu SR, Chung CT, Tsou HK, Wang SJ. Cluster headache in the Taiwanese - a clinic-based study. *Cephalalgia* 2004;24:631-638.
8. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. *Headache* 2007;47:969-980.
9. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007;69:668-75.

鋰鹽 (Lithium) [Ib, B]

鋰鹽是季節性情感疾病與躁鬱症的主要治療藥物。由於叢發性頭痛的周期性發作特色與這一類精神疾患相似，因而鋰鹽早期被認為可能是叢發性頭痛有效的預防用藥之一⁽¹⁾。一分析20個臨床效果的回顧研究顯示，在慢性叢發性頭痛的病人中有效的比例達到78%，而陣發叢發性頭痛病人為63%⁽²⁾。在一慢性叢發性頭痛的雙盲交叉研究中，比較鋰鹽與verapamil的預防療效⁽³⁾，發現鋰鹽與verapamil預防效果相當且都優於安慰劑。相反的，在另一針對陣發性叢發性頭痛27位病人的雙盲對照研究中，結果卻發現與安慰劑組無明顯差異性⁽⁴⁾。在維持治療效果上，有一研究發現在18位慢性叢發性頭痛病人中，治療後叢發期發作間隔可長達4年⁽⁵⁾。在大多數的研究中，鋰鹽的劑量在每日600-1200毫克之間⁽⁶⁾。

整體而言，由上述的研究中發現，鋰鹽在慢性叢發性頭痛的預防效果，較陣發性叢發性頭痛更為明確，但臨床使用上，治療濃度的範圍狹窄（0.6-1.2毫莫耳/升）以及副作用是需要注意的問題。其中，常見的副作用有無力、噁心、口渴、顫抖、視力模糊、口齒不清、以及白血球增加。而過量時會出現

嘔吐、食慾不振、腹瀉、皮膚脫屑、神智不清、步態不穩、眼震、外椎體路徑症狀、癲癇等症狀。另外，長期使用時須注意甲狀腺功能低下、腎功能受損合併引起尿崩症等問題。

1. Ekblom K. Lithium in the treatment of chronic cluster headache. *Headache* 1977;17:39-40.
2. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981;21:132-139.
3. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411-417.
4. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17:673-675.
5. Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 1983;3:109-114.

褪黑激素 (Melatonin) [IIa, B]

褪黑激素由松果體分泌，由下視丘的視叉上核調控，白天及黑夜會經由外在環境與內在基因而有不同的濃度變動⁽¹⁾。研究發現，叢發性頭痛病患於發期血中的melatonin濃度降低^(2,3)。在一雙盲先驅研究中⁽⁴⁾，收錄18位陣發性與2位慢性叢發性頭痛病患，隨機給予melatonin 10mg與安慰劑，發現melatonin組比安慰劑組病患每日發作的頻率與強度都有改善，其中有5位病患在5天後叢發期就已經停止。但在另一針對其他預防藥物治療無效時，附加給予melatonin的研究中⁽⁵⁾，6位慢性與3位陣發性叢發性頭痛病患接受安慰劑與melatonin各一個月的附加（add on）治療，平均頭痛的天數並未比服用安慰劑時減少。因此，melatonin對叢發性頭痛的療效目前為止尚無定論，仍須進一步的研究。

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195.
2. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster

headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:207-213.

3. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995;15:224-229.
4. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin vs. placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996;16:494-496.
5. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aube M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002;42:787-792.

抗癲癇藥物 (Anti-epileptic drugs: AED)

由於叢發性頭痛位置的特殊性，使許多研究都發現三叉神經的自發性活化造成感覺輸入，進而使三叉頸椎複體中 (trigeminal cervical complex) 神經元的二次活化，是叢發性頭痛的可能機轉原因之一⁽¹⁾。而在感覺輸入到三叉頸椎複體的過程中，GABA (gamma-amino butyric acid) type A受體至少扮演了一部份調節的角色⁽²⁾。因此，部分臨床試驗針對GABA相關的抗癲癇藥物探討對於叢發性頭痛可能的療效。

Valproic acid and 衍生物 [IV, C]

在一個回顧性的治療研究中，49位病患使用divalproex sodium做為單一或附加預防用藥，在劑量500-1500mg/day的情形下，73%的病患得到明顯的改善⁽³⁾。但在另一雙盲對照研究中，以使用sodium valproate 1000-2000mg/day單一藥物或安慰劑進行為期兩周的治療，雖然有50%使用sodium valproate病患頭痛發作頻率下降>50%，但在對照組中更有62%使用安慰劑的病患也達到同樣的效果⁽⁴⁾。此結果可能與叢發性頭痛自發性停止的特性有關。因此，目前valproic acid在叢發性頭痛預防的角色仍未確定。

Valproic acid常見的副作用有：掉頭髮、肥胖、顫抖、噁心、嘔吐、嗜睡、肝功能異常等⁽⁵⁾，另外，胰臟炎與血小板缺乏等雖不常見，但仍須注意。

Gabapentin [IV, C]

目前gabapentin在預防叢發性頭痛治療上的臨床資料仍然十分有限。在一個先驅型開放標籤研究中發現，針對12個對預防性治療失敗的慢性叢發性頭痛病患，給予gabapentin單一藥物治療，起始劑量300mg/day，每3天增加300mg至900mg/day，所有病人在8天內頭痛消失⁽⁶⁾。在另一個研究中，針對8位藥物治療無效的病患以gabapentin作為附加藥物，起始劑量以300mg/day，每3天增加300mg直到900mg/day，8周後若未達足夠療效，繼續增加劑量至病患症狀緩解，或無法忍受副作用為止。在4個月後的療效評估中，其中6位病患 (75%) 頭痛明顯緩解 (劑量範圍800-2700mg/day)，在追蹤6-12個月的療效評估時所有病患仍然能維持同樣的療效⁽⁶⁾。Gabapentin常見副作用包括頭昏、嗜睡與周邊水腫⁽⁷⁾。腎功能有問題的病人須減量使用。

Topiramate [III, C]

在單一藥物治療的開放標籤研究中，有兩篇研究人數分別為10人與26人，使用topiramate的劑量範圍為25-200mg/day，治療時間1到4個星期，58-90%病人可以達到叢發期停止^(8,9)。但是在另一篇開放性標籤研究中，33位病患使用topiramate的劑量範圍為50-200mg/day情況下，僅有21%達到頭痛頻率減少50%以上⁽¹⁰⁾。在台灣一收錄13位叢發性頭痛的開放標籤研究中發現，當topiramate的治療劑量為100-400mg/day，77%的病患可明顯縮短叢發期時間。其中，唯一1位慢性叢發性頭痛病患治療劑量達400mg/day時才使叢發性頭痛停止⁽¹¹⁾。topiramate為附加藥物來做治療的研究中顯示，使用劑量25-200mg/day，有9成的病人可以得到頭痛緩解⁽¹²⁾。

Topiramate常見的副作用有頭昏、疲倦、食慾不振、噁心、感覺異常、味覺異常、記憶力減退等中樞神經的副作用。其他較少見的有腎結石、急性近視、次發型狹角性青光眼。

1. Hardebo JE. The involvement of trigeminal substance P neurons in cluster headache: A hypothesis. *Headache* 1984;24:294-304.
2. Storer RJ, Akerman S, Shields KG, Goadsby PJ. GABAA

receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. *Brain Res* 2004;1013:188-193.

3. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:92-94.
4. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: Methodological issues. *Cephalalgia* 2002;22:205-208.
5. Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug resistant cluster headache responding to gabapentin: A pilot study. *Cephalalgia* 2001;21:744-746.
6. Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol* 2007;14:694-696.
7. Baillie JK, Power I. The mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:33-39.
8. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999;53:234-236.
9. Láainez MJA, Neto W, Jacobs D. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003;43:784-789.
10. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazzi L, Mea E, Bussone G. Topiramate in cluster headache prophylaxis: An open trial. *Cephalalgia* 2003;23:1001-1002.
11. Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM. Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India* 2010;58:284-287.
12. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002;42:796-803.

Wafarin [IIb,D]

在一個針對慢性叢發性頭痛的雙盲交叉研究中，收錄34位藥物治療無效且非高出血風險的病患，給予wafarin起始劑量2mg/day治療，並調整劑量以維持international normalized ratio (INR)在1.5-1.9範圍中。在為期12周的治療期間，服用wafarin的病人中，有17位病患(50%)達到叢發性頭痛停止的時間持續4周以上，而在服用安慰劑期間，僅8位病患

(11.8%)達到此一效果⁽¹⁾。

Wafarin最重要的副作用為增加出血風險，使用時須監測血中INR，國人一般服用劑量遠低於西方國家。有肝腎功能疾患、懷孕婦女以及其他凝血疾病之病患不宜使用。台灣的慢性叢發性頭痛患者極少，加上此藥物副作用，現階段並不建議使用。

1. Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. *Headache* 2011;51:713-725.

外科手術治療

有部分慢性叢發性頭痛病患接受多種藥物治療後，仍無法達到有效的緩解，因此外科手術成爲這一類病人考慮的治療方式，但由於長期治療效果仍未證實，臨床使用上應慎重選擇，目前僅在慢性叢發性頭痛病患經多重藥物治療失敗後才考慮手術治療。此外，破壞性手術應侷限於頭痛發作固定一側的病患，否則可能有增加對側發作的風險⁽¹⁾。截至目前爲止，國內並無相關手術治療之報告。常見的手術治療方式有以下幾種：蝶?神經節射頻阻斷 (radiofrequency block of the sphenopalatine ganglion)⁽²⁾，經皮射頻脊髓根切斷術 (percutaneous radiofrequency rhizotomy)⁽³⁾，三叉神經截斷 (trigeminal nerve section)^(1,4)。臨床效果仍然不確定，由毫無效果到完全頭痛解除都有個案報告。需注意的是，三叉神經截斷有角膜傷害的風險^(1,4)，曾有一病例報告顯示，在一慢性叢發性頭痛病患，即使施行完全的三叉神經感覺輸入端切除，病人仍然有持續性頭痛，並無任何改善⁽⁵⁾。伽瑪刀放射手術治療 (gamma knife radiosurgery) 也曾被用來治療叢發性頭痛，但效果不佳且副作用明顯⁽⁶⁾。

功能性影像學上發現，下視丘活化可能是叢發性頭痛的源頭^(7,8)。因此，後下視丘 (posterior hypothalamus) 深腦刺激手術 (deep brain stimulation) 也被用於藥物治療失敗的叢發性頭痛病患身上^(9,10)。目前在慢性叢發性頭痛患者接受深腦刺激手術以達到療效的報告，僅來自於觀察型研究^(11,12)。而唯一的隨機雙盲交叉研究所收錄的11位病人中，雖然並無法

證實治療組與對照組之間效果的顯著差異，但在一年後有60%執行深腦刺激手術病患，其頭痛頻率明顯緩解⁽¹³⁾。深腦刺激手術常見的副作用有暫時性複視、頭暈等問題^(12,13)。另外，亦有顱內出血與感染的風險，文獻上已有一位因顱內出血而死亡的報告⁽¹⁴⁾。

枕神經刺激術 (Occipital nerve stimulation) 是近年來另一個受到矚目的外科治療方式，目前僅有個案觀察研究報告，雖然人數不多，但結果顯示對於藥物治療無效的慢性叢發性頭痛病患，能夠有效緩解甚至停止頭痛的比例達到50-100%⁽¹⁵⁻¹⁸⁾。可能出現的副作用包括頸部肌肉攣縮、局部疼痛、感染以及電極移位等問題。

- Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003;60:1360-1362.
- Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 1997;87:876-880.
- Taha JM, Tew JM, Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995;35:193-196.
- Kirkpatrick PJ, O'Brien MD, MacCabe JJ. Trigeminal nerve section for chronic migrainous neuralgia. *Br J Neurosurg* 1993;7:483-490.
- Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002;125:976-984.
- Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: Prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:218-221.
- May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-278.
- May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5:732-733.
- Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345:1428-1429.
- Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003;52:1095-1101.
- Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain* 2004;127:2259-2264.
- Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, Remacle JM, de Noordhout AM. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: A pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128:940-947.
- Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lantéri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010;11:23-31.
- Leone M. Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol* 2006;5:873-877.
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: Long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007;369:1099-1106.
- Magis D, Allena M, Bolla M, Pasqua VD, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: A prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007;6:314-321.
- Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache-long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007;27:153-157.
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009;72:341-345.

總 結

叢發性頭痛急性治療用藥，根據台灣的現況，可優先考慮高流速純氧與鼻噴劑型翠普登類藥物治療，其次為口服翠普登類藥物。sumatriptan tablet-spray預防用藥選擇，依照病患個人狀況，可同時使用過渡預防用藥（如類固醇）與維持預防用藥（如

verapamil)。後者宜由小劑量逐漸增加，以減少不良反應與增加藥物耐受性。等待維持預防用藥發揮作用後，應逐漸停用過渡預防藥物。一般原則為類固醇的使用不宜超過2周，維持預防藥物則應依照病人情況，等待叢發期結束後逐漸停藥。若需長期使用，應監測藥物可能發生的相關副作用。至於手術治療方面，由於屬於侵入性治療，療效與長期的副作用目前仍無定論。

附 錄

證據等級 (Level of Evidence)

Level I 最高級證據

證據得自於代表性族群所完成之前瞻性 (prospective) 隨機對照試驗 (RCT, randomized controlled trial)，具隱蔽性的結果評量 (masked outcome measures)，且符合下列條件：

- * 主要結果 (primary outcome) 的定義清楚。
- * 排除/納入條件的定義清楚。
- * 中途退出或更換試驗組別的人數不致影響試驗結果，且對發生的原因有充分解釋。
- * 基準期之相關特徵有報告，且各治療組間的分布情形相當類似，或其差異經適當的統計校正。

一級證據還分兩種：

Ia：證據得自於隨機對照試驗之聚集分析

Ib：證據得自於一個 (含) 以上之隨機對照試驗

Level II 中級證據

證據得自於代表性族群所完成之前瞻性、配對 (matched) cohort 試驗，具隱蔽性的結果評量，且符合上述一級證據之需求條件；或是於代表性族群所完成之隨機對照試驗，但需求條件中有一項不符合。二級證據還分兩種：

IIa：證據得自於至少一個設計嚴謹的對照試驗，但無隨機分派

IIb：證據得自於至少一個其他形式、設計嚴謹的準實驗型研究 (quasi-experimental study)

Level III 次級證據

證據得自於代表性族群所完成之其他所有對照實驗 (包括定義清楚的自然病史對照 (natural history controls)，或各病患與自身對照)，且其結果評量與治療方式是相互獨立的。

Level IV 證據未明

證據得自於未對照實驗 (uncontrolled studies)，病例系列 (case study)，病例報告 (case reports)，或專家意見。

表一、叢發性頭痛用藥摘要

藥物種類	在叢發性頭痛治療中的注意事項	推薦等級	證據等級*	臨床療效**
急性治療藥物				
純氧以非再吸式面罩使用	急診與門診使用，注意使用次數，流速須達7-12 L/min，連續15分鐘以上	A	Ib	+++
Oxygen with Non-rebreathing mask				
Triptans	# 腦血管疾病、冠狀動脈疾患、高血壓控制不良、肝腎衰竭、雷諾氏症或正處於懷孕或哺乳狀態的婦女，都不適合使用			
Sumatriptan (sc)		A	Ib	+++
Sumatriptan (in)		A	Ib	++
Sumatriptan (po)		C	III	+~++
Ergotamine tartrate (po)	# 同上 # 同時使用心血管藥物和過度使用麥角胺，會增加缺血機會	C	III	++
Lidocaine (in)	# 執行此治療步驟常引起病患更加的不舒服	C	IIa	+~+++
Octreotide (sc)		B	Ib	++
過渡預防藥物				
Prednisolone (po)	# 僅建議短期使用 # 可能增加股骨頭壞死的危險性	C	III	+++
Ergotamine tartrate (po)	# 同時使用心血管藥物和過度使用麥角胺，會增加缺血機會	C	III	++
大枕神經阻斷(Greater occipital nerve blockade)	# 少數人有禿頭與皮膚萎縮的情形	B	IIa	++~+++
維持預防藥物				
Verapamil	# 房室阻斷或心跳過慢的情形	A	Ib	+++
Lithium	# 注意無力、噁心、顫抖、視力模糊、白血球增加、神智不清、步態不穩、眼震、外椎體路徑症狀、癲癇	B	Ib	+++
Melatonin		B	IIa	++
Antiepileptic Drugs	# 掉頭髮、肥胖、顫抖、噁心、嘔吐、嗜睡、肝功能異常。較少見的有胰臟炎與血小板缺乏	C	IV	0~+
Valproic acid and derivatives				
Gabapentin	# 頭昏、嗜睡與周邊水腫	C	IV	+~++
Topiramate	# 頭昏、疲倦、食慾不振、噁心、感覺異常、味覺異常、記憶力減退。較少見的有腎結石、急性近視、次發型狹角性青光眼	C	III	+~++
Warfarin	# 增加出血風險，需監測血中INR，有肝腎功能疾患、懷孕婦女以及其他凝血疾病之病患不宜使用	D	IIb	+~++

Po=per os; iv=intravenous; im=intramuscular; in=intranasal

INR=international normalized ratio

*推薦等級 (Strength of recommendation) — Grade A: 已有多個設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現; Grade B: 已有幾個隨機分派的臨床試驗支持推薦項目，但此科學性的支持性不夠嚴謹。例如，只有零星幾個相關的試驗存在，或這些的試驗結論不完全一致，或者，這些試驗的結論與推薦事項並非完全相符。Grade C: 目前尚無相關的隨機分派臨床試驗，但台灣頭痛學會治療準則小組建議在特定、安全的情況下可以使用。Grade D: 依據目前的研究結果，不建議使用。

**臨床療效 (Clinical impression of effect) — 0 (無效): 絕大多數患者不會改善; + (可能有效): 少數患者臨床上有顯著改善; ++ (有效): 部分患者臨床上有顯著改善; +++ (非常有效): 多數患者臨床上有顯著改善。