



• 综 述 •

治疗偏头痛新型非口服药物研究进展*

耿彪¹ 于焕君² 党和勤¹ 李振山¹ 周国庆³ 张颜波^{3△}

(¹ 山东第一医科大学第二附属医院临床药理学室, 泰安 271000; ² 山东省东阿县人民医院药学部, 聊城 252200;

³ 山东第一医科大学第二附属医院神经内科, 泰安 271000)

摘 要 偏头痛是一种常见的反复发作的慢性神经系统疾病, 具有高发病率、高致残率, 给病人及社会带来严重影响。因偏头痛病人常伴恶心呕吐症状, 口服剂型的局限性导致治疗效果不理想, 无法快速起效, 且病人长期用药依从性差。为解决上述问题, 许多治疗偏头痛的非口服药物制剂的研制出现较快发展, 但尚未见相关综述报道, 临床对其特点缺乏了解。本文重点对包括曲普坦类药物的4种鼻喷剂型及4种降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 注射剂型等药物的安全性、有效性及与其他剂型偏头痛药物的等效性进行重点阐述, 以期临床提供更多、更优的偏头痛治疗方案, 提高病人治疗的依从性和有效性, 明显降低病人及社会的经济损失。

关键词 偏头痛; 非口服制剂; 曲普坦类药物; 降钙素基因相关肽; 安全性; 有效性

偏头痛 (migraine) 是一种常见致残性的原发性头痛, 其特征是反复发作、中重度、一侧或双侧搏动性疼痛, 一般持续 4~72 h (偏头痛持续状态发作持续 72 h 以上^[1]), 可伴有自主神经系统功能障碍如恶心、呕吐、畏光和畏声等症状^[2,3]。全球范围内, 偏头痛在人群中的发病率为 12%~15%^[4], 我国患病率为 9.3%, 男女比例为 3:1^[2]。偏头痛往往伴随脑卒中、精神障碍等多种疾病风险, 严重影响病人的生活质量, 全球疾病负担研究显示按照伤残损失健康生命年 (years lived with disability, YLDs) 计算偏头痛是排名第六位的致残性疾病^[5]。

偏头痛治疗目的是缓解头痛症状、预防头痛复发。急性发作治疗药物包括对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎镇痛药和阿片类药物、曲普坦类等; 预防性药物包括钙离子拮抗剂 (氟桂利嗪)、 β 受体阻滞剂、抗惊厥药、抗抑郁药 (阿米替林) 和抗高血压药等^[2]。近年来, 新型的偏头痛药物 5-羟色胺 1F 受体激动剂 (Ditans)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 的受体拮抗剂及单克隆抗体等药物逐渐用于临床。由于偏头痛病人的发病特点导致口服药物治疗有以下局限性: ①偏头痛发作时常伴随恶心、呕吐症状, 导致口服药物吸收困难, 无法达到有效血药浓度; ②口服药物吸收、起效慢, 对于急性发作病人不能立即起效, 且某些口

服药物可能加重胃肠道症状; ③偏头痛需长期预防用药, 口服药导致病人用药依从性差。长效注射剂、鼻腔给药等非口服剂型可弥补上述口服剂型的局限性, 提高病人的依从性和有效性, 但国内临床医师对上述剂型的临床特点了解不够, 且未见偏头痛非口服制剂的相关综述。本文主要对目前上市的治疗偏头痛新型非口服药物的特点、安全性、有效性及等效性方面进行综述, 为临床医师了解相关药品特性提供参考依据, 为临床提供更新、更优的偏头痛治疗方案, 以期提高病人的治疗效果、降低治疗成本。

一、曲普坦类药物

曲坦类药物是选择性 5-羟色胺 (5-HT) 受体激动剂, 对 5-HT_{1B/1D} 受体具有高亲和力。其作用主要是刺激血管平滑肌细胞 5-HT_{1B} 受体引起颅外血管收缩; 激动存在于脊髓背角、黑质、苍白球、脑干等中枢系统的 5-HT_{1B/1D} 受体参与疼痛和伤害性感受通路, 进而抑制三叉神经血管系统的激活, 减少炎症性和血管扩张性神经肽的释放^[6], 达到镇痛目的, 为特异地治疗偏头痛首选药物 (I 级证据, A 级推荐)^[2]。来自艾美仕数据库 (IMS) 的信息表明目前已经上市的曲坦类药物包括: 舒马曲普坦、利扎曲普坦等 7 种, 非口服制剂主要为舒马曲普坦注射剂、鼻喷剂, 佐米曲普坦鼻喷剂等 (见表 1)。

* 基金项目: 科技部重大支撑计划 (2013BAI07B01); 山东省医药卫生科技发展计划 (2014ws0506); 泰安市科技创新发展项目 (2021NS174); 泰安市科技创新发展项目 (2021NS290)

△ 通信作者 张颜波 bbnbn@163.com

表 1 已上市不同曲坦类药物相关信息汇总

药品名称	上市剂型
舒马曲普坦 (sumatriptan)	片剂、口崩片、口服溶液、口服滴剂、胶囊、注射剂、鼻喷剂、鼻粉雾剂、离子电渗透皮系统
佐米曲普坦 (zolmitriptan)	片剂、口崩片、舌下片、胶囊、鼻喷雾剂
利扎曲普坦 (rizatriptan)	片剂、口崩片、胶囊
那拉曲普坦 (naratriptan)	片剂、口崩片
阿莫曲普坦 (almotriptan)	片剂
依利曲普坦 (eletriptan)	片剂、口崩片、舌下片
夫罗曲普坦 (frovatriptan)	片剂

1. 舒马曲普坦鼻喷雾剂

2019 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准舒马曲普坦鼻腔喷雾剂用于成人（有或无先兆）偏头痛治疗。该药采用新型赋形剂 Intravail 增强了药物的渗透能力，使其迅速进入血液，达到与皮下注射剂类似的药动学特征。鼻喷雾剂在吸收过程中一部分被鼻黏膜吸收，另有部分通过胃肠道吸收，所以该剂型存在双峰吸收曲线，10 mg 鼻喷剂用药后 10 min 达到最大血药浓度，半衰期约为 2.4 h，总体疗效在 4 h 时达到 65% 的峰值^[7]。

有效性：在一项针对舒马曲普坦鼻喷雾剂的随机、双盲、安慰剂对照研究中，纳入 1086 名受试者（6 个月内因中到重度偏头痛发作最多进行 3 次治疗）。研究显示应用不同剂量舒马曲普坦鼻喷雾剂（20 mg 组、10 mg 组和 5 mg 组）在缓解疼痛的方面相对于对照组均有明显改善（60%、54%、44% vs. 32%）；另外实验组在改善偏头痛相关的畏光、畏声及恶心等症状方面较对照组有明显提高^[8]。

安全性：一项纳入 107 名偏头痛病人的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中观察到舒马曲普坦鼻喷雾剂的不良反应少而轻，共有 9.7% (9/93) 的受试者在研究期间报告了不良事件，最常见的是味觉障碍^[9]。

等效性：一项在健康成年受试者中开展的开放、随机、三臂交叉试验，评价空腹条件下单次使用舒马曲普坦鼻喷剂 10 mg 与皮下注射剂 6 mg、4 mg 的生物等效性、安全性、耐受性。结果显示 10 mg 鼻喷剂与 4 mg 皮下注射液具有生物等效性，但与 6 mg 皮下注射液不具有生物等效性^[10]。

2. 佐米曲普坦鼻喷雾剂

有效性：一项随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、平行组、多中心、剂量范围研究的临床试验纳入 1547 名（18~65 岁）确诊为有或无先兆偏头痛的病人被随机分为佐米曲坦鼻喷雾剂组（5.0、2.5、1.0 或 0.5 mg）、佐米曲普坦口服片剂组（2.5 mg）

或安慰剂组。主要结局指标是治疗后 2 小时的头痛反应，结果显示与安慰剂相比，佐米曲普坦鼻喷雾剂的 2 小时头痛缓解率更高（鼻喷雾剂 5.0、2.5、1.0 和 0.5 mg 分别为 70.3%、58.6%、54.8% 和 41.5% vs. 安慰剂 30.6%）^[11]。2015 年佐米曲普坦鼻喷雾剂为 FDA 首个批准通过鼻腔给药治疗 12 岁及以上儿童急性偏头痛的药物，建议首剂量 2.5 mg，可基于病人个体化调整剂量。在一项随机、双盲、安慰剂对照、四臂平行试验^[12]中纳入 1653 青少年偏头痛病人，与对照组相比，在治疗后 2、3 和 4 小时内达到无痛状态方面，5 mg 佐米曲普坦鼻喷雾剂疗效更好。

安全性^[12]：上述临床试验显示佐米曲普坦鼻喷雾剂耐受性良好，最常见的不良事件是味觉和感觉异常。在青少年实验结果中显示各治疗剂量组相比对照组不良反应的发生率较高（15.2%、11.1%、25.5% vs. 9.9%）。大多数不良事件持续时间短，多数不良反应为轻或中度，与成人已知的不良反应一致。

等效性：李芳芳等^[13]在一项双周期、开放、随机的自身交叉试验中，在健康受试者中分别给予佐米曲普坦鼻喷剂 5 mg 或参比制剂佐米曲普坦片剂 5 mg，经 1 周洗脱期后交叉给药，通过液相色谱串联质谱法测定各时间点佐米曲普坦的浓度，结果显示鼻喷剂与参比制剂佐米曲普坦片剂具有生物等效性，且具有吸收快，临床上可快速起效缓解病人症状的优点。

二、降钙素基因相关肽 (CGRP) 靶向制剂

1. CGRP 注射用单克隆抗体

CGRP 是目前发现的诱发偏头痛的重要的活性多肽，大脑皮质、小脑、下丘脑核、脑干核等部位的神经元中均有表达，有较强的舒张血管及神经元兴奋调节能力，在偏头痛传递结构中起到疼痛传导作用；偏头痛发作后，机体脑脊液、血清中的 CGRP 含量上升，进一步加重偏头痛。CGRP 受体拮抗剂等靶向制剂可通过降低三叉神经血管系统活性达到治疗和预防偏头痛发作的作用，且不引起血管收缩，安全性相对曲坦类更高，由此开发的药物

包括其受体拮抗剂和单克隆抗体，是目前治疗偏头痛最有前途的靶点。已上市的 CGRP 相关的靶向制剂包括：Atogepant、Remigepant、Ubrogepant、Eptinezumab、Erenumab、Fremanezumab 及 Galcanezumab^[14]。主要的非口服制剂为 CGRP 注射用单克隆抗体（见表 2、3）和 Vazegepant 鼻喷剂。与传统治疗偏头痛药物相比，该类药物具有高选择性、长效性及不良反应少等独特优势，注射剂进一步使达峰时间延迟，半衰期长，每月或每季度给药 1 次，不经肝肾代谢，无肝肾毒性^[15]。

2. Vazegepant 鼻喷剂

Vazegepant 是目前唯一作为鼻内制剂开发用于

急性偏头痛的 CGRP 拮抗剂，鼻内给药具有无创、吸收迅速的特点，目前在美国处于 III 期临床试验阶段。一项随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床试验^[29]对不同剂量 Vazegepant 的安全性和有效性进行了评估，结果显示 10 mg、20 mg 组与安慰剂组相比，用药 2 小时后无疼痛病人比例较对照组有显著提高 (22.5%、23.1% vs. 15.5%)，无严重偏头痛症状病人比例较对照组有显著提高 (41.9%、42.5% vs. 33.7%)。Vazegepant 治疗病人在 15 min 内就可快速缓解疼痛，30 min 可恢复正常功能，疗效持续 48 h，且不良反应与对照组相似，无明显的心血管安全性或全身毒性问题。

表 2 CGRP 注射用单克隆抗体相关信息汇总

药品名称	上市厂家/时间	用法用量及适应证	中国在研情况
Eptinezumab	Alder/ 灵北制药 美国：2020.2	每 3 个月静脉注射 1 次，NICE 指南推荐用于偏头痛的预防性治疗与发作性丛集性头痛的治疗	完成一项 1 期安全性与耐受性试验，另两项 3 期临床试验尚在招募中
Galcanezumab	礼来 美国：2018.9	每月皮下注射 1 次（120 mg），NICE 指南推荐用于偏头痛和丛集性头痛发作的预防性治疗	完成一项 1 期安全性、耐受性试验，另一项 3 期临床试验尚在招募中
Erenumab	Amgen/ 诺华 美国：2018.5	每月皮下注射 1 次（70 mg 或 140 mg），NICE 指南推荐用于偏头痛的预防性治疗	完成一项 1 期药代动力学研究，另两项 3 期临床试验尚在受试者招募中
Fremanezumab	Teva 美国：2018.9	每月或每 3 个月皮下注射 1 次（225 mg 或 675 mg），NICE 指南推荐用于偏头痛的预防性治疗	梯瓦公司已经获准在中国开展本品的临床试验，但尚无临床试验的公示信息

英国国家卫生与临床优化研究所 (National institute for Health and Care Excellence, NICE)

表 3 CGRP 注射用单克隆抗体相关信息汇总

药品名称	临床试验有效性	临床试验安全性
Eptinezumab	PROMISE-1 ^[16] /PROMISE-2 ^[17] 为 2 项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验。分别对其预防发作性偏头痛和治疗慢性偏头痛的疗效进行了评估：PROMISE-1 纳入 888 名偏头痛病人，随机分为 Eptinezumab 组 (30、100、300 mg)、安慰剂组，q12 w 给药。结果显示在 1~12 周内 30 mg、100 mg、300 mg 相对于安慰剂组均能显著降低每月偏头痛天数 (monthly migraine days, MMDs)，分别为 4.0 d、3.9 d、4.3 d；PROMISE-2 纳入 1072 名慢性偏头痛病人，随机分为 Eptinezumab 组 (100、300 mg)、安慰剂组，q12 w 给药。结果显示在 1~12 周内 100 mg、300 mg 相对于安慰剂组均能显著降低 MMDs，分别为 7.7 d、8.2 d ($P=0.000$)。	前述 2 项临床试验 ^[16,17] 结果显示，偏头痛病人对 Eptinezumab 耐受性良好，但有 2% 的病人因不良反应而停止治疗。最常见的不良反应（发生率至少 2% 或高于安慰剂 2%）：鼻咽炎（100 mg 组：6%；300 mg 组：8%；安慰剂组：6%）和超敏反应（100 mg 组：6%；300 mg 组：8%；安慰剂组：6%）。
Galcanezumab	张成斌等 ^[18] 进行的 meta 分析纳入 EVOLVE-1/EVOLVE-2 在内的 5 项 RCT 研究 ^[19-21] （共 2801 名病人）表明：Galcanezumab 组每月偏头痛日数 (monthly migraine headache days, MHDs) 较对照组明显减少 [加权均数差 (Weighted Mean Difference, WMD) = -1.75, $P=0.000$]；偏头痛失能评估总分 (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS) 较对照组明显减少 (WMD = -7.96, $P=0.000$)；MHDs 减少 $\geq 50\%$ 、75%、100% 的例数较对照组明显增加 ($P<0.05$)。CONQUER ^[23] 试验表明 Galcanezumab 对既往使用 2~4 种常规偏头痛预防药物治疗失败的病人具有良好的耐受性和有效性。	REGAIN ^[22] 研究表明 Galcanezumab 治疗组与对照组相比，除了 240 mg 治疗组注射部位红斑、瘙痒和鼻窦炎有差异外，其余组不良反应发生比例较对照组均无显著性差异。
Erenumab	甘霖等 ^[24] 进行的 Meta 分析纳入的 6 项研究（共 3403 名病人）表明：在应用 Erenumab 70 mg 或 140 mg 后与基线期相比，病人 MMDs 明显减少 (WMD = -1.76, $P=0.000$)；每月偏头痛天数减少 $\geq 50\%$ 的比例明显增加 ($P=0.000$)；偏头痛身体功能影响日志 (migraine physical function impact diary, MPFID) 评分中日常生活、身体本身影响部分评分均有明显下降 ($P=0.000$)。	前述 Meta 分析 ^[24] 表明：不良事件发生率试验组和安慰剂组无明显差异，未增加一般不良反应及严重不良反应发生率 ($P>0.05$)，最常见的不良事件是上呼吸道感染、注射部位疼痛、鼻咽炎和便秘。
Fremanezumab	赵俊铁等 ^[4] 进行的 Meta 分析纳入 HALO-EM/HALO-CM 在内的 4 项 RCT 研究 ^[25-28] （共 1715 名病人）表明：Fremanezumab 在减少每月偏头痛时间方面优于安慰剂，差异有显著意义 (WMD = -1.72, $P=0.000$)；在减少每月头痛日数方面优于安慰剂，差异有显著意义 (WMD = -2.19, $P=0.000$)；另外在每月中度或重度头痛日数的影响、MIDAS、每月偏头痛日数减少 $\geq 50\%$ 的例数等方面均显著优于安慰剂组 ($P=0.000$)。	前述 Meta 分析 ^[4] 表明：与安慰剂组比较，Fremanezumab 组总不良事件发生率高于安慰剂组 ($P\leq 0.01$)；在严重不良反应、因不良反应终止试验方面，安慰剂组的发生率无显著性差异，常见不良反应包括注射部位疼痛、红斑、上呼吸道感染、鼻咽炎。



三、甲磺酸双氢麦角胺鼻喷剂

双氢麦角胺在1945年首次用于偏头痛治疗,是非选择性5HT₁受体激动剂,因其可产生药物过量性头痛等剂量相关不良反应导致其使用受限^[2]。2021年9月,美国FDA批准甲磺酸双氢麦角胺鼻喷剂用于治疗急性偏头痛,病人可在偏头痛发作期间随时给药,效果可持续数小时。一项III期临床试验^[30]表明甲磺酸双氢麦角胺鼻喷剂具有良好的疗效和耐受性,给药2h后,38.0% (126/332)的病人无疼痛、52.1% (173/332)的病人未出现严重的偏头痛症状、66.3% (167/252)的病人疼痛缓解均明显优于对照组。试验中未观察到与治疗相关的严重不良事件,在整个52周试验期间,最常见的不良事件为鼻塞(17.8%)、恶心(6.8%)、鼻部不适(6.8%)和嗅觉测试异常(6.8%),大多数轻微且短暂。

四、结语

偏头痛病人由于疾病本身存在恶心呕吐或吞咽困难导致口服药物治疗效果不佳或依从性较差,因此治疗偏头痛的非口服剂型得到广泛关注。本文阐述了舒马曲普坦鼻喷雾剂、佐米曲普坦鼻喷雾剂、Vazegapant鼻喷剂、甲磺酸双氢麦角胺鼻喷剂4种鼻喷雾剂的安全性、有效性及等效性,证明鼻喷剂因其快速起效,方便有效而得到偏头痛病人的青睐,为临床治疗提供可靠参考;又对4种CGRP受体单克隆抗体为代表的新型预防性长效注射剂进行阐述,相关随机对照试验和真实世界研究中显示出良好的预防效果和较高的安全性,可用其治疗药物过度使用性头痛或多种传统预防性治疗失败的病人,由于其每月或每季度给药1次,大大提高病人的依从性。为上述药物在国内上市及临床应用提供一定的理论依据,为临床偏头痛病人提供更多的治疗策略。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 黄建花,陈玉柱,佟菲,等. 偏头痛持续状态的诊断及治疗策略进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1):60-63.
- [2] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10):721-727.
- [3] 贾建平. 神经病学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [4] 赵俊轶,钟小燕,刘珈妮,等. Fremanezumab预防性治疗偏头痛有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(4):244-249.
- [5] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 386(9995):743-800.
- [6] Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache[J]. BMJ, 2014, 348: g2285.
- [7] Tepper SJ, Johnstone MR. Breath-powered sumatriptan dry nasal powder: an intranasal medication delivery system for acute treatment of migraine[J]. Med Devices (Auckl), 2018, 11:147-156.
- [8] Cady R, Schreiber C. Sumatriptan: update and review[J]. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7(11):1503-1514.
- [9] Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, et al. DFN-02 (sumatriptan 10 mg with a permeation enhancer) nasal spray vs placebo in the acute treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Headache, 2018, 58(5):676-687.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. Clinical Review(s)-Tosymra. 2019. (at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/210884Orig1s000MedR.pdf)
- [11] 赵刚,苏庆,李静,等. 治疗偏头痛药佐米曲普坦制剂的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(11):836-839.
- [12] Winner P, Farkas V, Štillová 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.
- [13] 李芳芳,温预关,李明亚,等. 佐米曲普坦鼻喷雾剂与其片剂之间的相对生物利用度[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 22(2):72-76.
- [14] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1):6.
- [15] Kielbasa W, Helton DL. A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody[J]. Cephalalgia, 2019, 39(10):1284-1297.
- [16] Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1)[J]. Cephalalgia, 2020, 40(3):241-254.
- [17] Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2[J]. Neurology, 2020, 94(13):e1365-e1377.
- [18] 张成斌,钟小燕,李梦雅,等. Galcanezumab预防性治疗偏头痛疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(6):367-372.



- [19] Skljarevski V, Matharu M, Millen B, *et al.* Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(8): 1442-1454.
- [20] Stauffer V, Dodick D, Zhang Q, *et al.* Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9):1080-1088.
- [21] Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, *et al.* Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2):187-193.
- [22] Detke H, Goadsby P, Wang S, *et al.* Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24):e2211-e2221.
- [23] Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, *et al.* Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(10):814-825.
- [24] 甘霖. Erenumab 预防性治疗偏头痛有效性和安全性的 meta 分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [25] Bigal Me, Dodick Dw, Rapoport Am, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(11):1081-1090.
- [26] Bigal Me, Edvinsson L, Rapoport Am, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(11):1091-1100.
- [27] Dodick Dw, Silberstein S, Bigal Me, *et al.* Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(19):1999-2008.
- [28] Silberstein S, Dodick Dw, Bigal Me, *et al.* Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22):2113-2122.
- [29] Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP pathway for acute and preventive treatment of migraine: the evolution of success[J]. *Med Chem*, 2020, 63(13):6600-6623.
- [30] Smith TR, Winner P, Aurora SK, *et al.* STOP 301: a Phase 3, open-label study of safety, tolerability, and exploratory efficacy of INP104, Precision Olfactory Delivery (POD[®]) of dihydroergotamine mesylate, over 24/52 weeks in acute treatment of migraine attacks in adult patients[J]. *Headache*, 2021, 61(8):1214-1226.

• 消 息 •

中国医师协会 2022 年疼痛科医师年会通知

为进一步开展学术交流与合作, 促进我国疼痛科专业医护人员临床技术水平的提高。由中国医师协会、中国医师协会疼痛科医师分会、《中国疼痛医学杂志》编辑部主办, 山西省医师协会疼痛科医师分会承办, 山西医科大学第一医院、中日友好医院协办的“中国医师协会 2022 年疼痛科医师年会”将于 2022 年 11 月在山西省太原市召开。

本次会议将为您提供展示最新研究成果或进展的平台, 同时给您提供与疼痛相关研究领域的专家、学者面对面交流的机会, 深入探讨疼痛学前沿理论和诊疗进展, 共同推动疼痛医学的发展与进步。会议将设置学科建设与管理、临床技术应用与发展、癌痛、神经病理性疼痛、骨与关节疾病、脊柱内镜技术、青年医师论坛、疑难病例讨论等专题。大会组委会诚挚地邀请全国各地的疼痛科同道踊跃参加此次盛会! 全程参会并通过考核者将授予国家级 I 类继续医学教育学分。

联系人: 李水清 13521191662

孙永海 010-66938017 13552265533

任莉梅 010-82801705 13910566182

中国医师协会: 李磊 010-63313681