

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.10.001

• 指南与规范 •

中国偏头痛急性期治疗指南（第一版）

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

摘要 近年来，偏头痛的治疗策略不断规范更新，然而国内在偏头痛急性期治疗实践中仍面临一系列挑战，包括药物选择不当、治疗不足或使用过度、安全性与耐受性不佳等，以及对特定人群、特殊类型偏头痛急性期治疗规范仍相对匮乏。为此，由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共同组织编写制订本指南，对《中国偏头痛诊治指南（2022版）》中的急性期治疗进行补充与更新，针对偏头痛药物和非药物治疗、偏头痛持续状态及特殊人群的急性期管理策略进行详细阐述，旨在进一步提升偏头痛急性期治疗效率。

关键词 偏头痛；急性期治疗；临床循证实践指南

偏头痛是一种由神经-血管功能失调导致的高度失能的发作性疾病，已影响全球超过十亿人。其特征表现为中至重度头痛，常伴有恶心、呕吐、畏光、畏声等症状^[1]，严重影响病人的工作与生活。目前的治疗方法包括急性期治疗和预防治疗。急性期治疗旨在迅速且持续地缓解疼痛及偏头痛相关伴随症状，改善病人的生活质量。然而，在偏头痛急性期的治疗实践中仍面临一系列挑战，包括药物选择不当、治疗不足、安全性与耐受性不佳，以及因过度使用镇痛药物而导致的头痛慢性化^[2,3]。近年来随着新型药物的研发与非药物治疗手段的进步，偏头痛急性期治疗策略得到了优化，涌现出多种新疗法。另外，我国在特殊类型和特定人群的偏头痛急性期治疗规范仍有待完善。鉴于此，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共同发起制订偏头痛急性期治疗指南，作为《中国偏头痛诊治指南（2022版）》^[4]的补充与更新，为偏头痛急性期的规范化治疗提供科学依据，以期进一步提升病人的治疗效果与生活质量。

一、指南制订方法

1. 指南涵盖的范围和目的

为进一步指导和规范我国医师对偏头痛的急性期治疗，本指南在《中国偏头痛诊治指南（2022版）》的基础上编写制订，涵盖的临床问题包括急性期治疗原则、药物治疗、非药物治疗、偏头痛持续状态治疗及特殊人群治疗。由于偏头痛的流行病学、临床表现、诊断及鉴别诊断在《中国偏头痛诊治指南

（2022版）》已详细阐述，故本指南不再赘述。

2. 指南发起和支持单位

本指南制订由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共同发起，中国人民解放军总医院等101家医院为支持单位。

3. 指南制订专家组

指南编写组成员以中国人民解放军总医院神经内科医学部人员为主，同时邀请来自全国各地的神经内科及其他相关学科专家成立指南制订专家组，包括临床医师、指南制订方法学专家、临床流行病学、药学和循证医学专家等共117名。

4. 指南注册与计划书撰写

本指南已在国际实践指南注册平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 注册（注册号：PREPARE-2024CN535）。指南的制订方法和步骤主要基于2022年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022版）》^[5]和2014年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[6]，广泛检索和评价近年来国内外偏头痛相关研究进展及证据，并结合我国一线临床医师的实际诊疗经验及我国偏头痛诊疗现状，经过多轮专家意见调研，共同起草并议定相关诊疗推荐意见，同时依据国际医疗保健实践指南报告标准 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 和临床指南研究与评价系统 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II) 工具撰写全文。

5. 证据的检索、评价与分级

本指南遵循循证医学原则严格检索相关证据并进行证据质量与分级。鉴于国际头痛协会 (International Headache Society, IHS) 的分类诊断标准为 1988 年首次颁布, 1990 年前后在我国推广, 故确定检索 1988 年后发表的国外文献和 1990 年后发表的国内文献。本指南对 2024 年 3 月以前的 PubMed、Medline、Cochrane、Embase 等外文数据库、中国知网 (CNKI)、维普等中文数据库进行检索, 对设计严密、研究质量较高的文献进行总结分析, 基于最高等级的研究数据进行证据评级, 并结合指南制订专家组的一致意见, 基于我国临床诊疗现状及相关诊疗措施的可行性制订相关推荐意见。按照推荐分级的评估、制订与评价 (The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE) 的要求将证据质量分为 4 级, 采用证据到推荐表方式, 结合证据质量、医疗措施的可行性与适用性、医疗成本与资源、病人价值观念与偏好等因素, 经专家讨论给出 2 级推荐意见 (见表 1、图 1)。

6. 指南的发布、传播与更新

指南草案形成后, 经相关学科多轮专家论证, 最终确定并发布指南。指南工作组将主要通过以下方式传播与推广: ①在相关学术期刊发表; ②在国内不同地区、不同学科领域进行指南解读与学术会议宣讲, 以便临床医师充分了解并正确应用本指南; ③通过网络或其他媒体宣传推广。本指南将根据国际指南更新报告规范 (Checklist for the Reporting of Updated Guidelines, Check Up) 进行定期更新, 根据指南发布后相关研究证据的更新、证据更新对指南推荐意见的影响、相关药物上市状态, 以及指南相关推荐意见的强度是否改变等问题, 并结合临床诊疗现状完成更新, 以更好地指导临床实践并形成技术规范。

二、治疗目的

偏头痛急性期治疗的目的是快速且持续地解除头痛及相关伴随症状, 恢复生活、职业、学习及社会能力, 减少不良事件的发生、经济及医疗资源消耗。如果头痛发作频率较高, 需结合预防治疗。

三、疗效评判标准

常用治疗有效性的评价标准: ① 2 小时内无疼痛; ② 2 小时内最困扰病人的伴随症状 (most bothersome symptom, MBS, 即恶心、呕吐、畏光或畏声) 消失; ③ 2 小时后疼痛缓解, 即由中重度疼痛转为轻度或无痛; ④ 3 次发作中至少 2 次有效; ⑤ 治疗 2 小时内头痛消失, 且 24 小时或 48 小时内无头痛复发或未进一步服用镇痛药物^[7]。

表 1 证据质量分级

证据级别	详细说明
证据质量分级	
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响, 存在改变评价结果的可信度可能性
低	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响, 改变评估结果可信度的可能性较大
极低	任何疗效的评估都很不确定
推荐强度分级	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

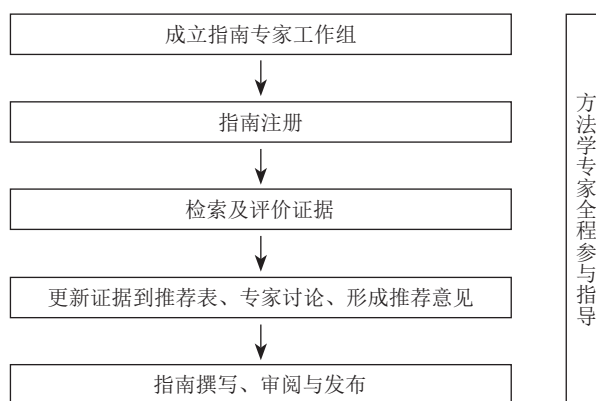


图 1 指南制订流程

四、药物治疗

1. 基本原则

(1) 选药原则: 偏头痛急性期用药分为非特异性药物 (如对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、含咖啡因的复方制剂) 和特异性药物 (如曲普坦类、吉泮类、地坦类、麦角胺类药物)。偏头痛急性期治疗首选非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 或对乙酰氨基酚。若按照推荐药物的使用剂量和使用时机服药后治疗无效、仅部分有效或不能耐受, 或有禁忌证的病人, 则可选择特异性药物治疗, 如曲普坦类 (triptans)、吉泮类 (gepants) 和地坦类 (ditans) 药物。

NSAIDs、对乙酰氨基酚、曲普坦类药物、含咖啡因类的复方镇痛药物、麦角胺类药物及含阿片的镇痛药物若持续每周用量超过 2 天, 有药物过度使用风险时, 推荐应用吉泮类药物治疗。对于病程早期就出现呕吐的病人, 建议应用非口服制剂, 如皮下注射、鼻内喷雾、栓剂或口崩片, 也可联合止吐药物^[8]。

对于偏头痛发作治疗成功后头痛复发 (即头痛

消失后的 48 小时内再次出现了任何强度的偏头痛发作) 的病人, 建议服用第二剂相同的药物, 注意总量不要超过每日最大剂量, 如果无效, 则改用另一类别的药物; 如果大多数治疗均出现头痛复发, 则建议换用其他治疗方案。需要注意的是, 偏头痛急性期药物治疗效果评价需用药后 2 小时进行, 不建议 2 小时内重复给药^[8]。

急性期药物治疗是偏头痛全程管理的重要组成部分, 急性期治疗效果与病人预后相关。为了更好地实现偏头痛急性期治疗目标, 临床医师应根据病人的年龄、性别、病史、用药史和临床表现制订个体化用药方案。应兼顾急性期症状的快速有效控制与长期用药过程中对头痛发作频率的管理, 避免反复、频繁服药, 力争达到最佳治疗效果。

(2) 用药时机: 研究显示大部分病人头痛发作后 60 分钟内疼痛强度就已升至中-重度^[9], 此时药物反应变差, 故推荐对于发作性偏头痛, 无论选择何种急性期治疗, 都应在头痛出现后尽早使用, 以提高急性期药物的疗效, 并迅速缓解失能^[10,11]。

慢性偏头痛存在治疗悖论, 若于发作早期使用药物, 会大幅增加药物过度使用性头痛 (medication overuse headache, MOH) 的风险, 但若等到疼痛无法忍受时应用, 又会降低用药的效果, 目前尚缺乏针对此类病人用药时机的研究。本指南仍推荐头痛发作时尽早应用急性期药物, 但尽量避免应用含阿片、巴比妥类药物, 尽早启动预防治疗, 降低偏头痛的发作频率。

21.5% 的偏头痛病人存在前驱症状^[12], 前驱期应用急性期药物 (如曲普坦类、吉泮类) 可以减少偏头痛出现的概率, 显著降低治疗后 24 小时内的失能率^[13,14]。

由于先兆期应用曲普坦类药物治疗并未显示出更明显的治疗效果^[15,16], 以及其潜在的诱发缺血性事件的可能性, 故不建议在先兆期服用曲普坦类药物, 可在头痛出现时服用。NSAIDs 和吉泮类药物可在先兆期即开始服用。

(3) 用药频率: 偏头痛急性期用药需避免药物过度使用, 若病人在应用预防性治疗的情况下仍存在药物过度使用, 应调整急性期和预防性治疗方案。急性期药物及其用药频率通常为: ① NSAIDs、对乙酰氨基酚、拉米地坦平均每周不超过 2~3 天, 每月不超过 10 天; ② 曲普坦类药物平均每周不超过 2 天, 每月不超过 8 天; ③ 含咖啡因的复方制剂平均每周不超过 2 天, 每月不超过 8 天^[1,17,18]。

由于具有较强的药物依赖性以及较明显的不良

反应, 不推荐使用麦角类、阿片类及含巴比妥类的药物, 如确实需要使用, 其频率应控制在: 麦角类药物每月不超过 4 天; 含阿片类药物每月不超过 8 天; 含巴比妥类药物每月不超过 5 天^[17-19]。

目前尚无吉泮类药物引起 MOH 风险的数据^[20], 无明确用药频率限制。有文献报道, 瑞美吉泮不仅可以控制偏头痛急性发作症状, 还能有效降低偏头痛病人的头痛发作频率和 NSAIDs 及止吐药的服用天数^[21-23], 可能更适合高 MOH 风险以及 MOH 病人的急性期治疗。但由于上市时间不长, 在中国人群中的疗效需要进一步验证。

2. 非特异性药物

(1) NSAIDs: 偏头痛急性期治疗使用最广泛的药物是 NSAIDs 口服剂型, 主要包括布洛芬、双氯芬酸、阿司匹林、萘普生及塞来昔布等。其有效性已得到证实, 特别是轻、中度疼痛的病人, 约 76% 的病人可通过用药恢复正常^[24]。常见不良反应包括腹部不适 (长期服用有 10%~25% 的病人可发生消化性溃疡或并发出血) 等消化系统反应, 头晕、耳鸣、感觉异常等神经系统反应, 偶见引起粒细胞减少、凝血功能障碍等血液系统反应, 特异体质病人也可出现皮疹、血管神经性水肿、哮喘等过敏反应, 需排除禁忌证后应用。轻中度肾功能不全的病人应减量或延长给药间隔, 中重度肾功能不全的病人应避免使用。NSAIDs 的缓释剂型均不适用于偏头痛急性发作的治疗。

①阿司匹林: 一篇纳入 13 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究的系统综述显示, 阿司匹林治疗偏头痛急性发作疗效显著, 900 mg 或 1000 mg 阿司匹林可有效缓解头痛和恶心呕吐等伴随症状, 其疗效与舒马普坦相当; 可加用甲氧氯普胺改善恶心和呕吐等伴随症状^[24]。

②布洛芬: 布洛芬是最常用的偏头痛急性镇痛药物之一。一篇系统综述显示, 口服 400 mg 布洛芬 2 小时后约 1/2 的病人头痛缓解, 约 1/4 的病人达无痛状态^[25]。

③萘普生: 一篇纳入 4 项 RCT 研究的系统综述显示, 萘普生不仅可缓解头痛, 还对恶心、畏光及畏声有明显缓解作用^[26]。

④双氯芬酸: 一篇纳入 5 项 RCT 研究的系统综述显示, 双氯芬酸用于偏头痛急性期治疗可迅速缓解头痛^[27]。双氯芬酸引发流感样综合征较常见。

⑤选择性 COX-2 抑制剂: 对于不能耐受非特异性环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 抑制剂的病人, 选择性 COX-2 抑制剂可以作为一种替代选择。

临床试验证实塞来昔布口服溶液可显著缓解头痛^[28]。一项 RCT 研究结果显示, 塞来昔布胶囊 (400 mg) 与萘普生 (550 mg) 比较, 对头痛的缓解程度相当, 但胃痛的发生率明显小于萘普生组^[29]。塞来昔布禁用于磺胺类药物过敏、急性冠脉综合征和冠状动脉搭桥术后病人, 在老年和有胃溃疡病史和/或胃肠道出血史的病人中, 自发性出血、胃或肠溃疡和穿孔风险增加。

(2) 对乙酰氨基酚: 对乙酰氨基酚是一种较为安全且耐受性较好的药物, 适用于轻、中度头痛病人。一篇纳入 10 项 RCT 研究的系统性综述证实对乙酰氨基酚 (1000 mg) 治疗偏头痛急性发作有效, 且很少产生严重的不良反应。与甲氧氯普胺联合使用时, 对乙酰氨基酚的疗效与口服舒马普坦 (100 mg) 2 小时无痛率相似, 同时对畏光、畏声的缓解效果也相似^[30]。严重肝功能不全病人禁用。

(3) 含咖啡因复方制剂: 虽然有充分证据表明含咖啡因的复方制剂可有效缓解偏头痛急性发作, 但由于存在依赖/过度使用的风险, 长期使用此类药物发展为 MOH 的风险较高, 停药后可能出现戒断综合征, 不建议作为轻度头痛的首选药物, 使用前应关注用药频率及疗程^[31,32]。复方制剂中常含有 (异) 氨基比林、对乙酰氨基酚、阿司匹林、非那西丁、苯巴比妥等, 使用前应关注药物成分, 避免重复用药引起不良反应叠加。含苯巴比妥的复方制剂药物依赖性较高, 不推荐使用。

成人偏头痛急性期口服非特异性药物治疗推荐, 见表 2。

3. 特异性药物

(1) 曲普坦类药物: 曲普坦类药物为 5-羟色胺 (5-hydroxyptamine, 5-HT)_{1B/1D} 受体激动剂^[33]。目前国内上市的口服剂型有舒马普坦、利扎曲普坦和佐米曲普坦, 鼻喷剂型有佐米曲普坦。曲普坦类药物起效迅速, 在头痛发作期的任何时间应用均有效, 且越早应用效果越好^[33]。一项来自 53 个临床试验的荟萃分析结果表明, 100 mg 舒马普坦治疗后平均 2 小时头痛缓解率为 59% (95% 置信区间 57%~60%), 2 小时无痛率为 29% (27%~30%), 持续无疼痛 (2 小时内疼痛缓解且服药后 2~24 小时无头痛复发或无需再次使用急性药物) 比例为 20% (18%~21%), 一致性 (3 次治疗发作中至少 2 次有反应) 比例为 67% (63%~70%); 与 100 mg 舒马普坦相比, 10 mg 利扎曲普坦显示出更好的疗效和一致性, 推荐 10 mg 起始; 佐米曲普坦 (2.5 mg 和 5 mg)、利扎曲普坦 (5 mg) 及舒马普坦 (100 mg) 的效果相似^[34]。

曲普坦类药物禁用于缺血性心脏病、冠状动脉痉挛、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作等缺血性心脑血管疾病的病人。另外, 脑干先兆偏头痛及偏瘫型偏头痛病人禁止使用该类物质, 难以控制的高血压病人也应避免使用。曲普坦类药物通常耐受性良好, 小部分病人可能会出现异常感觉 (如面部潮红、发热或憋闷感等)^[35]。同时使用曲普坦类药物和选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI)、选择性 5-HT-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 及其他能提高突触间 5-HT 水平的药物有出现 5-HT 综合征的风险, 虽然目前

表 2 成人偏头痛急性期口服非特异性药物治疗推荐

药物及治疗方式	单次推荐剂量 (mg)	每日最大剂量 (mg)	证据 级别	推荐 等级	注意事项
非甾体抗炎药					
阿司匹林 ^[24]	300~1000	4000	高	强	不良反应：胃肠道反应、消化道出血、 消化道溃疡、皮疹、肝损伤、粒细胞减少等 禁忌证：对此类药物过敏、消化道出血穿孔、严重肝肾功能不全
布洛芬 ^[25]	400	800	高	强	
萘普生 ^[26]	500~550	1250	高	强	
双氯芬酸 ^[27]	50~100	150	高	强	
塞来昔布 ^[28]	200	400	中	弱	
乙酰苯胺类解热镇痛药					
对乙酰氨基酚 ^[30]	1000	2000	高	强	不良反应：皮疹、荨麻疹、药热、粒细胞减少等。长期大量使用易导致肝损伤 禁忌证：严重肝肾功能不全，本品过敏者
含咖啡因的复方制剂 *					
对乙酰氨基酚/阿司匹林/咖啡因 ^[31]	1 片	2 片	高	强 *	不良反应：同阿司匹林及对乙酰氨基酚

* 含咖啡因的复方制剂有效性高, 但长期使用发展为 MOH 的风险较高, 需密切监测使用频率。

研究表明出现的概率很低（发病率小于 1/10,000 人年暴露）^[36]，但仍须慎用。

（2）吉泮类药物：吉泮类药物为小分子降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）受体拮抗剂，其脂溶性较低，不易透过血脑屏障^[37]。与曲普坦类药物相比，无血管收缩和导致 MOH 的风险^[38]，循证医学证据表明吉泮类药物包括瑞美吉泮（rimegepant）、乌布吉泮（ubrogepant）和扎维吉泮（zavegepant），可用于成人有或无先兆偏头痛的急性期治疗。

瑞美吉泮已在我国完成临床试验并获批上市，研究证实其在偏头痛急性期治疗中有效^[39,40]，口崩片剂型起效快，即使出现呕吐，也不会影响药物的吸收。持续 52 周的急性期按需治疗可在控制偏头痛急性发作的基础上，有效降低头痛发生频率和服药片数，同时可持续改善病人生活质量^[22]。扎维吉泮为鼻腔喷雾剂型，15 分钟起效，可快速改善偏头痛急性发作症状，总体安全性良好^[41]，更适合需要迅速起效或伴严重恶心、呕吐的病人。瑞美吉泮和扎维吉泮均达到 2~48 小时无痛终点，作用持续。乌布吉泮同样可显著改善病人头痛发作^[42]，且在前驱期使用能够更有效地减少服药后 24 小时和 48 小时内头痛的发生^[14]。使用乌布吉泮治疗 52 周，安全性和耐受性

良好^[43]。吉泮类药物最常见的不良反应为恶心。

（3）地坦类药物：地坦类药物为 5-HT_{1F} 受体激动剂^[44]，主要为拉米地坦，与曲普坦类药物的靶受体不同，5-HT_{1F} 受体不在人冠状动脉表达^[45]，故不存在曲普坦类药物收缩冠状动脉的不良反应^[46]。目前已有多项临床试验证明拉米地坦治疗偏头痛急性发作的有效性以及在心脑血管方面的安全性^[47,48]。需要注意的是，地坦类药物存在中枢抑制作用。因此，建议服药后至少 8 小时内不要危险作业（如驾驶机动车、机械操作、游泳等）；同时，该药物有导致 MOH 的风险^[49]。

（4）麦角胺类药物：麦角胺类药物也有非选择性 5-HT 受体激动作用，是最早用于偏头痛急性期治疗的特异性药物^[50,51]；但由于严重的恶心、频繁或长期使用可导致腹膜后和胸膜纤维化等不良反应，且有较强的药物过度使用风险，目前临床上已经很少使用，只有在所有推荐的安全性更好地急性期治疗都失败后方可选用^[18,52]。

成人偏头痛急性期特异性药物治疗推荐，见表 3。

4. 止吐剂

甲氧氯普胺、氯丙嗪、异丙嗪等止吐药与多潘立酮等促胃动力药不仅能缓解偏头痛伴随症状，还有利于其他药物的吸收和头痛的治疗。甲氧氯普胺

表 3 成人偏头痛急性期特异性药物治疗推荐

药物及治疗方式	每次推荐剂量 (mg)	每日最大剂量 (mg)	证据 级别	推荐 等级	注意事项
曲普坦类 *					
舒马普坦（口服） ^[53]	25~100	200	高	强	不良反应：疲劳、虚弱、感觉迟钝、心悸、面红、呼吸困难、高血压、胸痛、腹泻、呕吐 严重不良事件：心肌梗死、心律失常、脑卒中 禁忌证：冠心病、缺血性卒中、缺血性外周血管疾病、控制不佳的高血压、与单胺氧化酶抑制剂合用、严重肝损害
利扎曲普坦（口服） ^[33]	5~10	30	高	强	
佐米曲普坦（口服） ^[54]	2.5~5	10	高	强	
佐米曲普坦（鼻喷） ^[54]	2.5~5	15	高	强	
吉泮类					
瑞美吉泮（口崩） ^[39,40]	75，按需服用	24 小时内不超过 75 mg； 每 30 天使用超过 18 次的安全性尚未建立	高	强	不良反应：恶心
乌布吉泮（口服） ^{&[42,55]}	50 或 100，首剂后至少间隔 2 小时可加服 1 剂	24 小时内使用总剂量不超过 200 mg； 每 30 天使用超过 8 次的安全性尚未明确	高	强	不良反应：恶心、嗜睡、口干和头晕
扎维吉泮（鼻喷） ^{&[41]}	10	24 小时最大剂量为 10 mg； 每 30 天内使用超过 8 次的安全性尚未确定	高	强	不良反应：味觉障碍和味觉钝化、恶心、鼻腔不适、呕吐
地坦类（口服）					
拉米地坦 ^{&[47]}	50 或 100 或 200	24 小时内不超过 200 mg； 每 30 天使用超过 4 次的安全性尚未建立	高	强	不良反应：驾驶能力损害、中枢神经系统抑制、嗜睡

* 仅推荐国内上市药物及剂型，非上市未推荐

& 部分新型药物目前未在国内上市，由于无确切的中文名称，故为音译。

(10 mg 肌内注射或口服)可用于治疗伴有严重恶心呕吐的头痛病人,与偏头痛急性期镇痛药物联合使用可明显改善伴随症状,需注意其可能的锥体外系不良反应,以及困倦、头晕等不良反应^[56]。多潘立酮(20 mg 口服)与 NSAIDs 联合使用也可缓解恶心症状^[30],但可能引起小幅增加室性心律失常和心源性猝死风险。异丙嗪(25 mg 肌内注射)镇痛/镇吐的效果与甲氧氯普胺相当^[57],其主要不良反应包括困倦、锥体外系症状、感觉异常、口干、恶心、胸部不适和腹痛。在使用止吐药物的同时静脉给予苯海拉明(12.5~25 mg),可防止出现静坐不能和急性肌张力障碍反应^[58]。昂丹司琼是一种 5-HT₃ 受体拮抗剂,目前其治疗偏头痛发作伴呕吐症状的证据有限,但推荐用于周期性呕吐综合征病人的急性期治疗^[59]。

五、非药物治疗

头痛的自我管理非常重要,包括生活方式的调整、避免诱发因素等。目前有许多非药物疗法也可以用于偏头痛急性期治疗^[60],这些疗法可以与药物联合使用,也可以在病人对常规药物治疗不耐受或存在药物禁忌时单独应用。主要包括远隔神经调控、经颅磁刺激、迷走神经刺激、三叉神经刺激、枕-三叉神经联合刺激等神经调控治疗,以及针刺^[61]、催眠、生物反馈和认知行为疗法等^[62]。偏头痛急性期非药物治疗推荐,见表 4。

1. 神经调控治疗

(1) 远隔神经调控(remote electrical neuromodulation, REN): REN 通过施加微弱的电脉冲刺激上臂中的伤害性感觉纤维,使其激发自身的下行疼痛抑制通路,从而抑制偏头痛发作时三叉神经颈复合体的疼痛传入。真实世界研究及 RCT 研究均证实了 REN 在偏头痛急性发作治疗中的有效性及安全性^[63,64]。在一项纳入 252 名成人偏头痛病人的多中心 RCT 研究中,头痛发作 1 小时内进行 REN 设

备治疗 30~45 分钟,治疗后 2 小时疼痛缓解率为 66.7%,明显高于假刺激对照组(38.8%),且治疗组对头痛的缓解可持续至治疗后的 48 小时^[64]。REN 在缓解头痛的同时也能够减少镇痛药物的使用和随之而来的药物过度使用风险^[65],局部感觉异常是最常见的不良反应^[64]。

(2) 单脉冲经颅磁刺激(single-pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS): TMS 的治疗原理是根据法拉第电磁感应,通过线圈产生的磁场穿透颅骨并在相应的大脑皮质中诱发微小的感应电流,从而调节神经功能。多项研究对 sTMS 治疗无先兆及先兆偏头痛急性发作的有效性及良好耐受性提供了有力证据^[66]。一项多中心 RCT 研究纳入 164 名有先兆偏头痛病人,随机分为接受便携式 sTMS 治疗组及假刺激组,sTMS 组的 2 小时无痛率[32/82 (39%)]显著高于假刺激组[18/82 (22%)],且持续无痛率在治疗后 24 小时和 48 小时仍显著高于假刺激组。主要不良反应为诱发癫痫发作、头皮感觉异常及听力损害^[67]。

(3) 非侵入性迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS): nVNS 是一种轻盈、便携、无创性的迷走神经调控装置。一项 RCT 研究结果显示在 nVNS 治疗后 30 分钟及 60 分钟时头痛缓解率显著升高^[68]。最新的荟萃分析对 6 项试验共 983 名病人进行分析,证实了迷走神经刺激治疗偏头痛的有效性^[69]。主要不良反应包括刺激部位皮肤的疼痛感、接触部位皮肤过敏、口唇或面部抽搐及味觉异常。

(4) 三叉神经电刺激(electrical trigeminal nerve stimulation, eTNS): 目前 eTNS 治疗仪已广泛用于偏头痛急性期治疗,一项多中心 RCT 研究纳入 106 名无先兆偏头痛及有先兆偏头痛病人,研究结果显示 eTNS 治疗 1 小时后可显著缓解头痛程度^[70]。另一项研究显示,使用该仪器 12 周后病人依从性仍

表 4 偏头痛急性期非药物治疗推荐

治疗方式	治疗部位	证据级别	推荐等级	不良反应
远隔神经调控 ^[64,65]	上臂感觉纤维	高	强	局部皮肤刺痛不适
单脉冲经颅磁刺激 ^[66,67]	枕叶皮质	高	强	诱发癫痫发作、头皮刺痛/灼热感、听力损害
迷走神经刺激 ^[69]	颈部迷走神经	高	强	刺激部位皮肤的疼痛感、接触部位皮肤过敏、口唇或面部抽搐及味觉异常
三叉神经电刺激 ^[70]	眶上神经、滑车上神经	高	强	局部不适、前额皮肤刺痛感、嗜睡、疲劳、失眠及刺激后头痛
枕-三叉神经联合刺激 ^[72]	枕神经及三叉神经的眶上和滑车上分支	高	强	枕部及前额皮肤刺痛感、嗜睡、疲劳
针刺治疗 ^[61]	百会穴、风池穴	中	弱	头晕、恶心、出汗、心慌、局部感染

高达 90%，偏头痛的发作次数及急性发作期药物摄入量均明显减少，故被认为是一种安全且耐受性较高的偏头痛治疗手段^[71]。此设备最常见的不良反应是电刺激引起的局部不适，部分病人有前额皮肤刺痛感、嗜睡、疲劳、失眠及刺激后头痛。

(5) 枕-三叉神经联合刺激 (combined occipital and trigeminal neurostimulation, COT-NS): 枕-三叉神经联合刺激仪是一种能够实现体外联合刺激枕神经、眶上神经和滑车上神经的仪器，可用于偏头痛急性期治疗。已有 RCT 研究评价其治疗发作性偏头痛和慢性偏头痛急性发作的效果，结果表明在偏头痛急性发作 45 分钟内接受 40~80 分钟的治疗，可以显著缓解偏头痛发作开始后 1 小时、2 小时和 24 小时的头痛程度^[72]。

2. 针刺治疗

目前，有关针刺治疗急性期偏头痛的证据质量不高^[73]。2016 年发表的 Cochrane 综述表明，如果将针刺用作急性期药物的辅助治疗，可能会降低发作性偏头痛病人的头痛频率^[74]。2023 年我国发表的一项系统综述和荟萃分析结果显示，与假治疗组相比，针刺可能在偏头痛的急性期治疗中有效^[61]。针刺可在偏头痛急性期作为辅助治疗，但其疗效仍需进一步高质量研究验证。

六、偏头痛持续状态及急诊就医的偏头痛治疗

偏头痛持续状态定义为偏头痛发作持续时间超过 72 小时并伴随体力虚弱，其治疗方案缺乏充足的证据支持。一项小样本研究提示，在给予常规的急性期治疗（各种给药形式的 NSAIDs、曲普坦类药物、含咖啡因的复方镇痛药、吉泮类药物及对乙酰氨基酚等）基础上仍无法终止疼痛，可尝试口服或静脉应用糖皮质激素类药物（如地塞米松）^[75]、静脉应用丙戊酸钠^[76]或周围神经阻滞^[77]治疗。

偏头痛先兆延长指先兆持续时间大于 1 小时但小于 1 周，先兆持续状态指先兆持续等于或大于 1 周（不伴有脑梗死）。若病人出现此类症状，首先需要排除急性脑卒中及癫痫发作。目前仅有少量个案报道提示氯胺酮鼻腔给药^[78]、静脉应用咪塞米^[79]和镁剂^[80]对偏头痛的先兆延长有效，口服乙酰唑胺^[81]、口服咪塞米^[82]或联合拉莫三嗪^[83]对先兆持续状态可能有效。由于现有证据有限，目前尚无法给出明确的药物推荐。

急诊接诊的头痛病人，需首先排除继发性头痛。当头痛考虑为偏头痛且程度剧烈、难以缓解，可给予静脉 NSAIDs^[84]（如布洛芬注射液、酮咯酸），或乙酰水杨酸（如赖氨匹林），同时也可联合多巴

胺受体拮抗剂（如甲氧氯普胺、氯丙嗪等）^[8]。应用药物时需确定有无新近出现的消化道出血、冠心病、缺血及出血性脑卒中等禁忌证。若病人伴随呕吐，可联合使用上述多巴胺受体拮抗剂，同时应监测并维持体液平衡和电解质稳定，适当进行补液治疗^[85]。偏头痛病人的就诊环境尽量保持安静。

七、特殊人群治疗

1. 妊娠、哺乳期病人治疗

妊娠期和哺乳期的急性期偏头痛治疗首选非药物治疗。若非药物治疗效果不佳，妊娠期药物治疗首选对乙酰氨基酚^[86]，但建议尽可能减少使用频率，尤其在孕晚期^[87]。曲普坦类药物在妊娠期使用的研究有限，基于人群和登记的研究显示应用曲普坦类药物不增加出生缺陷比例，其中舒马普坦导致出生缺陷发生率为最低^[88]，推荐为二线治疗^[89]。NSAIDs（如布洛芬、阿司匹林和萘普生）仅可用于妊娠中期。由于前列腺素对胚胎植入至关重要，对计划怀孕的女性不推荐使用 NSAIDs^[90]。若伴随恶心或呕吐，或疼痛缓解不充分，可联合甲氧氯普胺治疗^[56]。外周神经阻滞（利多卡因、罗哌卡因）是安全可行的^[91]。

哺乳期药物治疗首选对乙酰氨基酚、布洛芬和双氯芬酸^[92]。因曲普坦类药物的蛋白结合程度高，乳汁中浓度低，可作为 NSAIDs 效果不佳的次要选择^[93]，舒马普坦是最常用的药物。因神经阻滞所用药物不会大量进入乳汁，可以进行周围神经阻滞^[93]。在新的证据出现前，CGRP 相关的单克隆抗体和受体拮抗剂应避免在哺乳期使用。

2. 心脑血管疾病病人治疗

有脑卒中、冠心病或难以控制的高血压病人，对乙酰氨基酚可作为一线治疗方案^[94]。拉米地坦并不增加心血管疾病风险，可作为合并心脑血管疾病病人急性期偏头痛治疗的二线治疗方案^[95]，但此药物目前国内尚未上市。

吉泮类药物无直接收缩血管的作用，仅可抑制 CGRP 诱导的血管扩张，其临床研究未排除稳定心血管疾病的受试者，并显示了良好的安全性和耐受性^[40,96]，目前尚未发现吉泮类药物导致急性心脑血管疾病事件的文献报道，可作为合并心脑血管疾病病人急性期治疗的二线治疗方案。但是，由于 CGRP 的舒张血管作用有可能对缺血性心脑血管疾病产生保护，其被阻断有可能使缺血性心脑血管疾病加重，在未有更多证据前，血管意外风险高的病人或已经出现血管损害、雷诺现象或小血管疾病症状的病人，应慎用吉泮类药物^[97,98]。

NSAIDs 可用于心脑血管疾病病人的急性期治疗, 但应尽量减少使用次数, 以避免出血和血栓事件^[99]。另外, NSAIDs 长期或过量使用可增加静脉血栓和房颤的风险^[100,101], 部分 NSAIDs (如布洛芬、萘普生) 可能会抑制阿司匹林的抗血小板作用, 应用后可增加缺血事件的风险^[102], 因此, 近期发生卒中或心血管事件的病人应避免使用。心脑血管疾病病人通常已进行长期抗栓治疗。若因偏头痛急性发作需要使用 NSAIDs, 建议同时应用质子泵抑制剂, 以降低胃肠道出血风险^[103]。

多年来, 曲普坦类药物与心血管事件的相关性一直备受争议。人体内实验证实曲普坦具有收缩冠状动脉的作用^[104], 且有报道部分病人应用曲普坦后出现心肌梗死^[105,106]。因此, 合并心血管疾病是曲普坦应用的禁忌。然而, 2004 年发表的一项大型队列研究并没有发现曲普坦与卒中、心血管事件或死亡率之间存在相关性^[107]。需要注意的是, 该研究中曲普坦治疗组的病人心血管风险整体较未应用曲普坦治疗组低, 两组病人的心血管事件的基线风险不同, 研究结果的可靠性有待考证。2024 年 1 项病例交叉对照研究结果显示, 曲普坦治疗可增加缺血性卒中、心肌梗死的风险, 但对于基线心血管风险较低的病人, 曲普坦治疗后发生缺血事件的风险非常低^[108]。目前曲普坦类药物仍禁用于心脑血管疾病病人。

麦角胺或双氢麦角胺可持续收缩血管, 引起血压升高、冠状动脉痉挛及心肌缺血, 心血管疾病病人禁用。

3. 儿童及青少年病人治疗

与成人病人相比, 儿童 (6~11 岁, 含 11 岁) 及青少年 (12~17 岁, 含 17 岁) 病人的双侧头痛更为多见, 持续时间多较短^[109]。对于头痛持续时间较短的病人, 仅卧床休息就可以缓解。首先推荐非药物治疗, 如果非药物治疗无效, 则启动药物治疗。治疗的评价标准与成人相同。一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究结果显示, 儿童及青少年偏头痛病人 (平均年龄 10.7 岁) 服用对乙酰氨基酚口服液 (15 mg/kg) 和布洛芬口服液 (10 mg/kg) 后, 2 小时头痛缓解率及无痛率均优于安慰剂组, 且布洛芬疗效优于对乙酰氨基酚^[110]。另一项纳入了 138 名 6~12 岁儿童偏头痛病人的随机、双盲、安慰剂对照平行试验显示, 口服布洛芬混悬液 (7.5 mg/kg) 后恶心症状及用药后 2 小时头痛缓解率优于安慰剂组^[111]。因此, 推荐对乙酰氨基酚 (15 mg/kg; 最大每日剂量 60 mg/kg) 和布洛芬 (10 mg/kg; 最大每日剂量 30 mg/kg) 为儿童及青少年急性期治疗的一

线用药。阿司匹林不建议用于 16 岁以下的病人, 可能会诱发瑞氏综合征 (Reye syndrome)。

曲普坦类药物的临床试验多针对于青少年, 舒马普坦鼻喷剂 20 mg^[112] 及佐米曲普坦鼻喷剂 5 mg^[113] 在 1 小时、2 小时疼痛缓解率及 2 小时无痛率均显著优于安慰剂, 舒马普坦鼻喷剂 10 mg 在 1 小时缓解率方面优于安慰剂^[114]。然而大部分口服制剂, 如舒马普坦 25 mg/50 mg、阿莫普坦 (almotriptan) 6.25 mg/12.5 mg/25 mg、依来曲普坦 (eletriptan) 40 mg 并未显示较安慰剂更好的治疗效果^[115], 考虑与较强的安慰剂效应有关。利扎曲普坦在 6 岁及以上的儿童及青少年偏头痛治疗中有显著疗效^[116]。舒马普坦/萘普生合剂 (10/60 mg、30/180 mg、85/500 mg) 的 2 小时无痛率显著优于安慰剂^[117]。就目前国内已上市的曲普坦类药物, 推荐佐米曲普坦鼻喷剂 5 mg 应用于对乙酰氨基酚或布洛芬效果不佳的青少年, 利扎曲普坦 (5 mg, 体重 < 40 kg; 10 mg, 体重 ≥ 40 kg) 应用于 6 岁及以上的对乙酰氨基酚或布洛芬效果不佳的儿童及青少年。

一项纳入了 1629 名青少年的评估 REN 急性期治疗效果的真实世界研究显示, 治疗后 2 小时, 60.3% 的病人疼痛缓解, 26.3% 的病人疼痛消失, 66.3% 的病人功能缓解, 41.2% 的病人功能完全恢复, 仅报告 3 起与器械相关的不良事件, 均为轻微事件^[118]。另外, 一项小样本开放标签研究也证实了 sTMS 和 nVNS 的有效性 & 安全性^[119,120]。以上神经调控装置可作为青少年偏头痛急性期治疗的选择。

4. 老年病人治疗

对乙酰氨基酚为首选药物, 但应考虑老年病人的体重和肝功能, 适当调整剂量。对乙酰氨基酚联合咖啡因的复方制剂也可选用, 但需注意药物过度使用的风险。如果对乙酰氨基酚效果不佳, NSAIDs 可作为次选, 但需注意其消化道出血及肝肾损伤的风险^[121]。

若对乙酰氨基酚或 NSAIDs 存在禁忌或效果不佳时, 曲普坦类药物、地坦类药物和吉泮类药物也可作为选择, 曲普坦类药物需应用于高血压控制尚可且无心脑血管疾病的病人^[122], 使用拉米地坦时应告知潜在的中枢抑制和因头晕而跌倒的风险^[123]。吉泮类药物经肝脏细胞色素 P450 酶代谢, 需注意药物相互作用。CGRP 通路靶点药物临床试验已开始纳入老年病人, 但是仍排除了多种合并症的人群, 目前尚需更多临床实践验证其在老年病人中的有效性 & 安全性。

止吐剂方面, 多潘立酮不通过血脑屏障, 不易产生锥体外系不良反应及头晕、嗜睡等中枢症状^[124], 但需注意排除药物禁忌证。甲氧氯普胺由于易出现

锥体外系效应,以及嗜睡、头晕等不良反应,老年人使用时需要密切观察^[125]。

八、总结

本指南是我国针对偏头痛急性期治疗的第一部临床实践指导,全面阐述了偏头痛急性期治疗的原则、药物治疗及非药物治疗方案,同时对特殊人群的治疗也提供了治疗建议。近年来,随着偏头痛病理生理机制的日益深入,催生了针对靶点的新型药物及非药物治疗新方法。尽管如此,治疗新方法在国内获批时间短,应用经验尚显不足,临床医生使用本指南时,需结合所在地区和医院实际情况等多方面综合做出临床决策;同时也鼓励有条件的医院开展药物、非药物治疗研究,进一步推动我国头痛治疗水平的提高。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

声明:本指南由中国医师协会神经内科医师分会与中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会共同制订。它基于循证医学的指导原则和最新的研究成果,结合了来自全国多家医院专家的意见,并邀请了多学科专家进行论证和最终审定。然而,指南中所包含的推荐意见并不代表中国医师协会神经内科医师分会及中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会所有成员和专家的观点。此外,本版指南不可避免地存在一些不足之处,我们诚挚欢迎使用者提供宝贵的建议和意见,以便在下一版中进行改进。此外我们郑重声明,本指南中的观点不得用于商业推广和宣传。

《中国偏头痛急性期治疗指南(第一版)》编写委员会名单

指南专家组成员(按姓氏笔画排序):

于生元(中国人民解放军总医院)、于挺敏(吉林大学第二医院)、万东君(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院)、万琪(江苏省人民医院)、马建华(新疆医科大学第一附属医院)、王天琳(中国人民解放军总医院)、王宝军(包头市中心医院)、王丹(中国人民解放军北部战区总医院)、王贺波(河北省人民医院)、王谨(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、王盛书(中国人民解放军总医院)、王小娟(广州市第一人民医院)、王哲(大连医科大学附属第一医院)、冯凯(北京市顺义区医院)、兰希发(秦皇岛市第一医院)、左世伦(陆军军医大学第二附属医院)、安翼(赤峰市医院)、刘中霖(中山大学孙逸仙纪念医院)、刘迎春(胜利油田中心医院)、刘若卓(中国人民解

放军总医院)、刘洋(齐齐哈尔医学院附属第二医院)、刘恺鸣(浙江大学医学院附属第二医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、刘源香(山东中医药大学附属医院)、江名芳(内蒙古医科大学附属医院)、曲红丽(厦门大学附属第一医院)、陈建军(丽水市中心医院)、陈春富(山东省立医院)、陈莉(广西医科大学第一附属医院)、陈玲(昆明医科大学第一附属医院)、陈素芬(南华大学附属长沙中心医院)、陈敏(郑州大学第一附属医院)、何育生(同济大学附属同济医院)、何俐(四川大学华西医院)、何秋(辽宁省人民医院)、何耀(中国人民解放军总医院)、李东芳(山西医科大学第二医院)、李自如(内蒙古自治区人民医院)、李军杰(首都医科大学宣武医院)、李丽(晋城大医院)、李明欣(山东大学齐鲁医院)、李现亮(广州医科大学附属第二医院)、李晓光(中国医学科学院北京协和医院)、李翔(复旦大学附属华山医院)、李焰生(上海交通大学医学院附属仁济医院)、李磊(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李霞(浙江大学医学院附属第一医院)、连亚军(郑州大学第一附属医院)、邱石(航天中心医院)、邵卫(武汉市第一医院)、沈航(中国医学科学院北京协和医院)、吴非(中国人民解放军中部战区总医院)、吴伟(南昌大学第二附属医院)、肖哲曼(武汉大学人民医院)、严范红(临沂金锣医院)、杨晓苏(中南大学湘雅医院)、杨嘉君(上海市第六人民医院)、余能伟(四川医学科学院·四川省人民医院)、张忠玲(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张明洁(中国人民解放军总医院)、张洁(中南大学湘雅二医院)、张亮(青岛大学附属医院)、范志亮(邢台市人民医院)、罗国刚(西安交通大学第一附属医院)、孟强(云南省第一人民医院)、武力勇(首都医科大学宣武医院)、武剑(清华大学附属北京清华长庚医院)、周志彬(三亚市人民医院)、周道友(广东省中医院)、周冀英(重庆医科大学附属第一医院)、胡风云(山西省人民医院)、胡冬梅(山东第一医科大学第二附属医院)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、胡俊(北京大学深圳医院)、姚晓喜(郴州市第一人民医院)、姚源蓉(贵州省人民医院)、赵永烈(北京中医药大学第三附属医院)、赵红如(苏州大学附属第一医院)、赵红玲(大连市中心医院)、钟水生(广东三九脑科医院)、高晓玉(烟台毓璜顶医院)、顾萍(江苏省人民医院)、顾群(湖州市第一人民医院)、

桂韦(中国科学技术大学附属第一医院)、郭继东(北华大学附属医院)、郭淮莲(北京大学人民医院)、郭晓敏(陕西省人民医院)、聂志余(同济大学附属同济医院)、钱海蓉(中国人民解放军总医院)、唐洲平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、徐小林(天津市环湖医院)、徐隋意(山西医科大学第一医院)、徐鹏(济宁医学院附属医院)、殷梅(昆明医科大学第二附属医院)、袁学谦(郑州人民医院)、袁俊亮(北京大学第六医院)、曹云刚(温州医科大学附属第二医院)、曹克刚(北京中医药大学东直门医院)、常建军(信阳市中心医院)、黄雪融(瑞安市人民医院)、梅利(西宁市第一人民医院)、董钊(中国人民解放军总医院)、董铭(吉林大学白求恩第一医院)、葛朝莉(深圳市第二人民医院)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院)、童秋玲(温州医科大学附属第一医院)、谢炜(南方医科大学中医药学院)、满玉红(吉林大学第二医院)、渠文生(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、蔡海燕(宁夏回族自治区人民医院)、蔡继福(香港大学深圳医院)、廖松洁(中山大学附属第一医院)、黎佳思(海军军医大学第一附属医院)、黎钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、冀雅彬(南方医科大学南方医院)、薛战尤(上海冬雷脑科医院)、魏丹(武汉市第一医院)

执笔人: 张明洁、董钊、王晓琳、皮成慧、何孜姿、王贺波、康丽、韩珣、李英吉、苏敏、聂西庭、张淑华

通信作者: 于生元 yusy1963@126.com

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [2] Liu H, Dong M, Liu K, *et al.* Status of diagnosis and preventative treatment for primary headache disorders: real-world data of unmet needs in China[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):119.
- [3] Takeshima T, Wan Q, Zhang Y, *et al.* Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):111.
- [4] 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.
- [5] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10):7.
- [6] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [R]. 2nd ed. 2014.
- [7] 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.
- [8] Puledra F, Sacco S, Diener HC, *et al.* International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(8):3331024241252666.
- [9] Pryse-Phillips W, Aubé M, Bailey P, *et al.* A clinical study of migraine evolution[J]. *Headache*, 2006, 46(10):1480-1486.
- [10] Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, *et al.* Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(4):383-391.
- [11] Lipton RB, Dodick DW, Goadsby PJ, *et al.* Efficacy of ubrogepant in the acute treatment of migraine with mild pain vs moderate or severe pain[J]. *Neurology*, 2022, 99(17):e1905-e1915.
- [12] Wang X, Yin Z, Lian Y, *et al.* Premonitory symptoms in migraine from China: a multi-clinic study of 4821 patients[J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(9):991-1003.
- [13] Luciani R, Carter D, Mannix L, *et al.* Prevention of migraine during prodrome with naratriptan[J]. *Cephalalgia*, 2000, 20(2):122-126.
- [14] Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, *et al.* Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA[J]. *Lancet*, 2023, 402(10419):2307-2316.
- [15] Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, *et al.* Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine[J]. *Headache*, 2009, 49(7):1001-1004.
- [16] 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.
- [17] Diener HC, Dodick D, Evers S, *et al.* Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9):891-902.
- [18] Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, *et al.* Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1):50.
- [19] Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression[J]. *Neurology*, 2022, 99(17):e1905-e1915.

- 2008, 71(22):1821-1828.
- [20] Messina R, Huessler EM, Puledra F, *et al.* Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(3):3331024231152169.
 - [21] Croop R, Lipton RB, Kudrow D, *et al.* Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10268):51-60.
 - [22] Johnston K, Harris L, Powell L, *et al.* Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant-post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201)[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):10.
 - [23] Fullerton T, Pixton G. Long-term use of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine is associated with a reduction in the utilization of select analgesics and antiemetics[J]. *J Pain Res*, 2024, 17:1751-1760.
 - [24] Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(4): CD008041.
 - [25] Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(4): CD008039.
 - [26] Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, *et al.* Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine[J]. *Headache*, 2010, 50(5):808-818.
 - [27] Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(4): CD008783.
 - [28] Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (Celecoxib Oral Solution, 25 mg/ml) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Headache*, 2020, 60(1):58-70.
 - [29] Loo CY, Tan HJ, Teh HS, *et al.* Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine[J]. *Singapore Med J*, 2007, 48(9):834-839.
 - [30] Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (4):CD008040.
 - [31] Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, *et al.* Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: a systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(1):350-357.
 - [32] Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, *et al.* The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(10):776-787.
 - [33] Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, *et al.* Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Headache*, 2015, 55 Suppl 4: 221-235.
 - [34] Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, *et al.* Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials[J]. *Lancet*, 2001, 358(9294):1668-1675.
 - [35] Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine[J]. *Drugs*, 2010, 70(12):1505-1518.
 - [36] Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(5):566-572.
 - [37] Negro A, Martelletti P. Novel synthetic treatment options for migraine[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(7):907-922.
 - [38] van Hoogstraten WS, MaassenVanDenBrink A. The need for new acutely acting antimigraine drugs: moving safely outside acute medication overuse[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):54.
 - [39] 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.
 - [40] Yu S, Kim BK, Guo A, *et al.* Safety and efficacy of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine in China and South Korea: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6):476-484.
 - [41] Lipton RB, Croop R, Stock DA, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(3):209-217.
 - [42] Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, *et al.* Ubrogepant for the treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(23):2230-2241.
 - [43] Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, *et al.* Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial[J]. *Headache*, 2020, 60(1):141-152.
 - [44] Mitsikostas DD, Waeber C, Sanchez-Del-Rio M, *et al.* The 5-HT_{1F} receptor as the target of ditans in migraine—from bench to bedside[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(8): 489-505.

- [45] Ishida T, Hirata K, Sakoda T, *et al.* Identification of mRNA for 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor subtypes in human coronary arteries[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 41(1):267-274.
- [46] Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, *et al.* Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT_{1F} agonist[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):71.
- [47] Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, *et al.* Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24):e2222-e2232.
- [48] Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, *et al.* Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):90.
- [49] Rau JC, Navratilova E, Oyarzo J, *et al.* Evaluation of LY573144 (lasmiditan) in a preclinical model of medication overuse headache[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(9):903-912.
- [50] Silberstein SD, Shrewsbury SB, Hoekman J. Dihydroergotamine (DHE)-then and now: a narrative review[J]. *Headache*, 2020, 60(1):40-57.
- [51] Dahlof C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 1993, 13(3):166-171.
- [52] Meyler WJ. Side effects of ergotamine[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16(1):5-10.
- [53] Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(2):CD008615.
- [54] Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(5):CD008616.
- [55] 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.
- [56] Colman I, Brown MD, Innes GD, *et al.* Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2004, 329(7479):1369-1373.
- [57] Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others[J]. *Headache*, 2012, 52(2):292-306.
- [58] Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, *et al.* A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department[J]. *Ann Emerg Med*, 2010, 56(1):1-6.
- [59] Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, *et al.* Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31 Suppl 2(Suppl 2):e13604.
- [60] Puledra F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2):336-345.
- [61] Wang Y, Du R, Cui H, *et al.* Acupuncture for acute migraine attacks in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2023, 28(4):228-240.
- [62] Vekhter D, Robbins MS, Minen M, *et al.* Efficacy and feasibility of behavioral treatments for migraine, headache, and pain in the acute care setting[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(10):66.
- [63] Ailani J, Rabany L, Tamir S, *et al.* Real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN) for the acute treatment of migraine[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2021, 2:753736.
- [64] Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, *et al.* Remote electrical neuromodulation (REN) relieves acute migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Headache*, 2019, 59(8):1240-1252.
- [65] Marmura MJ, Lin T, Harris D, *et al.* Incorporating remote electrical neuromodulation (REN) into usual care reduces acute migraine medication use: an open-label extension study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:226.
- [66] Bhola R, Kinsella E, Giffin N, *et al.* Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program[J]. *J Headache Pain*, 2015, 16:535.
- [67] Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, *et al.* Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4):373-380.
- [68] Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, *et al.* Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study[J]. *Neurology*, 2018, 91(4):e364-e373.
- [69] Lai YH, Huang YC, Huang LT, *et al.* Cervical noninvasive vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(6):721-731.
- [70] Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D, *et al.* Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): a randomized controlled trial[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(1):3-14.
- [71] Danno D, Iigaya M, Imai N, *et al.* The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous

- stimulator in Japanese migraine patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9900.
- [72] Daniel O, Tepper SJ, Deutsch L, *et al.* External concurrent occipital and trigeminal neurostimulation relieves migraine headache: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Pain Ther*, 2022, 11(3):907-922.
- [73] Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, *et al.* Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(4):310-316.
- [74] Linde K, Allais G, Brinkhaus B, *et al.* Acupuncture for the prevention of episodic migraine[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6):CD001218.
- [75] Iljazi A, Chua A, Rich-Fiondella R, *et al.* Unrecognized challenges of treating status migrainosus: an observational study[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(8):818-827.
- [76] Foroughipour M, Ghandehari K, Khazaei M, *et al.* Randomized clinical trial of intravenous valproate (orifil) and dexamethasone in patients with migraine disorder[J]. *Iran J Med Sci*, 2013, 38(2 Suppl):150-155.
- [77] Yanuck J, Nelson A, Jen M. Use of occipital nerve block in emergency department treatment of status migrainosus[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(7):1321.e1-1321.e3.
- [78] Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, *et al.* A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura[J]. *Neurology*, 2013, 80(7):642-647.
- [79] Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide[J]. *Neurology*, 2000, 55(5):732-733.
- [80] Rozen TD. Aborting a prolonged migrainous aura with intravenous prochlorperazine and magnesium sulfate[J]. *Headache*, 2003, 43(8):901-903.
- [81] Haan J, Sluis P, Sluis LH, *et al.* Acetazolamide treatment for migraine aura status[J]. *Neurology*, 2000, 55(10):1588-1589.
- [82] de Almeida RF, Leao IA, Gomes JB, *et al.* Migraine with persistent visual aura: response to furosemide[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009, 64(4):375-376.
- [83] Lim J, Jo KD, Lee MK, *et al.* Persistent negative visual aura in migraine without headache: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8:61.
- [84] Yuan H, Curran JG, Keith SW, *et al.* Intravenous ibuprofen for acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study[J]. *Headache*, 2021, 61(9):1432-1440.
- [85] Robblee J, Grimsrud KW. Emergency department and inpatient management of headache in adults[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(4):7.
- [86] Bremer L, Goletzke J, Wiessner C, *et al.* Paracetamol medication during pregnancy: insights on intake frequencies, dosages and effects on hematopoietic stem cell populations in cord blood from a longitudinal prospective pregnancy cohort[J]. *EBioMedicine*, 2017, 26:146-151.
- [87] Black E, Khor KE, Kennedy D, *et al.* Medication use and pain management in pregnancy: a critical review[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(8):875-899.
- [88] Spielmann K, Kayser A, Beck E, *et al.* Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: a prospective observational cohort study[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6):1081-1092.
- [89] Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(3):228.e1-8.
- [90] Li DK, Ferber JR, Odouli R, *et al.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(3):275.e1-275.e8.
- [91] Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, *et al.* Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(6):1169-1174.
- [92] Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR, *et al.* Transfer of low dose aspirin into human milk[J]. *J Hum Lact*, 2017, 33(2):296-299.
- [93] Burch R. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: a narrative review[J]. *Headache*, 2020, 60(1):200-216.
- [94] van der Horst J, Manville RW, Hayes K, *et al.* Acetaminophen (paracetamol), metabolites induce vasodilation and hypotension by activating Kv7 potassium channels directly and indirectly[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5):1207-1219.
- [95] Kalkman DN, Couturier EGM, El Bouziani A, *et al.* Migraine and cardiovascular disease: what cardiologists should know[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(30):2815-2828.
- [96] Rubio-Beltran E, Chan KY, Danser AJ, *et al.* Characterisation of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonists ubrogepant and atogepant in human isolated coronary, cerebral and middle meningeal arteries[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(4):357-366.
- [97] Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, *et al.* Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with raynaud phenomenon[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4):e217934.
- [98] MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, *et al.* Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(9):779-788.
- [99] Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, *et al.* Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2015, 313(8):805-814.

- [100] Ungprasert P, Srivali N, Wijampreecha K, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(4):736-742.
- [101] Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2011, 343:d3450.
- [102] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, *et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(25):1809-1817.
- [103] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):574-584.
- [104] MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, *et al.* Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT₁ agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation[J]. *Circulation*, 1993, 87(2):401-405.
- [105] Chalaupka FD. Acute myocardial infarction with sumatriptan: a case report and review of the literature[J]. *Headache*, 2009, 49(5):762-764.
- [106] Okonkwo K, Ojha U. Vasospasm induced myocardial ischaemia secondary to sumatriptan use[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(8):e235387.
- [107] Hall GC, Brown MM, Mo J, *et al.* Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice[J]. *Neurology*, 2004, 62(4):563-568.
- [108] Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, *et al.* Risk of stroke and myocardial infarction among initiators of triptans[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3):248-254.
- [109] Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, *et al.* 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(1):57.
- [110] Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, *et al.* Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study[J]. *Neurology*, 1997, 48(1):103-107.
- [111] Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, *et al.* Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine[J]. *Headache*, 2002, 42(8):780-786.
- [112] Natarajan S, Jabbour JT, Webster CJ, *et al.* Long-term tolerability of sumatriptan nasal spray in adolescent patients with migraine[J]. *Headache*, 2004, 44(10):969-977.
- [113] Winner P, Farkas V, Stillova H, *et al.* Efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray for the treatment of acute migraine in adolescents: results of a randomized, double-blind, multi-center, parallel-group study (TEENZ)[J]. *Headache*, 2016, 56(7):1107-1119.
- [114] Winner P, Rothner AD, Saper J, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents[J]. *Pediatrics*, 2000, 106(5):989-997.
- [115] Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, *et al.* Practice guideline update summary: acute treatment of migraine in children and adolescents: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society[J]. *Neurology*, 2019, 93(11):487-499.
- [116] Ho TW, Pearlman E, Lewis D, *et al.* Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(10):750-765.
- [117] Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, *et al.* Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(6):e1411-1420.
- [118] Esparham A, Stark-Inbar A, Jekel L, *et al.* Acute treatment of migraine in adolescents: real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN) [J]. *Pediatr Neurol*, 2023, 142:51-55.
- [119] Grazzi L, Egeo G, Liebler E, *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 1):197-199.
- [120] Irwin SL, Qubty W, Allen IE, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for migraine prevention in adolescents: a pilot open-label study[J]. *Headache*, 2018, 58(5):724-731.
- [121] Hugger SS, Do TP, Ashina H, *et al.* Migraine in older adults[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(10):934-945.
- [122] 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.
- [123] Hou M, Xing H, Li C, *et al.* Short-term efficacy and safety of lasmiditan, a novel 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):66.
- [124] Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine[J]. *Drugs Aging*, 2006, 23(6):461-489.
- [125] Riggins N, Ehrlich A. Episodic migraine and older adults[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2022, 26(4):331-335.