

Khuyến cáo thực hành toàn cầu của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế về điều trị thuốc dự phòng migraine

Bản dịch tiếng Việt toàn văn

Cephalalgia 2024, tập 44, số 9, trang 1-31

DOI 10.1177/03331024241269735

Tác giả

Francesca Puledda, Simona Sacco, Hans-Christoph Diener, Messoud Ashina, Haidar M. Al-Khazali, Sait Ashina, Rami Burstein, Eric Liebler, Andrea Cipriani, Min Kyung Chu, Alexandra Cocores, Freda Dodd-Glover, Esme Ekizoglu, David Garcia-Azorin, Carl Gobel, Maria Teresa Goicochea, Amr Hassan, Koichi Hirata, Jan Hoffmann, Bronwyn Jenkins, Katharina Kamm, Mi Ji Lee, Yu-Hsiang Ling, Marco Lisicki, Daniele Martinelli, Teshamae S. Monteith, Raffaele Ornello, Aynur Ozge, Mario Peres, Patricia Pozo-Rosich, Volodymyr Romanenko, Todd J. Schwedt, Marcio Nattan P. Souza, Tsubasa Takizawa, Gisela M. Terwindt, Janu Thuraiayah, Mansoureh Togha, Nicolas Vandenbussche, Shuu-Jiun Wang, Shengyuan Yu và Cristina Tassorelli

Thông tin bản dịch

Bản dịch phục vụ học tập và tra cứu chuyên môn. Nội dung khuyến cáo, mức độ chắc chắn, liều dùng, chống chỉ định và giới hạn được giữ theo nguyên bản. Người đọc cần đối chiếu bản gốc và thông tin kê đơn hiện hành trước khi áp dụng lâm sàng. Bản dịch máy có hiệu đính thuật ngữ, cần được chuyên gia thần kinh hoặc đau đầu hiệu đính trước khi xuất bản.

Bài báo gốc được phát hành theo giấy phép Creative Commons Attribution 4.0. Nguồn: International Headache Society và SAGE Publications.

Các trang có bảng phức tạp kèm ảnh bảng gốc để kiểm tra vị trí hàng và cột; phần chữ tiếng Việt được trình bày ngay sau ảnh.

Từ khóa

Hiệp hội Đau đầu Quốc tế, migraine, khuyến cáo thực hành, điều trị dự phòng

Ngày nhận bài: 3 tháng 5 năm 2024; **sửa đổi:** 24 tháng 6 năm 2024; **chấp nhận:** 24 tháng 6 năm 2024

Giới thiệu

Phù hợp với sứ mệnh của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế (IHS) là cải thiện việc quản lý migraine trên toàn thế giới, tài liệu này tập trung vào việc cung cấp các khuyến cáo thực tế về quản lý dự phòng migraine bằng thuốc. Do sự sẵn có của thuốc không nhất quán ở các khu vực khác nhau trên thế giới, những khuyến cáo này được phân loại thành hai cấp độ: Tối ưu và Cần thiết. Mức Tối ưu dành cho những cơ sở có sẵn hầu hết các phương pháp điều trị bằng thuốc. Cấp độ Thiết yếu tập trung vào các quốc gia chỉ có các loại thuốc được liệt kê trong Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)

Danh sách mẫu thuốc thiết yếu (EML) có sẵn (1). Trong phần thứ hai của nỗ lực của IHS, chúng tôi trình bày các khuyến cáo về điều trị dự phòng bằng thuốc đối với migraine cùng với phương pháp và bằng chứng được sử dụng để hỗ trợ chúng. Bảng 1 liệt kê các loại thuốc có bằng chứng về hiệu quả trong điều trị dự phòng migraine được liệt kê trong EML của WHO. Các khuyến cáo thực hành của IHS dựa trên các hướng dẫn điều trị hiện có và sự đồng thuận của chuyên gia. Chúng nhằm mục đích trở thành một tài liệu tham khảo thực tế, nhanh chóng, có thể áp dụng ở tất cả các quốc gia trong các cơ sở chăm sóc khác nhau, bao gồm cả chăm sóc ban đầu. Do phạm vi toàn cầu của những khuyến cáo này, chúng tôi chưa tùy chỉnh các khuyến cáo dựa trên đăng ký quốc gia hoặc ghi nhãn cụ thể ở từng quốc gia. Không có nội dung nào trong các hướng dẫn này được thiết kế để thay thế việc ghi nhãn và phê duyệt của địa phương.

Những khuyến cáo này là một công cụ để thúc đẩy và tạo điều kiện thuận lợi cho những thay đổi chính sách. Mục tiêu của chúng tôi là thiết lập các tiêu chuẩn thiết yếu về quản lý migraine ở càng nhiều quốc gia càng tốt. Các tiêu chuẩn này cũng sẽ đóng vai trò là tài liệu tham khảo để thúc đẩy những tiến bộ của địa phương hướng tới dịch vụ chăm sóc tối ưu sau khi các tiêu chuẩn chăm sóc thiết yếu được đáp ứng.

Phương pháp được sử dụng để phát triển các câu hỏi và khuyến cáo

Phương pháp này tương tự như phương pháp được sử dụng trong khuyến cáo thực hành của IHS để điều trị cắt cơn migraine bằng thuốc (2). Ban nhóm làm việc được hội đồng IHS đề cử, lựa chọn các thành viên dựa trên chuyên môn cụ thể của họ trong các lĩnh vực đau đầu khác nhau, kinh nghiệm phát triển các hướng dẫn hoặc khuyến cáo trước đây và đại diện của các khu vực khác nhau trên thế giới. Nhóm này có nền tảng chuyên môn và cân bằng về giới tính bao gồm thần kinh học, chuyên môn về phương pháp luận, tổng hợp bằng chứng và thống kê. Mỗi thành viên cấp cao đã cộng tác với hai chuyên gia về chứng đau đầu trẻ đến từ những nguồn gốc địa lý khác nhau để phân tích tài liệu và giải thích các khuyến cáo. AC đặc biệt quan tâm đến kiến thức chuyên môn của ông về phương pháp tổng hợp dựa trên bằng chứng.

Chúng tôi đã sử dụng cách tiếp cận của nhóm phát triển đồng thuận, phỏng theo phương pháp được Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ và WHO mô tả và sử dụng (3). Ban chỉ đạo (HCD, MA, CT) đã phát triển bộ câu hỏi lâm sàng ban đầu vào mùa xuân năm 2022 dựa trên các vấn đề chính mà các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có thể gặp phải trong thực hành hàng ngày khi điều trị cho những người mắc migraine. Danh sách các câu hỏi lâm sàng ban đầu lần đầu tiên được chia sẻ và thảo luận với các điều phối viên (SS và FP), sau đó là với toàn bộ nhóm làm việc (giàu kinh nghiệm và trẻ) để thảo luận tương tác và tối ưu hóa.

Sau nhiều lần lặp lại, bộ câu hỏi lâm sàng cuối cùng đã được thống nhất vào Mùa thu năm 2022. AC đã nghĩ ra và thực hiện tìm kiếm các tài liệu đã xuất bản để xác định Hướng dẫn Quốc gia và Quốc tế về

điều trị migraine để sử dụng nhằm xây dựng các khuyến cáo. Xem xét các câu hỏi rất cụ thể và số lượng hồ sơ tương đối nhỏ về điều trị phòng ngừa, AC đã chạy và kết hợp hai tìm kiếm: Tìm kiếm 1 ("Rối loạn migraine" [Thuật ngữ MeSH]) AND ("Phòng ngừa thứ cấp" [Thuật ngữ MeSH]) và Tìm kiếm 2 ("Trị liệu" [Lưới]) AND ("Rối loạn migraine" [Lưới]) VÀ (phòng ngừa HOẶC dự phòng)).

Các bộ lọc sau được áp dụng cho các tìm kiếm: "Hội nghị phát triển đồng thuận", "Hướng dẫn", "Hướng dẫn", "Phân tích tổng hợp", "NIH", "Hướng dẫn thực hành", "Đánh giá", "Đánh giá có hệ thống". FP và SS đã đánh giá kết quả tìm kiếm và chọn ra tổng cộng 15 hướng dẫn và hướng dẫn quốc gia/quốc tế.

Trang nguồn 3

Puledda et al.3

Table 1. Drugs recommended for the preventive treatment of migraine by international guidelines, and their availability in the WHO model list of essential medicines, 23rd list (2023) (1).

	On EML for migraine	On EML for other uses	Available formulation and dose on EML	Recommended formulation and dose
Antiepileptics				
Valproic acid*	No	Yes	Oral liquid: 200 mg/5 mL; Tablet (crushable): 100 mg; Tablet (enteric-coated): 200 mg, 500 mg; Injection: 100 mg/mL in 3 mL, 4 mL, 10 mL ampoule	Oral 400–2000 mg /day
Topiramate*	No	No		Oral 25–200 mg /day
Lamotrigine	No	Yes	Tablet: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; Tablet (chewable, dispersible): 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	Oral 25–200 mg /day
Beta-blockers				
Metoprolol	No	No		Oral 25–200 mg /day
Propranolol	Yes	—	Tablet: 20 mg, 40 mg (hydrochloride).	Oral 120–240 mg /day
Atenolol	No	No		Oral 50–200 mg /day
Bisoprolol	No	Yes	Tablet: 1.25 mg; 5 mg	Oral 5 mg /day
Timolol	No	No		Oral 10–60 mg /day
Nadolol	No	No		Oral 40–160 mg /day
Angiotensin Receptor Blockers/ACE inhibitors				
Candesartan	No	No		Oral 8–16 mg /day
Lisinopril	No	No		Oral 10–20 mg /day
Calcium Channel Blockers				
Flunarizine	No	No		Oral 5–10 mg /day
Serotonin antagonists				
Pizotifen	No	No		Oral 0.5–4.5 mg /day
Antidepressants				
Amitriptyline	No	Yes	Tablet: 10 mg, 25 mg, 75 mg	Oral 25–150 mg /day
Venlafaxine	No	No		Oral 37.5–300 mg /day
Monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway				
Erenumab	No	No		Subcutaneous injection 70–140 mg monthly
Fremanezumab	No	No		Subcutaneous injection 225 mg monthly, 675 mg quarterly
Galcanezumab	No	No		Subcutaneous injection of 240 mg as a loading dose, followed by 120 mg monthly
Eptinezumab	No	No		Intravenous infusion 100–300 mg quarterly
OnabotulinumtoxinA				Intramuscular injections 155–195 U quarterly
Local anesthetics				
Lidocaine	No	Yes	Injection: 1%; 2% (hydrochloride) in vial	Local intramuscular injection 1–2%
Bupivacaine	No	Yes	Injection: 0.25%; 0.5% (hydrochloride) in vial	Local intramuscular injection 0.5%
Steroids				
Methylprednisolone	No	Yes	Injection: 40 mg/mL (as sodium succinate) in 1 mL single-dose vial and 5 mL multi-dose vials; 80 mg/mL (as sodium succinate) in 1 mL single-dose vial	Local intramuscular injection 40–80 mg
Dexamethasone	No	Yes	Injection: 4 mg/mL (as disodium phosphate salt) in 1 mL ampoule; Oral liquid: 2 mg/5 mL; Tablet: 2 mg, 4 mg.	Intravenous infusion or intramuscular injection 4–8 mg

(continued)

Ảnh bản gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng**Bảng 1. Các loại thuốc được khuyến cáo để điều trị dự phòng migraine theo hướng dẫn quốc tế và tính sẵn có của chúng trong danh sách mẫu thuốc thiết yếu của WHO, danh sách thứ 23 (2023) (1).**

Về EML cho migraine Trên EML cho các mục đích sử dụng khác dạng bào chế và liều dùng có sẵn trên EML dạng bào chế và liều dùng khuyến cáo Thuốc chống động kinh Axit Valproic* Không Có Chất lỏng uống: 200 mg/5 mL; Viên nén (nghiền): 100 mg; Viên nén (bao tan trong ruột): 200 mg, 500 mg; Tiêm: 100 mg/mL trong 3 mL, 4 mL, 10 mL ống Uống 400-2000 mg /ngày T opiramate* Không Không Uống 25 -200 mg /ngày Lamotrigine Không Có Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; Viên nén (nhai, phân tán): 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg Uống 25-200 mg /ngày Thuốc chẹn beta Metoprolol Không Không Uống 25 -200 mg /ngày Propranolol Có - Viên nén: 20 mg, 40 mg (hydrochloride). Uống 120 -240 mg /ngày Atenolol Không Không Uống 50 -200 mg /ngày Bisoprolol Không Có Viên nén: 1,25 mg; 5 mg Uống 5 mg /ngày Timolol Không Không Uống 10 -60 mg /ngày Nadolol Không Không Uống 40 -160 mg /ngày Thuốc chẹn thụ thể angiotensin/Thuốc ức chế men chuyển Candesartan Không Không Uống 8 -16 mg /ngày Lisinopril Không Không Uống 10 -20 mg /ngày Kênh Canxi

Thuốc chẹn Flunarizine Không Không Uống 5 -10 mg /ngày Thuốc đối kháng serotonin Pizotifen Không Không Uống 0,5 - 4,5 mg /ngày Thuốc chống trầm cảm Amitriptyline Không Có Viên nén: 10 mg, 25 mg, 75 mg Đường uống 25 -150 mg /ngày Venlafaxine Không Không Đường uống 37,5 -300 mg /ngày Kháng thể đơn dòng nhắm mục tiêu theo con đường CGRP Erenumab Không Không Tiêm dưới da 70 - 140 mg hàng tháng Fremanezumab Không Không Tiêm dưới da 225 mg hàng tháng, 675 mg mỗi quý Galcanezumab Không Không Tiêm dưới da 240 mg như một liều cơ, tiếp theo là 120 mg mỗi tháng Eptinezumab Không Không Truyền tĩnh mạch 100 - 300 mg mỗi quý OnabotulinumtoxinA Tiêm bắp 155 - 195 U mỗi quý Thuốc gây tê cục bộ Lidocain Không Có Tiêm: 1%; 2% (hydrochloride) trong lọ Tiêm bắp tại chỗ 1 - 2% Bupivacain Không Có Tiêm: 0,25%; 0,5% (hydrochloride) trong lọ Tiêm bắp tại chỗ 0,5% Steroid Methylprednisolone Không Có Tiêm: 40 mg/mL (dưới dạng natri succinate) trong

lọ đơn liều 1 mL và lọ đa liều 5 mL; 80 mg/mL (dưới dạng natri succinate) trong lọ đơn liều 1 mL Tiêm bắp tại chỗ 40-80 mg Dexamethasone Không Có Tiêm: 4 mg/mL (dưới dạng muối disodium phosphate) trong 1 mL ống; Nước uống: 2 mg/5 mL; Viên nén: 2 mg, 4 mg.

Truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 4 -8m g (tiếp theo)

Trang nguồn 4

Table 1. (continued)

	On EML for migraine	On EML for other uses	Available formulation and dose on EML	Recommended formulation and dose
Gepants				
Atogepant	No	No		Oral 10, 30 twice daily or 60 mg daily
Rimegepant	No	No		Oral (dispersible tablet) 75 mg every other day

*According to the European Medicines Agency these drugs must be avoided during pregnancy and in women of childbearing age who are not using highly effective contraception.

guidance documents for elaborating the recommendations, based on: i) relevance of the paper; ii) publication date of less than 15 years prior; iii) availability in the English language. A further three guidelines (from German, Korean and Taiwanese societies) were added subsequently following either a translation to English being made available or internal suggestions coming directly from the working group (Online Supplemental file #1) (4–21). In the kick-off meeting held virtually in February 2023, each triad of experts, formed by a senior and two juniors, undertook the task to elaborate a first draft of recommendations for 2–3 clinical questions. Once all the triads had elaborated the assigned recommendations, these were shared with the entire working group for discussion and refinement. Several runs of discussion via virtual meetings or e-mail exchanges led to the final version agreed by all the components in December 2023.

The final list of clinical questions and the corresponding recommendations are summarized in Table 2.

In the next sections we will illustrate in detail each clinical question, associated recommendations for the Optimal and Essential level, background for the question and evidence used for the elaboration.

Q1 – Which individuals with migraine are candidates for preventive pharmacologic treatment?

Recommendations

Optimal.

We suggest starting a migraine preventive treatment with drugs when one or more of the following conditions is present:

- the person has 4 or more monthly headache days;
- migraine has an impact on personal, social, and professional life according to personal patient perception;
- optimized acute treatment is ineffective in providing migraine relief;

- acute medications are used frequently to treat the attacks.

Essential.

As described in the optimal recommendations.

Comment: Due to the debilitating nature of migraine attacks and the potential risk of negative sequelae, preventive treatment can be considered with a lower threshold of monthly headache days in people with migraine with aura, especially hemiplegic migraine and migraine with prolonged aura.

Background. Migraine is a multifactorial disorder with a significant impact on patients' lives. The prevalence of migraine is the highest between 20 and 50 years of age, but people of all ages are affected (22). According to the latest assessment of the Global Burden of Disease, migraine is the first leading cause of disability due to a disorder of the nervous system worldwide in older children and adolescents aged 5–19 years and the second in people aged 20–59 years (23). Women are three times more affected than men (22). One of the pillars of treatment consists of preventive therapies to reduce the negative impact of migraine on everyday life by reducing the frequency of days with migraine. There are several different medication classes available for migraine prevention (e.g., anti-hypertensive, anti-epileptic, anti-depressant, treatments targeting the calcitonin gene-related peptide pathway). The decision to start a preventive migraine medication should take into consideration several factors, including frequency, severity, duration of migraine attacks, presence of other headaches (e.g. tension-type headache), magnitude of the impact that the migraine attacks have on daily functioning, effectiveness of acute medication, frequency of administration, and patient preference (24).

Evidence. Multiple headache expert groups and organizations have developed guidelines that provide recommendations on when preventive treatments should be considered for persons with migraine (summarized in Online Supplemental Table 1).

These guidelines consistently suggest that migraine frequency and migraine-associated disability are important factors when deciding to offer migraine preventive treatment

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

tài liệu hướng dẫn xây dựng các khuyến cáo, dựa trên: i) tính phù hợp của bài viết; ii) ngày xuất bản dưới 15 năm trước hoặc; iii) sẵn có bằng tiếng Anh. Ba hướng dẫn nữa (từ các hiệp hội Đức, Hàn Quốc và Đài Loan) đã được bổ sung sau đó sau khi có bản dịch sang tiếng Anh hoặc có đề xuất nội bộ trực tiếp từ hew or k i n gg o up (Tập tin bổ sung trực tuyến số 1) (4–21). Trong cuộc họp khởi động được tổ chức trực tuyến vào tháng 2 năm 2023, mỗi bộ ba chuyên gia, do một cấp trên và hai trẻ thành lập, đảm nhận nhiệm vụ xây dựng bản thảo khuyến cáo đầu tiên cho 2–3 câu hỏi lâm sàng. Sau khi tất cả các bộ ba đã xây dựng xong các khuyến cáo được giao, chúng sẽ được chia sẻ với toàn bộ nhóm làm việc để thảo luận và hoàn thiện. Một số cuộc thảo luận thông qua các cuộc họp ảo hoặc trao đổi e-mail đã dẫn đến phiên bản cuối cùng được tất cả các thành phần đồng ý vào tháng 12 năm 2023.

Danh sách cuối cùng các câu hỏi lâm sàng và các khuyến cáo tương ứng được tóm tắt trong Bảng 2. Trong các phần tiếp theo, chúng tôi sẽ minh họa chi tiết từng câu hỏi lâm sàng, các khuyến cáo liên quan cho mức độ Tối ưu và Thiết yếu, nền tảng cho câu hỏi và bằng chứng được sử dụng để xây dựng.

Q1 Những người nào mắc migraine là đối tượng cần điều trị dự phòng bằng thuốc

Khuyến cáo

Tối ưu.

Chúng tôi khuyến cáo bắt đầu điều trị dự phòng migraine bằng thuốc khi có một hoặc nhiều tình trạng sau: - người đó bị đau đầu hàng tháng từ 4 ngày trở lên; - migraine có ảnh hưởng đến đời sống cá nhân, xã hội và nghề nghiệp theo nhận thức cá nhân của bệnh nhân; - điều trị cắt cơn được tối ưu hóa không có hiệu quả trong việc giảm migraine; - Thuốc cấp tính được sử dụng thường xuyên để điều trị các cơn.

Thiết yếu.

Như được mô tả trong các khuyến cáo tối ưu.

Bình luận: Do tính chất suy nhược của các cơn migraine

và nguy cơ tiềm ẩn các di chứng tiêu cực, có thể cân nhắc điều trị dự phòng với ngưỡng số ngày đau đầu mỗi tháng thấp hơn ở những người bị migraine có triệu chứng, đặc biệt là migraine liệt nửa người và migraine có triệu chứng kéo dài.

Bối cảnh. migraine là một rối loạn đa yếu tố có ảnh hưởng đáng kể đến cuộc sống của bệnh nhân. Tỷ lệ mắc migraine là

cao nhất ở độ tuổi từ 20 đến 50, nhưng mọi người ở mọi lứa tuổi đều bị ảnh hưởng (22). Theo đánh giá mới nhất của Gánh nặng bệnh tật toàn cầu, migraine là nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng khuyết tật do rối loạn hệ thần kinh trên toàn thế giới ở trẻ lớn và thanh thiếu niên từ 5 -19 tuổi và là nguyên nhân thứ hai ở những người từ 20 -59 tuổi (23). Phụ nữ bị ảnh hưởng nhiều gấp ba lần so với nam giới (22). Một trong những trụ cột của điều trị bao gồm phòng ngừa bệnh hiệp đàm để giảm tác động tiêu cực của migraine đối với cuộc sống hàng ngày bằng cách giảm tần suất những ngày mắc migraine. Có một số nhóm thuốc khác nhau có sẵn để dự phòng migraine (ví dụ: hạ huyết áp, chống động kinh, chống trầm cảm, các phương pháp điều trị nhắm vào con đường peptide liên quan gen calcitonin). Quyết định bắt đầu dùng thuốc dự phòng migraine nên xem xét một số yếu tố, bao gồm tần suất, mức độ nghiêm trọng, thời gian của các cơn migraine, sự xuất hiện của các cơn đau đầu khác (ví dụ như migraine).

đau đầu kiểu căng thẳng), mức độ ảnh hưởng của cơn migraine đối với hoạt động hàng ngày, hiệu quả của thuốc cắt cơn, tần suất dùng thuốc và sở thích của bệnh nhân (24).

Bằng chứng. Nhiều nhóm và tổ chức chuyên gia đau đầu

đã phát triển các hướng dẫn đưa ra các khuyến cáo về thời điểm nên xem xét điều trị phòng ngừa cho những người mắc migraine (được tóm tắt trong Bảng 1 bổ sung trực tuyến). Những hướng dẫn này luôn đề xuất rằng tần suất migraine và tình trạng khuyết tật liên quan đến migraine là những yếu tố quan trọng khi quyết định đưa ra phương pháp điều trị dự phòng migraine.

Bảng 1. (tiếp theo) Về EML cho migraine Trên EML cho các mục đích sử dụng khác dạng bào chế và liều dùng có sẵn trên EML dạng bào chế và liều dùng khuyến cáo Gepants Atogepant Không Không Uống 10, 30 hai lần mỗi ngày hoặc 60 mg mỗi ngày Rimegepant Không Không Uống (viên phân tán) 75 mg mỗi ngày *Theo Cơ quan Y tế Châu Âu, những loại thuốc này phải tránh khi mang thai và ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao.

Table 2. Summary table illustrating the clinical questions for the pharmacological preventive treatment of migraine and the corresponding optimal and essential level recommendations.

Question Number	Optimal level	Essential Level
1 – Which individuals with migraine are candidates for preventive pharmacologic treatment?	We suggest starting a migraine preventive treatment with drugs when one or more of the following conditions is present: - the person has four or more monthly headache days; - migraine has an impact on personal, social, and professional life according to personal patient perception; - optimized acute treatment is ineffective in providing migraine relief; - acute medications are used frequently to treat the attacks.	As described in the recommendations for the optimal level.
2 – When should the effectiveness of a migraine preventive treatment be assessed?	In individuals initiating a new migraine oral preventive treatment, we suggest evaluating effectiveness after three months at the target dose. We recommend a minimum of three months for injectable drugs taken on a monthly basis, and a minimum of six months for injectable drugs administered quarterly.	In individuals initiating a new oral preventive treatment, we suggest evaluating effectiveness after three months of treatment at target dose.
3 – If an initial migraine preventive drug is ineffective or not well tolerated, should alternative drug options be considered?	If an initial migraine preventive drug is ineffective or not well tolerated, we suggest switching to a different class of medication. In individuals with multiple drug failures, a further option may be switching to a different preventive treatment in the same therapeutic class or to drugs such as onabotulinumtoxinA, monoclonal antibodies targeting CGRP and gepants, which have demonstrated efficacy in individuals who did not benefit from multiple previous preventive treatments.	If an initial migraine preventive drug is ineffective or not well tolerated, we suggest switching to a different class. In individuals with multiple drug failures, a further option may be switching to a different preventive treatment in the same class.
4 – If a migraine preventive drug is ineffective, is it appropriate to use a combination therapy with two migraine preventive drugs?	We suggest combination therapy with two migraine preventive agents in individuals who do not have enough benefit from any single migraine preventive treatment, or if the combination of two agents represents an advantage on the management of comorbidities. Drugs targeting the CGRP pathway and onabotulinumtoxinA have very low/absent drug-to-drug interactions and they can therefore be easily combined with oral preventive treatment.	We suggest a combination therapy with two migraine preventive agents in individuals who do not have enough benefit from any single migraine preventive treatment, or if the combination of two agents represents an advantage on the management of comorbidities. Oral preventive treatments have several drug-to-drug interactions, therefore caution is suggested when combining them. On the other hand, some combinations may improve the tolerability of individual drugs.
5 – How long should effective migraine prevention be continued?	An effective preventive treatment should be continued for at least six months for oral drugs and 12 months for non-oral treatments before considering discontinuation. For people with chronic migraine, longer treatment periods should be considered. The decision to stop a migraine preventive drug should be based on having less than four monthly migraine days over a period of	An effective preventive treatment with available oral drugs should be continued for at least six months. For chronic migraine longer treatment periods should be considered. The decision to stop a migraine preventive drug should be based on having less than four monthly migraine days over a period of three consecutive months or based on the

(continued)

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Bảng 2. Bảng tóm tắt minh họa các câu hỏi lâm sàng về điều trị dự phòng bằng thuốc đối với migraine và các khuyến cáo về mức độ tối ưu và thiết yếu tương ứng.

Số câu hỏi Mức độ tối ưu Cơ bản Cấp độ 1 - Những người mắc migraine có thể điều trị dự phòng bằng thuốc? Chúng tôi khuyến cáo bắt đầu điều trị dự phòng migraine bằng thuốc khi có một hoặc nhiều tình trạng sau: - người đó bị đau đầu từ bốn ngày trở lên hàng tháng; - migraine có ảnh hưởng đến đời sống cá nhân, xã hội và nghề nghiệp theo nhận thức cá nhân của bệnh nhân; - điều trị cắt cơn được tối ưu hóa không có hiệu quả trong việc giảm migraine; - Thuốc cấp tính được sử dụng thường xuyên để điều trị các cơn.

Như được mô tả trong các khuyến cáo cho mức Tối ưu. 2 - Khi nào nên đánh giá hiệu quả của việc điều trị dự phòng migraine? Ở những người bắt đầu điều trị dự phòng migraine bằng đường uống mới, chúng tôi khuyến cáo đánh giá hiệu quả sau ba tháng với liều mục tiêu. Chúng tôi khuyến cáo tối thiểu ba tháng đối với thuốc tiêm được dùng hàng tháng và tối thiểu sáu tháng đối với thuốc tiêm được dùng hàng quý.

Ở những người bắt đầu điều trị dự phòng bằng đường uống mới, chúng tôi khuyến cáo đánh giá hiệu quả sau ba tháng điều trị ở liều mục tiêu. 3 - Nếu thuốc dự phòng migraine ban đầu không hiệu quả hoặc không được dung nạp tốt, có nên xem xét lựa chọn thuốc thay thế không?

Nếu thuốc dự phòng migraine ban đầu không hiệu quả hoặc không được dung nạp tốt, chúng tôi khuyến cáo chuyển sang loại thuốc khác. Ở những cá nhân thất bại với nhiều loại thuốc, một lựa chọn khác có thể là chuyển sang một phương pháp điều trị phòng ngừa khác trong cùng nhóm điều trị hoặc chuyển sang các loại thuốc như onabotulinumtoxinA, kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP và gepants, đã chứng minh được hiệu quả ở những cá nhân không được hưởng lợi từ nhiều phương pháp điều trị phòng ngừa trước đó.

Nếu loại thuốc dự phòng migraine ban đầu không hiệu quả hoặc không được dung nạp tốt, chúng tôi khuyến cáo chuyển sang loại thuốc khác. Ở những người thất bại với nhiều loại thuốc, một lựa chọn khác có thể là chuyển sang một phương pháp điều trị dự phòng khác trong cùng một nhóm. 4 - Nếu một loại thuốc dự phòng migraine không có hiệu quả thì sử dụng liệu pháp phối hợp với hai loại thuốc dự phòng migraine có phù hợp không?

Chúng tôi đề xuất liệu pháp kết hợp với hai thuốc dự phòng migraine ở những người không có đủ lợi ích từ nhiều phương pháp điều trị dự phòng migraine đơn lẻ, hoặc nếu sự kết hợp của hai thuốc mang lại lợi ích trong việc kiểm soát các bệnh đi kèm. Các thuốc nhắm vào con đường CGRP và onabotulinumtoxinA có tương tác thuốc với thuốc rất thấp/không có và do đó chúng có thể dễ dàng kết hợp với điều trị dự phòng bằng đường uống.

Chúng tôi đề xuất một liệu pháp kết hợp với hai thuốc dự phòng migraine ở những người không nhận được đủ lợi ích từ bất kỳ phương pháp điều trị dự phòng migraine đơn lẻ nào hoặc nếu sự kết hợp của hai thuốc mang lại lợi ích trong việc kiểm soát các bệnh đi kèm. Các phương pháp điều trị dự phòng bằng đường uống có một số tương tác giữa thuốc với thuốc, do đó cần thận trọng khi kết hợp chúng.

Mặt khác, một số sự kết hợp có thể cải thiện khả năng dung nạp của từng loại thuốc. 5 - Nên tiếp tục dự phòng migraine hiệu quả trong bao lâu? Cần tiếp tục điều trị dự phòng hiệu quả trong ít nhất 6 tháng đối với thuốc uống và 12 tháng đối với điều trị không dùng đường uống trước khi cân nhắc ngừng thuốc.

Đối với những người bị migraine mạn tính, nên cân nhắc thời gian điều trị lâu hơn. Quyết định ngừng thuốc dự phòng migraine phải dựa trên việc có ít hơn bốn ngày migraine hàng tháng trong khoảng thời gian. Nên tiếp tục điều trị phòng ngừa hiệu quả bằng thuốc uống có sẵn trong ít nhất sáu tháng.

Đối với migraine mạn tính, thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét. Quyết định ngừng thuốc dự phòng migraine phải dựa trên việc có ít hơn bốn ngày migraine hàng tháng trong khoảng thời gian ba tháng liên tiếp hoặc dựa trên (tiếp theo)

Trang nguồn 6

6Cephalalgia 44(9)

Table 2. (continued)

Question Number	Optimal level	Essential Level
6 – What are the success criteria to rate preventive therapy as effective?	three consecutive months or based on the patient's satisfaction with the reduction of disease burden achieved. The success criteria that determine whether preventive therapy is effective and should be continued according to the recommendations provided in Q5 are any one or more of the following: - a $\geq 50\%$ decrease in monthly migraine days or moderate-to-severe headache days, optimally based on the use of a headache diary; - a clinically meaningful subjective improvement as reported by the subject or evaluated by Patient Global Impression scales; - a clinically meaningful improvement in MIDAS or HIT-6 questionnaire scores. For subjects with chronic migraine who have not achieved a $\geq 50\%$ decrease in monthly migraine days or moderate-to-severe headache days with multiple preventive options (including oral drugs, onabotulinumtoxinA and drugs targeting the CGRP pathway), a $\geq 30\%$ decrease in monthly migraine days or moderate-to-severe headache days is acceptable for treatment continuation beyond three months.	patient's satisfaction with the reduction of disease burden achieved. Given the limited number of options available, it is recommended to continue treatment in all subjects that report a meaningful subjective improvement and who do not have tolerability issues or unwanted side effects.
7 – In individuals who have discontinued a migraine preventive after a successful period, what are the criteria for restarting preventive treatment?	In individuals who have discontinued migraine prevention after a successful period of treatment, we suggest waiting at least one month before considering restarting treatment, provided they still satisfy the criteria for prevention (refer to Q1). Monitoring of headache frequency with a headache diary or a monthly calendar is recommended after stopping a migraine preventive treatment.	As described in the optimal recommendations.
8 – Should the choice of migraine preventive drugs be determined by the presence of comorbidities?	The first treatment option should always be a migraine-specific drug. In individuals with migraine and an ongoing comorbid condition, it is possible to use agents that can provide benefit on both the migraine and the existing comorbidity. This applies specifically to oral preventive treatments (see Table 4).	When migraine-specific treatments are not available, the choice of oral preventive treatment should be guided by the presence of comorbidities. We therefore suggest using agents that can provide benefit on both migraine and the existing comorbidity as first line preventive therapy.
9 – Which preventive medication is suggested for people with chronic migraine?	We suggest atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, onabotulinumtoxinA and topiramate for people with chronic migraine. Of note, topiramate should be avoided during pregnancy and in women of childbearing age who are not using highly effective contraception methods.	We suggest topiramate, which however must be avoided during pregnancy and in women of childbearing age who are not using highly effective contraception methods. If topiramate is not effective, not tolerated or not indicated, amitriptyline, beta-blockers, valproate can be used. Combination of two drugs may be

(continued)

Ảnh bảng gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Bảng 2. (tiếp theo) Số câu hỏi Mức tối ưu Mức thiết yếu ba tháng liên tục hoặc dựa trên sự hài lòng của bệnh nhân đối với việc giảm gánh nặng bệnh tật đạt được.

sự hài lòng của bệnh nhân với việc giảm gánh nặng bệnh tật đạt được. 6 - Tiêu chí thành công nào để đánh giá hiệu quả của điều trị dự phòng? Tiêu chí thành công xác định liệu điều trị dự phòng có hiệu quả hay không và nên tiếp tục theo các khuyến cáo được cung cấp trong Câu hỏi 5 là bất kỳ một hoặc nhiều tiêu chí nào sau đây: -a Giảm $\geq 50\%$ số ngày migraine mỗi tháng hoặc số ngày đau đầu từ trung bình đến nặng, dựa trên việc sử dụng nhật ký đau đầu một cách tối ưu; - sự cải thiện chủ quan có ý nghĩa lâm sàng do đối tượng báo cáo hoặc được đánh giá theo thang Ấn tượng Toàn cầu của Bệnh nhân; - sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về điểm số trong bảng câu hỏi MIDAS hoặc HIT -6.

Đối với những đối tượng mắc migraine mạn tính chưa đạt được mức giảm $\geq 50\%$ số ngày migraine mỗi tháng hoặc số ngày đau đầu từ trung bình đến nặng với nhiều lựa chọn phòng ngừa (bao gồm thuốc uống, onabotulinumtoxinA và thuốc nhắm vào con đường CGRP), mức giảm $\geq 30\%$ số ngày migraine mỗi tháng hoặc số ngày đau đầu từ trung bình đến nặng có thể được chấp nhận để tiếp tục điều trị sau ba tháng.

Do số lượng lựa chọn có sẵn còn hạn chế, nên tiếp tục điều trị ở tất cả các đối tượng báo cáo sự cải thiện chủ quan có ý nghĩa và những người không có vấn đề về dung nạp hoặc tác dụng phụ không mong muốn. 7 - Ở những người đã ngừng áp dụng biện pháp dự phòng migraine sau một thời gian thành công, tiêu chí để bắt đầu lại điều trị phòng ngừa là gì?

Ở những cá nhân đã ngừng dự phòng migraine sau một thời gian điều trị thành công, chúng tôi khuyến cáo đợi ít nhất một tháng trước khi xem xét bắt đầu lại điều trị, miễn là họ vẫn đáp ứng các tiêu chí phòng ngừa (tham khảo Q1). Nên theo dõi tần suất đau đầu bằng nhật ký đau đầu hoặc lịch hàng tháng sau khi ngừng điều trị dự phòng migraine.

Như được mô tả trong các khuyến cáo tối ưu. 8 - Việc lựa chọn thuốc dự phòng migraine có nên được quyết định bởi sự hiện diện của bệnh đi kèm không? Lựa chọn điều trị đầu tiên phải luôn là thuốc dành riêng cho migraine. Ở những người bị migraine và tình trạng bệnh đi kèm đang diễn ra, có thể sử dụng các tác nhân có thể mang lại lợi ích cho cả migraine và bệnh đi kèm hiện có. Điều này áp dụng cụ thể cho các phương pháp điều trị phòng ngừa bằng đường uống (xem Bảng 4).

Khi không có phương pháp điều trị đặc hiệu cho migraine, việc lựa chọn điều trị dự phòng bằng đường uống phải dựa trên sự hiện diện của các bệnh đi kèm. Do đó, chúng tôi đề nghị sử dụng các tác nhân có thể mang lại lợi ích cho cả migraine và bệnh đi kèm hiện có làm điều trị dự phòng đầu tiên.

9 - thuốc dự phòng nào được khuyến dùng cho người bị migraine mạn tính? Chúng tôi đề xuất atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, onabotulinumtoxinA và topiramate cho những người mắc migraine mạn tính. Lưu ý, nên tránh dùng topiramate trong thời kỳ mang thai và ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ để không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao.

Tuy nhiên, chúng tôi khuyến dùng topiramate, tuy nhiên phải tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai và ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ để không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao. Nếu topiramate không hiệu quả, không dung nạp hoặc không được chỉ định, có thể sử dụng amitriptyline, thuốc chẹn beta, valproate.

Có thể kết hợp hai loại thuốc (tiếp theo) 6 Đau đầu 44(9)

Trang nguồn 7

Puledda et al.7

Table 2. (continued)		
Question Number	Optimal level	Essential Level
I0 – If a monoclonal antibody targeting the CGRP pathway is not effective, is it beneficial to switch to another anti-CGRP monoclonal antibody?	If a monoclonal antibody targeting the CGRP pathway (anti-CGRP mAb) is ineffective, we suggest switching to another anti-CGRP mAb in individuals who have no other viable therapeutic options among other migraine preventive drug classes due to ineffectiveness, contraindications or tolerability issues.	necessary, following recommendations provided in Q4. Not applicable.
I1 – What are the possible preventive options for people with migraine who have a positive response to a monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, but still have a clinically meaningful residual migraine burden?	In people with migraine who have a positive response to one monoclonal antibody targeting CGRP but still have a clinically meaningful residual migraine burden, we suggest adding a traditional oral preventive drug or, if the person has chronic migraine, onabotulinumtoxinA.	Not applicable.
I2 – Do greater occipital nerve blocks have a place in migraine prevention?	Greater occipital nerve blocks with local anesthetics, with or without corticosteroids, have limited evidence of efficacy, but may represent an option for migraine prevention. They can also be used in pregnant women.	As described in the optimal recommendations.
I3 – What are the suggested drugs for migraine prevention in children and adolescents?	In children and adolescents with migraine who need pharmacological migraine prevention, beta-blockers or flunarizine, at doses adapted to body weight, can be used, although evidence of efficacy is very limited. In case of ineffectiveness, low dose topiramate or amitriptyline represent possible alternatives.	In children and adolescents with migraine who need pharmacologic migraine prevention, beta-blockers, at doses adapted to body weight, can be used, although evidence of efficacy is very limited. In case of ineffectiveness, low dose topiramate or amitriptyline represent possible alternatives.
I4 – Which migraine preventive drugs can be used during pregnancy and lactation?	<u>Pregnancy</u> We suggest non-pharmacologic treatments or peripheral nerve blocks (see Q12) as first line options in pregnant or breastfeeding women. If non-pharmacological treatment is not possible or effective, we suggest propranolol or amitriptyline, after balancing risks and benefits and informing the person on potential secondary effects and associated risks. Propranolol should be discontinued in the last part of the third trimester to avoid the risk of adverse events to the fetus and neonate. For women with chronic migraine, onabotulinumtoxinA, may represent an option after balancing risks and benefits given the limited systemic effects. We strongly recommend avoiding valproate and topiramate during pregnancy due to their teratogenic effects. Similarly, candesartan and lisinopril should be avoided during pregnancy because of the risk of harm and malformation to the fetus. <u>Breastfeeding</u> During breastfeeding, non	<u>Pregnancy</u> We suggest non-pharmacologic treatments or peripheral nerve blocks (see Q12) as first line options in pregnant or breastfeeding women. If non-pharmacological treatment is not possible or effective, we suggest propranolol or amitriptyline, after balancing risks and benefits and informing the individual on potential secondary effects and associated risks. Propranolol should be discontinued in the last part of the third trimester to avoid the risk of adverse events to the fetus and neonate. We strongly recommend avoiding valproate and topiramate during pregnancy due to their teratogenic effects. <u>Breastfeeding</u> Non pharmacologic treatment or peripheral nerve blocks should be considered first line. If non-pharmacological treatment is not possible or effective, we suggest

(continued)

Ảnh bảng gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Bảng 2. (tiếp theo) Số câu hỏi Mức tối ưu Mức cơ bản cần thiết, theo các khuyếncáo đượccung cấp trong Q4.

10 - Nếu một kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP không hiệu quả, việc chuyển sang một kháng thể đơn dòng kháng CGRP khác có mang lại lợi ích không? Nếu một kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP (kháng CGRP mAb) không hiệu quả, chúng tôi khuyếncáo chuyển sang một kháng thể kháng CGRP mAb khác ở những người không có lựa chọn điều trị khả thi nào khác trong số các nhóm thuốc dự phòng migraine khác do không hiệu quả, chống chỉ định hoặc các vấn đề về khả năng dung nạp.

Không áp dụng được. 11 - Các lựa chọn phòng ngừa khả thi cho những người mắc migraine có phản ứng tích cực với kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP, nhưng vẫn còn gánh nặng migraine còn sót lại có ý nghĩa lâm sàng? Ở những người bị migraine có phản ứng tích cực với một kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP nhưng vẫn còn gánh nặng migraine còn sót lại có ý nghĩa lâm sàng, chúng tôi khuyến cáo bổ sung thêm một loại thuốc dự phòng bằng đường uống truyền thống hoặc, nếu người đó bị migraine mạn tính, onabotulinumtoxinA.

Không áp dụng được. 12 - Phong bế dây thần kinh chẩm lớn hơn có vai trò gì trong việc dự phòng migraine không? Phong bế dây thần kinh chẩm lớn hơn bằng thuốc gây tê cục bộ, có hoặc không có corticosteroid, có bằng chứng hạn chế về hiệu quả nhưng có thể là một lựa chọn để dự phòng migraine.

Chúng cũng có thể được sử dụng ở phụ nữ mang thai. Như được mô tả trong các khuyến cáo tối ưu. 13 - Những loại thuốc được khuyến dùng để dự phòng migraine ở trẻ em và thanh thiếu niên là gì? Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị migraine cần dự phòng migraine bằng thuốc, thuốc chẹn beta hoặc flunarizine, với liều lượng phù hợp với trọng lượng cơ thể, có thể được sử dụng, mặc dù bằng chứng về hiệu quả rất hạn chế.

Trong trường hợp không hiệu quả, topiramate hoặc amitriptyline liều thấp có thể là lựa chọn thay thế. Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị migraine cần dự phòng migraine bằng thuốc, có thể sử dụng thuốc chẹn beta với liều lượng phù hợp với trọng lượng cơ thể, mặc dù bằng chứng về hiệu quả rất hạn chế.

Trong trường hợp không hiệu quả, topiramate hoặc amitriptyline liều thấp có thể là lựa chọn thay thế. 14 - Thuốc dự phòng migraine nào có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai và cho con bú? Mang thai Chúng tôi đề xuất các phương pháp điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế dây thần kinh ngoại biên (xem Q12) là lựa chọn đầu tiên ở phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú. Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyến dùng propranolol hoặc amitriptyline, sau khi cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích cũng như thông báo cho người đó về các tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan. Nên ngừng sử dụng propranolol vào phần cuối của tam cá nguyệt thứ ba để tránh nguy cơ tác dụng phụ đối với thai nhi và trẻ sơ sinh.

Đối với phụ nữ mắc migraine mạn tính, onabotulinumtoxinA có thể là một lựa chọn sau khi cân bằng giữa rủi ro và lợi ích do tác dụng toàn thân hạn chế. Chúng tôi thực sự khuyến cáo tránh dùng valproate và topiramate trong thời kỳ mang thai do tác dụng gây quái thai của chúng. Tương tự, nên tránh sử dụng candesartan và lisinopril trong thời kỳ mang thai vì nguy cơ gây hại và dị tật cho thai nhi.

Cho con bú Trong thời gian cho con bú, không mang thai Chúng tôi đề xuất các phương pháp điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế dây thần kinh ngoại biên (xem Q12) là lựa chọn đầu tiên ở phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú. Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyến dùng propranolol hoặc amitriptyline, sau khi cân bằng rủi ro và lợi ích cũng như thông báo cho bệnh nhân về các tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan, chúng tôi khuyến cáo propranolol hoặc amitriptyline, sau khi cân bằng giữa rủi ro và lợi ích cũng như thông báo cho cá nhân về các tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan. Nên ngừng sử dụng propranolol vào phần cuối của tam cá nguyệt thứ ba để tránh nguy cơ tác dụng phụ đối với thai nhi và trẻ sơ sinh.

Chúng tôi thực sự khuyến cáo tránh dùng valproate và topiramate trong thời kỳ mang thai do tác dụng gây quái thai của chúng. Nuôi con bằng sữa mẹ Điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế dây thần kinh ngoại biên nên được coi là lựa chọn đầu tiên. Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyến cáo (tiếp theo)

Table 2. (continued)

Question Number	Optimal level	Essential Level
	pharmacologic treatment or peripheral nerve blocks should be considered first line. If non-pharmacologic treatment is not possible or effective, we suggest propranolol or amitriptyline, after informing the individuals of the potential secondary effects and associated risks, or onabotulinumtoxinA for people with chronic migraine. Candesartan can be used with caution. Lisinopril should be avoided. Monoclonal antibodies targeting CGRP can be used with caution after at least two weeks postpartum.	propranolol or amitriptyline, after informing the individuals of potential secondary effects and associated risks.
15 – Which migraine preventive drugs can be used in people with migraine over 65 years of age?	We suggest selecting the drug for migraine prevention in people with migraine over 65 years after considering possible comorbidities and the needs of dose adjustments, for all treatments. We suggest careful clinical monitoring to allow for early detection of adverse effects, as well as the potential need to modify the course of treatment. Some drugs targeting the CGRP pathway have been tested in populations up to 80 years old without safety issues and can therefore represent an option. For people with chronic migraine, onabotulinumtoxinA may represent an option given the limited, if any, systemic effect.	We suggest selecting the drug for migraine prevention in people with migraine over 65 years after considering possible comorbidities and the needs of dose adjustments, for all treatments. We suggest careful clinical monitoring to allow for early detection of adverse effects, as well as the potential need to modify the course of treatment.
16 – What is the recommended approach to people with migraine and medication overuse?	In people with migraine and medication overuse the following approaches are recommended: - reduced intake of overused drug(s) simultaneous with the initiation of preventive treatment; - reduced intake of overused drug(s) followed by initiation of preventive treatment; - interruption of overused drug(s) followed by initiation of preventive treatment. The selection of the preventive treatment must be based on evidence of therapeutic efficacy, patient history and comorbidities. Monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway, topiramate and onabotulinumtoxinA have proven effective regardless of the presence of medication overuse, therefore the immediate withdrawal or reduction of the overused drug might not be necessary in subjects who are initiating such a treatment. Individuals overusing opioids or barbiturate containing drugs may require hospitalization to manage drug discontinuation safely and successfully.	In people with migraine and medication overuse the following approaches are recommended: - reduced intake of overused drug(s) simultaneous with the initiation of preventive treatment; - reduced intake of overused drug(s) followed by initiation of preventive treatment; - abrupt interruption of overused drug(s) followed by initiation of preventive treatment. The selection of the preventive treatment must be based on evidence of therapeutic efficacy, patient history and comorbidities. Topiramate has proven effective regardless of the presence of medication overuse, therefore the immediate withdrawal or reduction of the overused drug might not be necessary in subjects who are initiating such a treatment. Individuals overusing opioids or barbiturate containing drugs may require careful monitoring to manage drug discontinuation safely and successfully.

CGRP: calcitonin gene-related peptide.

Ảnh bàng goc để đoi chiếu hàng và cot

Bản dịch nội dung bàng

Bàng 2. (tiếp theo) Số câu hỏi Mức độ tối ưu Điều trị bằng thuốc hoặc phong bế thần kinh ngoại biên nên đuợc coi là lựa chọn đầu tiên.

Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện đuợc hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyên dùng propranolol hoặc amitriptyline, sau khi thông báo cho các cá nhân về tác dụng phụ tiềm ẩn và các rủi ro liên quan, hoặc onabotulinumtoxinA cho những người mắc migraine mạn tính. Candesartan có thể đuợc sử dụng thận trọng. Nên tránh dùng lisinopril.

Có thể thận trọng khi sử dụng kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP sau ít nhất hai tuần sau khi sinh. propranolol hoặc amitriptyline, sau khi thông báo cho các cá nhân về tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan. 15 - Những loại thuốc dự phòng migraine nào có thể được sử dụng ở người bị migraine trên 65 tuổi?

Chúng tôi khuyến cáo chọn loại thuốc để dự phòng migraine ở những người bị migraine trên 65 tuổi sau khi xem xét các bệnh đi kèm có thể xảy ra và nhu cầu điều chỉnh liều cho tất cả các phương pháp điều trị. Chúng tôi đề nghị theo dõi lâm sàng cẩn thận để phát hiện sớm các tác dụng phụ cũng như nhu cầu điều chỉnh quá trình điều trị.

Một số loại thuốc nhắm vào con đường CGRP đã được thử nghiệm trên các nhóm dân số đến 80 tuổi mà không gặp vấn đề gì về an toàn và do đó có thể là một lựa chọn. Đối với những người bị migraine mạn tính, onabotulinumtoxinA có thể là một lựa chọn do tác dụng toàn thân bị hạn chế, nếu có.

Chúng tôi khuyến cáo chọn loại thuốc để dự phòng migraine ở những người bị migraine trên 65 tuổi sau khi xem xét các bệnh đi kèm có thể xảy ra và nhu cầu điều chỉnh liều cho tất cả các phương pháp điều trị. Chúng tôi đề nghị theo dõi lâm sàng cẩn thận để phát hiện sớm các tác dụng phụ cũng như nhu cầu điều chỉnh quá trình điều trị.

16 - Cách tiếp cận được khuyến cáo cho những người bị migraine và lạm dụng thuốc là gì? Ở những người bị migraine và lạm dụng thuốc, nên áp dụng các phương pháp sau: - giảm lượng thuốc bị lạm dụng đồng thời với việc bắt đầu điều trị dự phòng; - giảm lượng thuốc bị lạm dụng sau đó bắt đầu điều trị dự phòng; - ngừng sử dụng thuốc quá liều và bắt đầu điều trị dự phòng.

Việc lựa chọn phương pháp điều trị dự phòng phải dựa trên bằng chứng về hiệu quả điều trị, tiền sử bệnh nhân và các bệnh đi kèm. Các kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP, topiramate và onabotulinumtoxinA đã được chứng minh là có hiệu quả bất kể có lạm dụng thuốc hay không, do đó việc ngừng hoặc giảm lượng thuốc bị lạm dụng ngay lập tức có thể không cần thiết ở những đối tượng đang bắt đầu điều trị như vậy.

Những người lạm dụng thuốc opioid hoặc thuốc có chứa barbiturat có thể phải nhập viện để quản lý việc ngừng thuốc một cách an toàn và thành công. Ở những người bị migraine và lạm dụng thuốc, nên áp dụng các phương pháp sau: - giảm lượng thuốc bị lạm dụng

đồng thời với việc bắt đầu điều trị dự phòng; - giảm lượng thuốc bị lạm dụng sau đó bắt đầu điều trị dự phòng; - ngừng đột ngột các loại thuốc đã sử dụng quá mức và bắt đầu điều trị dự phòng. Việc lựa chọn phương pháp điều trị dự phòng phải dựa trên bằng chứng về hiệu quả điều trị, tiền sử bệnh nhân và các bệnh đi kèm.

Topiramate đã được chứng minh là có hiệu quả bất chấp việc lạm dụng thuốc, do đó việc ngừng hoặc giảm lượng thuốc bị lạm dụng ngay lập tức có thể không cần thiết ở những đối tượng đang bắt đầu điều trị như vậy. Những người lạm dụng opioid hoặc thuốc có chứa barbiturate có thể cần được theo dõi cẩn thận để quản lý việc ngừng thuốc một cách an toàn và thành công.

CGRP: peptide liên quan gen calcitonin. 8 Đau đầu 44(9)

Trang nguồn 9

với ma túy. Hầu hết các hướng dẫn đều đề xuất rằng nên cung cấp thuốc dự phòng migraine nếu bệnh nhân bị migraine tối thiểu từ hai đến bốn ngày mỗi tháng. Điều này đặc biệt đúng nếu các cơn migraine gây ra tình trạng tàn tật và không phản ứng nhanh với các loại thuốc trị cơn migraine cấp. Những người bị migraine với các cơn đau liên quan đến các cơn đau kéo dài và/hoặc nghiêm trọng có thể được cung cấp thuốc dự phòng migraine, bất kể tần suất cơn đau như thế nào. Nếu việc điều trị cắt cơn migraine không hiệu quả hoặc đối tượng có chống chỉ định với việc sử dụng chúng thì nên đưa ra phương pháp điều trị phòng ngừa. Tất cả những người bị migraine do lạm dụng thuốc cắt cơn cũng như những người có nguy cơ lạm dụng thuốc nên được điều trị dự phòng. Các chỉ số khác để bắt đầu điều trị phòng ngừa là nghỉ làm hoặc nghỉ học do migraine và tác động tiêu cực đáng kể đến thói quen hàng ngày.

Quyết định bắt đầu điều trị dự phòng phải được đưa ra với sự đồng ý của bệnh nhân, áp dụng quy trình ra quyết định được cá nhân hóa và chia sẻ. Những lợi ích tiềm ẩn, tác dụng phụ và rủi ro liên quan đến việc sử dụng thuốc dự phòng cần được thảo luận và xem xét cẩn thận. Quá trình thảo luận và ra quyết định này phải bao gồm các yếu tố cụ thể của bệnh nhân như tuổi tác, khả năng sinh con, tình trạng sức khỏe khác, khả năng tương tác thuốc và khả năng tuân thủ lịch dùng thuốc, cùng nhiều yếu tố khác.

Q2 Khi nào nên đánh giá hiệu quả của điều trị dự phòng migraine

Khuyến cáo

Tối ưu.

Ở những người bắt đầu điều trị dự phòng migraine bằng đường uống mới, chúng tôi khuyến cáo đánh giá hiệu quả* sau ba tháng với liều mục tiêu. Chúng tôi khuyến cáo tối thiểu ba tháng đối với thuốc tiêm được dùng hàng tháng và tối thiểu sáu tháng đối với thuốc tiêm được dùng hàng quý.

Thiết yếu.

Ở những người bắt đầu điều trị dự phòng bằng đường uống mới, chúng tôi khuyến cáo đánh giá hiệu quả* sau ba tháng điều trị ở liều mục tiêu. *Xem Q6 để biết các tiêu chí đánh giá hiệu quả của điều trị dự phòng.

Nhận xét: Một số bằng chứng cho thấy rằng một tỷ lệ nhỏ

những người mắc migraine mạn tính được điều trị bằng onabotulinumtoxinA có thể trở thành người đáp ứng sau đó (sau chu kỳ thứ hai hoặc thứ ba). Ở những người không đáp ứng với onabotulinumtoxinA sau chu kỳ đầu tiên, nên tăng liều từ 155 U lên 195 U trong chu kỳ tiếp theo (25,26).

Bối cảnh. Số tuần cần thiết để phòng ngừa

Việc điều trị để đạt được hiệu quả tối đa sẽ khác nhau giữa các loại thuốc và đối tượng và có thể cần vài tuần. Ngược lại, tác dụng phụ thường xảy ra sớm. Trong trường hợp điều trị bằng đường uống, tác dụng phụ có thể được giảm thiểu bằng cách điều chỉnh liều dần dần.

Bằng chứng. thuốc dự phòng có thể cho thấy sự khởi phát nhanh chóng của bệnh

lợi ích. Điều này có thể xảy ra trong vòng một tuần trong trường hợp onabotulinumtoxinA, erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab và atogepant; hoặc thậm chí trong vòng vài giờ như được mô tả đối với eptinezumab và đối với rimegepant cũng đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị cơn cơn migraine (27-35). Tuy nhiên, hầu hết các loại thuốc đều cần tối thiểu 4 đến 6 tuần sau khi đạt được liều điều trị để phát huy được lợi ích điều trị tối đa (29-37). Ngoài ra, hiệu quả có thể phụ thuộc vào liều lượng, đặc biệt đối với các thuốc phòng bệnh truyền thống bằng đường uống. Trong trường hợp không đủ hiệu quả nhưng khả năng dung nạp tốt, có thể tăng liều của những thuốc này cho đến khi đạt đến liều dung nạp tối đa hoặc liều khuyến cáo (36-39).

Điều trị dự phòng bằng đường uống nên được bắt đầu và điều chỉnh dần dần để giảm thiểu tác dụng phụ. Việc điều chỉnh dần dần loại thuốc đã chọn có thể làm giảm khả năng xảy ra tác dụng phụ và một số triệu chứng bất lợi có thể biến mất sau vài ngày sử dụng (34-37). Nhiều tác dụng phụ xuất hiện trong quá trình điều trị là đặc hiệu của thuốc và thường xuất hiện sớm trong quá trình điều trị (40-43). Phản ứng với thuốc dự phòng rất không đồng nhất ở những người mắc migraine. Ngoài ra, migraine là một căn bệnh diễn biến bất thường và tần suất các cơn migraine thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố khác nhau (44).

Không có sự đồng thuận về thời điểm tối ưu để đánh giá hiệu quả điều trị, tuy nhiên, hầu hết các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) và nghiên cứu thực tế đều đánh giá hiệu quả sau ba tháng sử dụng, với một số trường hợp ngoại lệ. Hầu hết các hướng dẫn gần đây đều khuyến cáo thời gian điều trị tối thiểu là 4-12 tuần (Bảng bổ sung trực tuyến 2). Tuy nhiên, phản ứng chậm đã được báo cáo trong một số trường hợp và cần được xem xét (45,46).

Q3 Nếu thuốc dự phòng migraine ban đầu không hiệu quả hoặc dung nạp kém có nên cân nhắc thuốc khác không

Khuyến cáo

Tối ưu.

Nếu thuốc dự phòng migraine ban đầu không hiệu quả* hoặc không được dung nạp tốt, chúng tôi khuyến cáo chuyển sang loại thuốc khác. Ở những người thất bại với nhiều loại thuốc, một lựa chọn khác có thể là chuyển sang một phương pháp điều trị phòng ngừa khác trong cùng nhóm điều trị hoặc chuyển sang các loại thuốc như onabotulinumtoxinA, kháng thể đơn dòng tác động lên peptide liên quan gen calcitonin (CGRP) và gepants, có

Trang nguồn 10

đã chứng minh tính hiệu quả ở những người không được hưởng lợi từ nhiều phương pháp điều trị phòng ngừa trước đó.

Thiết yếu.

Nếu loại thuốc dự phòng migraine ban đầu không hiệu quả* hoặc không được dung nạp tốt, chúng tôi khuyến cáo chuyển sang loại thuốc khác. Ở những người thất bại với nhiều loại thuốc, một lựa chọn khác có thể là chuyển sang một phương pháp điều trị dự phòng khác trong cùng một nhóm. *Giảm ít hơn 30% số ngày migraine mỗi tháng hoặc những ngày đau đầu từ trung bình đến nặng hoặc được người bị migraine đánh giá như vậy sau một khoảng thời gian thích hợp (xem Q2) với liều lượng thích hợp.

Bối cảnh. Thuốc dự phòng migraine có phạm vi rộng

về hiệu quả và tác dụng phụ. Trong một số trường hợp, thuốc dự phòng ban đầu không có hiệu quả hoặc không được dung nạp và do đó phải ngừng sử dụng. Khi xác định rằng thuốc dự phòng migraine không có hiệu quả hoặc nếu nó không được dung nạp, việc chuyển sang loại thuốc dự phòng migraine khác là bước hợp lý tiếp theo (15,18,19).

Bằng chứng. Có bằng chứng mạnh mẽ cho thấy việc tuân thủ chế độ uống

Thuốc dự phòng migraine có hàm lượng thấp, chủ yếu là do thiếu hiệu quả lâu dài và tác dụng phụ. Một phân tích hồi cứu năm 2017 ở Hoa Kỳ cho thấy chỉ 25% số người mắc migraine mạn tính bắt đầu dùng thuốc dự phòng và kiên trì điều trị sau sáu tháng (45). Trong số những người tham gia đã ngừng sử dụng, 23% chuyển sang loại thuốc dự phòng khác. Sự tồn tại tổng hợp từ 19 RCT trên propranolol, amitriptyline và topiramate cho thấy tỷ lệ lần lượt là 77%, 55% và 57% sau 16-26 tuần (47). Các tác dụng phụ là lý do phổ biến nhất dẫn đến việc ngừng thuốc.

Nghiên cứu này đã trực tiếp điều tra các phương pháp chuyển đổi thuốc dự phòng migraine và các kết quả liên quan. Tuy nhiên, có một số thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành gần đây, chứng minh rằng những người mắc migraine không đáp ứng hoặc không dung nạp các loại thuốc dự phòng migraine trước đó có thể đáp ứng với các lựa chọn dược lý khác. Ví dụ, các kháng thể đơn dòng tác động lên con đường liên quan đến gen calcitonin (anti-CGRP mAbs), đã được nghiên cứu để điều trị migraine từng đợt và mãn tính ở những người tham gia đã thất bại trong điều trị phòng ngừa trước đó (48 -50). OnabotulinumtoxinA đã chứng minh hiệu quả ở những người bị migraine mạn tính và thất bại trong điều trị dự phòng trước đó (51-53).

Hầu hết các hướng dẫn đề nghị chuyển đổi phương pháp điều trị phòng ngừa trong trường hợp không hiệu quả sau một thử nghiệm đầy đủ, mặc dù thời gian 'đầy đủ' có thể khác nhau và nên đánh giá lại định kỳ. Bảng bổ sung trực tuyến 3 tóm tắt hướng dẫn về thời gian đánh giá kết quả với các thuốc dự phòng migraine và chuyển đổi các loại thuốc đó được báo cáo trong các hướng dẫn và tài liệu hướng dẫn được đánh giá.

Q4 Nếu một thuốc dự phòng migraine không hiệu quả có nên phối hợp hai thuốc dự phòng không

Khuyến cáo

Tối ưu.

Chúng tôi đề xuất liệu pháp kết hợp với hai thuốc dự phòng migraine ở những người không nhận được đủ lợi ích từ bất kỳ phương pháp điều trị dự phòng migraine đơn lẻ nào hoặc nếu sự kết hợp của hai thuốc mang lại lợi ích trong việc kiểm soát các bệnh đi kèm. Các thuốc nhắm vào con đường CGRP và onabotulinumtoxinA có tương tác thuốc với thuốc rất thấp/không có và do đó chúng có thể dễ dàng kết hợp với điều trị dự phòng bằng đường uống.

Thiết yếu.

Chúng tôi đề xuất một liệu pháp kết hợp với hai thuốc dự phòng migraine ở những người không nhận được đủ lợi ích từ bất kỳ phương pháp điều trị dự phòng migraine đơn lẻ nào hoặc nếu sự kết hợp của hai thuốc mang lại lợi ích thể trong việc kiểm soát các bệnh đi kèm. Các phương pháp điều trị dự phòng bằng đường uống có một số tương tác giữa thuốc với thuốc, do đó cần thận trọng khi kết hợp chúng. Mặt khác, một số sự kết hợp có thể cải thiện khả năng dung nạp của từng loại thuốc.

Bối cảnh. Các lựa chọn dự phòng migraine bao gồm một số

các can thiệp dược phẩm dựa trên bằng chứng cũng như các phương pháp điều trị không dùng thuốc bao gồm thay đổi lối sống và phương pháp tiếp cận hành vi. Các biện pháp dự phòng migraine được khuyến cáo bao gồm thuốc chẹn beta, topiramate, valproate, flunarizine, amitriptyline và thuốc ức chế thụ thể angiotensin, cũng như các thuốc chống migraine đặc hiệu mới hơn là mAbs và gepants chống CGRP. Việc tiêm onabotulinumtoxinA cũng được chấp thuận ở một số quốc gia, mặc dù chỉ dành cho migraine mạn tính. Hiệu quả của việc dự phòng bằng thuốc được xác định là giảm 50% số ngày migraine mỗi tháng đối với migraine từng đợt và 30% đối với migraine mạn tính. Dự phòng bằng thuốc đôi khi không hiệu quả (hoặc chỉ một phần) và việc tuân thủ điều trị có thể bị hạn chế do khả năng dung nạp.

Bằng chứng. Không có bằng chứng chính thức tồn tại, dưới hình thức kiểm soát

ngiên cứu về liệu pháp kết hợp hai biện pháp phòng ngừa (54). Trong một nghiên cứu, sự kết hợp cụ thể giữa topiramate và propranolol không mang lại lợi ích bổ sung so với việc chỉ sử dụng topiramate hoặc giả dược (55). Tương tự, việc sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng kết hợp với propranolol cũng không tốt hơn liệu pháp đơn trị liệu bằng propranolol (54). Sự kết hợp propranolol với nortriptyline không mang lại hiệu quả 10 Đau đầu 44(9)

Table 3. Possible combinations of preventive drugs for migraine based on mechanisms of action of the drugs or their drug-to-drug interaction profile.

Drug classes	Drugs	
Beta-blockers + anticonvulsants	Propranolol + divalproex sodium; propranolol + topiramate	Limited evidence is available. The classes have a different mechanism of action. Beta-blockers have limited side effects, although their chronic intake may worsen an existing depression
Beta-blockers + tricyclic antidepressants	Propranolol + nortriptyline Propranolol + amitriptyline	No reliable evidence is available, but the two classes have a different mechanism of action and tricyclic antidepressant may prevent/improve depression
Anticonvulsants + tricyclic antidepressants	Topiramate + nortriptyline or amitriptyline	Evidence of efficacy is lacking although a small randomized controlled trial suggests the safety of the combination of propranolol with nortriptyline. Sedation may worsen with the use of both drugs, but topiramate may counteract amitriptyline-induced weight gain
CGRP targeting monoclonal antibodies + botulinum toxins	Erenumab, galcanezumab or fremanezumab + onabotulinumtoxinA	Preclinical and clinical data suggest potential for synergy due to distinct mechanisms of action. Multiple small studies have shown a greater reduction in mean headache/migraine days with this combination (57–59).
CGRP targeting monoclonal antibodies + gepants	Galcanezumab + rimegepant	The two classes have limited drug-to-drug interaction The two classes have a shared mechanisms of action, which may therefore potentiate the effect, but evidence of efficacy and safety is needed
CGRP targeting monoclonal antibodies + oral migraine preventive medications	Erenumab + topiramate; fremanezumab + propranolol	The classes have a different mechanism of action and CGRP targeting monoclonal antibodies have a proven good tolerability profile without central side effects
CGRP receptor inhibitors + oral migraine preventive medications	Rimegepant or atogepant + topiramate or propranolol or amitriptyline	The classes have a different mechanism of action and CGRP antagonists have a proven good tolerability profile without central side effects
Other possible combinations		
Preventive drugs and biobehavioral therapy		
Non-invasive neurostimulation device and preventive drugs		

CGRP: calcitonin gene-related peptide.

better results than propranolol alone (56). Anecdotal evidence exists that the addition of anti-CGRP mAbs to onabotulinumtoxinA may lead to a further reduction in headache frequency in some persons with chronic migraine (57–59). An open trial showed that combining a beta-blocker and sodium valproate could lead to an advantage in efficacy in participants with migraine previously resistant to the two medications in monotherapy (60). Similar benefits were found for combining beta-blocker and topiramate (59) as well as topiramate and nortriptyline (61) in individuals resistant to both respective monotherapies. Examples of viable combinations with preventive drugs for migraine are provided in Table 3.

We suggest monotherapy as a goal in addition to lifestyle modification and other non-medical therapies when possible. In cases of partial (or no) effectiveness, the adherence to treatment, adequate trial of at least eight weeks at the target dose, and any potential medication overuse should be reviewed. In people with migraine with unmet needs

despite monotherapy plus lifestyle changes and behavioral support, combinations can be considered. To select the drugs to be combined it is necessary to consider the individual patient, their medical and other co-morbidities, personal preferences, side effect profiles, and route of administration.

The statements on the combination of two preventives reported in the guidelines reviewed and the guidance documents assessed are summarized in Online Supplemental Table 4.

Q5 – How long should effective migraine prevention be continued?

Recommendations

Optimal.

An effective preventive treatment should be continued for at least six months for oral drugs and 12 months for non-oral treatments before considering discontinuation. For people

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

kết quả tốt hơn so với dùng propranolol đơn thuần (56). Có bằng chứng giai thoại cho thấy việc bổ sung mAbs kháng CGRP vào onabotulinumtoxinA có thể làm giảm thêm tần suất đau đầu ở một số người mắc migraine mạn tính (57-59). Một thử nghiệm mở cho thấy rằng việc kết hợp thuốc chẹn beta và natri valproate có thể mang lại lợi thế về hiệu quả ở những người tham gia bị migraine trước đây đã kháng hai loại thuốc này trong đơn trị liệu (60). Những lợi ích tương tự cũng được tìm thấy khi kết hợp thuốc chẹn beta và topiramate (59) cũng như topiramate và nortriptyline (61) ở những cá nhân kháng cả hai liệu pháp đơn trị liệu tương ứng.

Ví dụ về sự kết hợp khả thi với thuốc dự phòng migraine được cung cấp trong Bảng 3. Chúng tôi đề xuất đơn trị liệu là mục tiêu bên cạnh việc điều chỉnh lối sống và các liệu pháp phi y tế khác khi có thể. Trong trường hợp hiệu quả một phần (hoặc không có), cần xem xét lại việc tuân thủ điều trị, thử nghiệm đầy đủ trong ít nhất 8 tuần với liều mục tiêu và bất kỳ khả năng lạm dụng thuốc nào. Ở những người bị migraine với nhu cầu chưa được đáp ứng mặc dù đã dùng đơn trị liệu cộng với

thay đổi lối sống và hỗ trợ hành vi, có thể xem xét kết hợp. Để lựa chọn các loại thuốc được kết hợp, cần phải xem xét từng bệnh nhân, tình trạng bệnh lý và các bệnh đi kèm khác, sở thích cá nhân, hồ sơ tác dụng phụ và đường dùng.

Các tuyên bố về sự kết hợp của hai biện pháp phòng ngừa được báo cáo trong các hướng dẫn được xem xét và các tài liệu hướng dẫn được đánh giá được tóm tắt trong Bảng 4 bổ sung trực tuyến.

Q5 Nên duy trì điều trị dự phòng migraine có hiệu quả trong bao lâu

Khuyến cáo

Tối ưu.

Cần tiếp tục điều trị dự phòng hiệu quả trong ít nhất 6 tháng đối với thuốc uống và 12 tháng đối với điều trị không dùng đường uống trước khi cân nhắc ngừng thuốc. Dành cho mọi người

Bảng 3. Sự kết hợp có thể có của các loại thuốc dự phòng migraine dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc hoặc đặc điểm tương tác giữa thuốc với thuốc.

Nhóm thuốc Thuốc chẹn beta + thuốc chống co giật Propranolol + divalproex natri; propranolol + topiramate Có ít bằng chứng. Các lớp có cơ chế hoạt động khác nhau. Thuốc chẹn beta có tác dụng phụ hạn chế, mặc dù việc sử dụng lâu dài có thể làm trầm trọng thêm tình trạng trầm cảm hiện có Thuốc chẹn beta + thuốc chống trầm cảm ba vòng Propranolol + nortriptyline Propranolol + amitriptyline Không có bằng chứng đáng tin cậy, nhưng hai nhóm này có cơ chế tác dụng khác nhau và thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể ngăn ngừa/cải thiện trầm cảm Thuốc chống co giật + thuốc chống trầm cảm ba vòng T opiramate + nortriptyline hoặc amitriptyline Thiếu bằng chứng về hiệu quả mặc dù một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nhỏ cho thấy sự an toàn của sự kết hợp propranolol với nortriptyline.

Cảm giác an thần có thể trở nên trầm trọng hơn khi sử dụng cả hai loại thuốc, nhưng topiramate có thể chống lại sự tăng cân do amitriptyline gây ra CGRP nhắm vào kháng thể đơn dòng + độc tố botulinum Erenumab, galcanezumab hoặc fremanezumab + onabotulinumtoxinA Dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy tiềm năng tác dụng hiệp lực do các cơ chế tác dụng riêng biệt.

Nhiều nghiên cứu nhỏ đã cho thấy số ngày đau đầu/migraine trung bình giảm nhiều hơn khi sử dụng sự kết hợp này (57-59). Hai nhóm này có tương tác thuốc với thuốc hạn chế. CGRP nhắm vào kháng thể đơn dòng + thuốc gepants Galcanezumab + rimegepant. Hai nhóm có cơ chế hoạt động chung, do đó có thể làm tăng tác dụng, nhưng cần có bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn. CGRP nhắm vào kháng thể đơn dòng + thuốc dự phòng migraine đường uống Erenumab + topiramate; fremanezumab + propranolol Các nhóm có cơ chế hoạt động khác nhau và kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP có khả năng dung nạp tốt đã được chứng minh mà không có tác dụng phụ trung tâm Thuốc ức chế thụ thể CGRP + thuốc dự phòng migraine đường uống Rimegepant hoặc atogepant + topiramate hoặc propranolol hoặc amitriptyline Các nhóm có cơ chế hoạt động khác nhau và thuốc đối kháng CGRP có đặc tính dung nạp tốt đã được chứng minh mà không có tác dụng phụ trung tâm

Các kết hợp có thể khác thuốc dự phòng và liệu pháp hành vi sinh học Thiết bị kích thích thần kinh không xâm lấn và thuốc dự phòng CGRP: peptide liên quan gen calcitonin.

Trang nguồn 12

với migraine mạn tính, nên xem xét thời gian điều trị lâu hơn. Quyết định ngừng thuốc dự phòng migraine phải dựa trên việc có ít hơn bốn ngày migraine hàng tháng trong khoảng thời gian ba tháng liên tiếp hoặc dựa trên sự hài lòng của bệnh nhân với việc giảm gánh nặng bệnh tật đạt được.

Thiết yếu.

Việc điều trị dự phòng hiệu quả bằng các loại thuốc uống sẵn có nên được tiếp tục trong ít nhất sáu tháng. Đối với migraine mạn tính, thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét. Quyết định ngừng thuốc dự phòng migraine phải dựa trên việc có ít hơn bốn ngày migraine hàng tháng trong khoảng thời gian ba tháng liên tiếp hoặc dựa trên sự hài lòng của bệnh nhân với việc giảm gánh nặng bệnh tật đạt được.

Bối cảnh. Một số loại thuốc đã cho thấy hiệu quả trong việc điều trị dự phòng migraine. Lâm sàng ngẫu nhiên nhất

các thử nghiệm đánh giá hiệu quả của thuốc dự phòng sau ba đến sáu tháng. Hướng dẫn của IHS đối với các thử nghiệm có kiểm soát về điều trị dự phòng migraine mạn tính và từng đợt đề xuất sử dụng giai đoạn điều trị mù đôi kéo dài ít nhất 12 tuần (62,63). Những hướng dẫn này gợi ý rằng các thử nghiệm

kéo dài 24 tuần hoặc lâu hơn có thể hữu ích trong việc đánh giá lợi ích tích lũy, tính bền vững của hiệu quả, sự tuân thủ điều trị, độ an toàn và khả năng dung nạp.

Bằng chứng. Hầu hết các RCT và nghiên cứu bằng chứng thực tế

(RWE) đánh giá hiệu quả điều trị sau ba hoặc sáu tháng (64-66). Một số nghiên cứu nhãn mở và một số RCT đã báo cáo hiệu quả lâu dài của một số phương pháp điều trị trong thời gian điều trị dài hơn (51,67-70). Dựa trên bằng chứng này, hầu hết các hướng dẫn đều khuyến cáo sử dụng phương pháp điều trị dự phòng trong 6 -12 tháng (Bảng bổ sung trực tuyến 5) (71,72). Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu RCT và RWE tập trung vào hiệu quả của việc điều trị migraine trong giai đoạn điều trị và thông tin về giai đoạn ngừng thuốc còn hạn chế. Việc quan sát giai đoạn sau điều trị này sẽ rất có lợi để xác định hiện tượng dội ngược có thể xảy ra, nhưng điều này không phải lúc nào cũng được đánh giá hoặc báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng (62,63).

Cho đến nay, một RCT mù đôi đã đánh giá kết quả ở những người tham gia tiếp tục dùng topiramate nhãn mở thêm sáu tháng, sau thời gian điều trị sáu tháng so với giả dược. Các đối tượng được điều trị bằng giả dược cho thấy số ngày migraine tăng cao hơn và cho biết chất lượng cuộc sống thấp hơn so với những người tham gia tiếp tục dùng topiramate (73). Các nghiên cứu nhãn mở đã báo cáo lợi ích lâu dài sau khi ngừng sử dụng các thuốc dự phòng bằng đường uống khác, onabotulinumtoxinA và CGRP mAbs (74-79). Tuy nhiên, phản ứng bền vững không mang tính phổ quát. Ở một số đối tượng, lợi ích điều trị chỉ kéo dài trong thời gian ngắn và họ sẽ quay trở lại mức cơ bản trước khi điều trị (80). Ở những đối tượng này, nên bắt đầu lại điều trị (81). Hầu hết các hướng dẫn quốc tế đều khuyến cáo sử dụng các phương pháp điều trị phòng ngừa trong thời gian 6 hoặc 12 tháng (Bảng bổ sung trực tuyến 5).

Q6 Tiêu chí nào xác định điều trị dự phòng có hiệu quả

Khuyến cáo

Tối ưu.

Tiêu chí thành công xác định liệu điều trị dự phòng có hiệu quả hay không và nên tiếp tục theo các khuyến cáo được cung cấp trong Câu hỏi 5 là bất kỳ một hoặc nhiều tiêu chí nào sau đây: -a Giảm $\geq 50\%$ số ngày migraine mỗi tháng hoặc số ngày đau đầu từ trung bình đến nặng, dựa trên việc sử dụng nhật ký đau đầu một cách tối ưu; - sự cải thiện chủ quan có ý nghĩa lâm sàng theo báo cáo của người bị migraine hoặc được đánh giá theo thang Ấn tượng Toàn cầu của Bệnh nhân - sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về điểm số trong bảng câu hỏi MIDAS hoặc HIT-6. Đối với những bệnh nhân mắc migraine mạn tính chưa đạt được mức giảm $\geq 50\%$ số ngày migraine mỗi tháng hoặc số ngày đau đầu từ trung bình đến nặng với nhiều lựa chọn phòng ngừa (bao gồm thuốc uống, onabotulinumtoxinA và thuốc nhắm vào con đường CGRP), mức giảm $\geq 30\%$ số ngày migraine mỗi tháng hoặc số ngày đau đầu từ trung bình đến nặng có thể được chấp nhận để tiếp tục điều trị sau ba tháng.

Thiết yếu.

Do số lượng lựa chọn có sẵn còn hạn chế, nên tiếp tục điều trị ở tất cả những người bị migraine báo cáo sự cải thiện chủ quan có ý nghĩa và những người không có vấn đề về khả năng dung nạp hoặc tác dụng phụ không mong muốn.

Bối cảnh. Khuyến cáo của chuyên gia gợi ý rằng hai đến

Khoảng thời gian đánh giá ba tháng (bắt đầu sau khi đạt được liều dung nạp tối đa) là khoảng thời gian lý tưởng để đánh giá xem một loại thuốc dự phòng nhất định có hiệu quả hay không (82). Dựa trên các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu thực tế, hầu hết các hướng dẫn và khuyến cáo đều cho thấy giảm 50% tần suất các cơn migraine hoặc số ngày migraine mỗi tháng (MMD) hoặc số ngày đau đầu mỗi tháng.

(MHD) như một thước đo thành công có thể chấp nhận được (Bảng bổ sung trực tuyến 6) (5,7,8,18). Mức giảm 30% có thể chấp nhận được đối với migraine mạn tính. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để đánh giá hiệu quả điều trị trong các điều kiện 'được kiểm soát' và do đó việc giảm 50% tần suất migraine hàng tháng hoặc chứng MMD có thể không mô tả chính xác hiệu quả điều trị trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Do đó, ngoài tần suất đau đầu và đáp ứng cường độ, các kết quả lấy bệnh nhân làm trung tâm (như khuyết tật, chất lượng cuộc sống, sử dụng thuốc điều trị các cơn cơn migraine cấp và tác dụng)

nên được xem xét (9,14,16).

Bằng chứng. Mặc dù được sử dụng trong nhiều thử nghiệm lâm sàng, 50%

Phản ứng trong việc giảm số ngày migraine mỗi tháng có thể quá mạnh mẽ trong thực hành lâm sàng và vượt quá ngưỡng hài lòng của người mắc migraine (14,18). Việc giảm cường độ đau đầu dường như có ý nghĩa quan trọng đối với những người bị migraine cũng như việc giảm tần suất đau đầu (83,84). Các công cụ đánh giá Kết quả do Bệnh nhân Báo cáo (PRO) chẳng hạn như bảng câu hỏi Chất lượng Cuộc sống Cụ thể về migraine (MSQ) và Ấn tượng Toàn cầu về Thay đổi của Bệnh nhân (PGIC) cũng có thể được xem xét (85) và có liên quan đến việc tiếp tục điều trị trong một nghiên cứu bằng chứng thực tế (86).

Sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về điểm MIDAS được AHS xác định là i) giảm ≥ 5 điểm đối với điểm cơ bản 11-20 hoặc ii) giảm $\geq 30\%$ đối với điểm cơ bản ≥ 20 . Sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về điểm HIT-6 là giảm ≥ 5 điểm (9).

Q7 Sau khi ngừng điều trị dự phòng thành công tiêu chí nào cho phép khởi động lại điều trị

Khuyến cáo

Tối ưu.

Ở những cá nhân đã ngừng dự phòng migraine sau một thời gian điều trị thành công, chúng tôi khuyến cáo đợi ít nhất một tháng trước khi xem xét bắt đầu lại điều trị, miễn là họ vẫn đáp ứng các tiêu chí phòng ngừa (tham khảo Q1). Nên theo dõi tần suất đau đầu bằng nhật ký đau đầu hoặc lịch hàng tháng sau khi ngừng điều trị dự phòng migraine.

Thiết yếu.

Như được mô tả trong các khuyến cáo tối ưu.

Bối cảnh. Những ngày nghỉ điều trị dự phòng có thể được khuyến cáo ở những đối tượng đang trải qua một đợt giảm đáng kể

trong những ngày migraine mỗi tháng không bị khuyết tật nghiêm trọng, để xác định xem liệu có còn cần một biện pháp phòng ngừa nhất định hay không và để tránh tiếp xúc với thuốc không cần thiết (72,82,87). Nghiên cứu cho thấy rằng có thể có tác dụng duy trì sau khi ngừng điều trị dự phòng migraine nhất định (73,77,79), tuy nhiên, vẫn còn thiếu các thuật toán theo dõi dựa trên bằng chứng cho những đối tượng này.

Bằng chứng. Chỉ một phần tư số người bị migraine

đáp ứng đầy đủ với việc phòng ngừa bằng flunarizine hoặc thuốc chẹn beta cho thấy phản ứng kéo dài 18 tháng sau khi ngừng điều trị. Hầu hết (75%) đối tượng đều trải qua sự gia tăng tần suất migraine sau một khoảng thời gian thay đổi sau khi ngừng thuốc trong khoảng từ 1 đến 28 tháng (với thời gian trung bình lần lượt là 7,2 và 4,4 tháng ở nhóm theflunarizine và betablockers) (79). Tần suất cơn cao hơn ở mức cơ bản, tiền sử lạm dụng thuốc trước đó và phản ứng kém với các biện pháp phòng ngừa trước đó

là những yếu tố dự báo tái phát đau đầu, giảm hiệu quả của việc điều trị dự phòng sau đó và mức độ sẵn sàng nhận thuốc mới thấp hơn (79). Một nghiên cứu tương tự kéo dài sáu tháng so sánh flunarizine với nimodipine đã báo cáo sự giảm đáng kể về tần suất cơn, mức độ nghiêm trọng và thời gian sau khi ngừng thuốc kéo dài 8,4 tháng với loại trước và 4,9 tháng với loại sau (75). Phòng ngừa bằng topiramate trong thời gian sáu tháng bổ sung sau sáu tháng điều trị nhãn mở cho thấy những cải thiện bền vững

so với ban đầu và hiệu quả được cải thiện đáng kể so với giả dược (73). Ngược lại, natri valproate chỉ giúp giảm đau kéo dài ở 40% đối tượng, mặc dù nghiên cứu này chỉ bao gồm những người tham gia bị đau đầu do lạm dụng thuốc và giai đoạn điều trị kéo dài không quá ba tháng (88). Dữ liệu hiện tại không tốt hơn cho phương pháp điều trị bằng tiêm. Một nghiên cứu thực tế cho thấy 31% số người tham gia được điều trị bằng erenumab đã bắt đầu điều trị lại do bệnh hồi phục về mức cơ bản ở tuần thứ 4 sau khi hoàn thành điều trị (87).

Hơn nữa, một phân tích tổng hợp của hai thử nghiệm giai đoạn III về thuốc kháng CGRP mAb galcanezumab cho thấy chất lượng cuộc sống vào cuối thời gian 4 tháng sau điều trị không có sự khác biệt giữa bệnh nhân được điều trị bằng galcanezumab và những bệnh nhân dùng giả dược (89). Trong một nhóm đối tượng mắc migraine được điều trị bằng erenumab hoặc galcanezumab, tỷ lệ đáp ứng $\geq 50\%$ đã giảm từ 73,3% xuống 27,6% ở những người tham gia mắc migraine từng đợt tần suất cao và từ 60,6% xuống 35,5% ở những người tham gia mắc migraine mạn tính vào cuối tháng tạm dừng thứ ba (90). Trong một nghiên cứu khác, gần 90% số người tham gia đã ngừng điều trị dự phòng bằng CGRP mAbs đã bắt đầu lại điều trị (91).

Bằng chứng bổ sung cho thấy rằng, khi so sánh, trạng thái migraine trở nên trầm trọng hơn sau khi ngừng sử dụng erenumab so với galcanezumab hoặc fremanezumab huyền phù (78). Tuy nhiên, sự khác biệt này chỉ là tạm thời và cuối cùng tất cả các nhóm điều trị đều trở về giá trị ban đầu (78). Về onabotulinumtoxinA, phản ứng kéo dài sau 6 tháng đã được báo cáo ở những người mắc bệnh mạn tính.

Trang nguồn 14

migraine who attained a reduction in headache days to less than five per month, and of migraine-related disability to mild or less, representing around 40% of the total number of treated subjects (74).

Online Supplemental Table 7 reports the statements regarding monitoring of people with migraine after discontinuation of the preventive treatment in the guidelines reviewed and the guidance documents assessed.

Q8 – Should the choice of migraine preventive drugs be determined by the presence of comorbidities?

Recommendations

Optimal.

The first treatment option should always be a migraine-specific drug.

In individuals with migraine and an ongoing comorbid condition, it is possible to use agents that can provide benefit on both the migraine and the existing comorbidity. This applies specifically to oral preventive treatments (see Table 4).

Essential.

When migraine-specific treatments are not available, the choice of oral preventive treatment should be guided by the presence of comorbidities. We therefore suggest using agents that can provide benefit on both migraine and the existing comorbidity as first line preventive therapy.

Background. Migraine can be associated with several comorbid conditions. Some comorbidities, such as anxiety, depression, acute medication overuse, obesity or insomnia, may also represent a risk factor for the development of chronic migraine (92). Comorbidity is defined as an illness that occurs more frequently in association with a specific disorder than that would be found as a coincidental association in the general population.

Given the numerous drug options available for migraine prevention and the range of existing comorbidities, it can be difficult to predict which drug will a) be safe, b) be tolerable, and c) achieve the highest efficacy. In subjects with comorbidities, oral drugs can offer the opportunity to improve both migraine and the comorbid condition. Examples of this include the use of topiramate for migraine with comorbid obesity or essential tremor, amitriptyline for comorbid insomnia or depression, valproate for bipolar mood disorder or venlafaxine for comorbid depression or generalized anxiety. In certain comorbidities, however, there are drugs that should be avoided, such as valproate in obesity or propranolol in asthma or Raynaud's syndrome. Issues regarding dosing and selection of agents should always be considered. Doses of amitriptyline for depression, for example, are much higher than doses needed for migraine prevention. These higher doses of amitriptyline typically cause more adverse events than lower doses.

The option to treat two conditions with one drug is not typically possible with migraine-specific drugs, although their reduction of migraine symptoms may have an impact on other comorbidities; examples include improving low mood or insomnia when these are caused by migraine pain itself (93). It has also been suggested that the efficacy of anti-CGRP mAbs appears to be independent from comorbidities such as depression.

Table 4. Medications preferred or avoided for preventive treatment of migraine depending on comorbidities.

Class/drug	May be preferred in patient with	Avoid or use with caution in patient with
Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline)	Insomnia, depression, anxiety, neuropathic pain, comorbid tension-type headache	Heart block, significant cardiovascular disease, urinary retention, uncontrolled glaucoma (especially angle closure type), prostate disease, mania
SNRIs (e.g., venlafaxine)	Depression, anxiety	Hypertension, kidney failure
Valproate	Epilepsy, mania, anxiety, comorbid depression	Liver disease, bleeding disorders, alcoholism, obesity, pregnancy (human teratogen)
Topiramate	Epilepsy, obesity, mania, anxiety, essential tremor, alcohol dependence	Kidney stones, kidney failure, angle closure glaucoma, depression, patients with cognitive concerns, pregnancy
Beta-blockers (propranolol, metoprolol)	Hypertension, angina, comorbid anxiety	Asthma, heart block, congestive heart failure, hypotension, bradycardia, Raynaud's, peripheral vascular disease, insulin-dependent diabetes, sexual dysfunction
Calcium Channel Blockers (flunarizine)	Dizziness, vertigo	Depression, Parkinson's disease
ACEIs/ARBs (candesartan)	Hypertension	Hypotension, pregnancy
OnabotulinumtoxinA	Chronic migraine	Pre-existing dysphagia, breathing difficulties or muscle weakness, myasthenia gravis

ACEIs: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; ARBs: Angiotensin II receptor blockers; SNRIs: Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

migraine đã giảm số ngày đau đầu xuống dưới 5 ngày mỗi tháng và tình trạng khuyết tật liên quan đến migraine ở mức độ nhẹ hoặc ít hơn, chiếm khoảng 40% tổng số đối tượng được điều trị (74). Bảng bổ sung trực tuyến 7 báo cáo các tuyên bố liên quan đến việc theo dõi những người mắc migraine sau khi ngừng điều trị dự phòng trong các hướng dẫn đã được xem xét và các tài liệu hướng dẫn được đánh giá.

Q8 Có nên lựa chọn thuốc dự phòng migraine dựa trên bệnh đồng mắc không

Khuyến cáo

Tối ưu.

Lựa chọn điều trị đầu tiên phải luôn là thuốc đặc trị migraine. Ở những người bị migraine và tình trạng bệnh đi kèm đang diễn ra, có thể sử dụng các tác nhân có thể mang lại lợi ích cho cả migraine và bệnh đi kèm hiện có. Điều này áp dụng cụ thể cho các phương pháp điều trị phòng ngừa bằng đường uống (xem

Thiết yếu.

Khi không có phương pháp điều trị đặc hiệu cho migraine, việc lựa chọn phương pháp điều trị dự phòng bằng đường uống phải dựa trên sự hiện diện của các bệnh đi kèm. Do đó, chúng tôi khuyến cáo sử dụng các tác nhân có thể mang lại lợi ích cho cả migraine và bệnh đi kèm hiện có làm điều trị dự phòng đầu tiên.

Bối cảnh. migraine có thể liên quan đến nhiều bệnh lý đi kèm

điều kiện. Một số bệnh đi kèm, chẳng hạn như lo lắng, trầm cảm, lạm dụng thuốc cắt cơn, béo phì hoặc mất ngủ, cũng có thể là yếu tố nguy cơ phát triển migraine mạn tính (92). Bệnh đi kèm được định nghĩa là một căn bệnh xảy ra thường xuyên hơn liên quan đến một rối loạn cụ thể hơn là bệnh xảy ra ngẫu nhiên trong dân số nói chung.

Với vô số lựa chọn thuốc có sẵn để dự phòng migraine và nhiều bệnh đi kèm hiện có, có thể khó dự đoán loại thuốc nào sẽ a) an toàn, b) có thể dung nạp được và c) đạt được hiệu quả cao nhất. Ở những đối tượng mắc bệnh đi kèm, thuốc uống có thể mang lại cơ hội cải thiện cả migraine và tình trạng bệnh đi kèm. Ví dụ về điều này bao gồm việc sử dụng topiramate cho migraine kèm theo bệnh béo phì hoặc run vô căn, amitriptyline cho chứng mất ngủ hoặc trầm cảm kèm theo, valproate cho rối loạn tâm trạng lưỡng cực hoặc venlafaxine cho chứng trầm cảm kèm theo hoặc lo âu tổng quát. Tuy nhiên, trong một số bệnh đi kèm, có những loại thuốc nên tránh, chẳng hạn như valproate trong bệnh béo phì hoặc propranolol trong bệnh hen suyễn hoặc hội chứng Raynaud. Các vấn đề liên quan đến liều lượng và lựa chọn thuốc phải luôn được xem xét.

Ví dụ, liều amitriptyline cho bệnh trầm cảm cao hơn nhiều so với liều cần thiết để dự phòng migraine. Những liều amitriptyline cao hơn này thường gây ra nhiều tác dụng phụ hơn so với liều thấp hơn. Lựa chọn điều trị hai tình trạng bằng một loại thuốc thường không thể thực hiện được bằng các thuốc đặc trị migraine, mặc dù việc giảm các triệu chứng migraine của chúng có thể có tác động đến các bệnh đi kèm khác; các ví dụ bao gồm cải thiện tâm trạng chán nản hoặc mất ngủ khi những điều này là do chính cơn migraine gây ra (93). Người ta cũng đề xuất rằng hiệu quả của mAbs chống CGRP dường như không phụ thuộc vào các bệnh đi kèm như trầm cảm.

Bảng 4. Các loại thuốc được ưu tiên hoặc tránh dùng để điều trị dự phòng migraine tùy thuộc vào bệnh đi kèm.

Loại/thuốc Có thể được ưu tiên ở bệnh nhân Tránh dùng hoặc sử dụng thận trọng ở bệnh nhân dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng (amitriptyline, nortriptyline) Mất ngủ, trầm cảm, lo âu, đau thần kinh, đau đầu do căng thẳng kèm theo Block tim, bệnh tim mạch nặng, bí tiểu, tăng nhãn áp không kiểm soát (đặc biệt là loại đóng góc), bệnh tuyến tiền liệt, hưng cảm SNRI (ví dụ venlafaxine) Trầm cảm, lo lắng Tăng huyết áp, suy thận Động kinh Valproate, hưng cảm, lo lắng, trầm cảm đồng thời Bệnh gan, rối loạn chảy máu, nghiện rượu, béo phì, mang thai (gây quái thai ở người)

Thuốc opiramate Động kinh, béo phì, hưng cảm, lo lắng, run vô căn, nghiện rượu Sỏi thận, suy thận, tăng nhãn áp góc đóng, trầm cảm, bệnh nhân có vấn đề về nhận thức, mang thai Thuốc chẹn beta (propranolol, metoprolol) Tăng huyết áp, đau thắt ngực, lo lắng kèm theo Hen suyễn, block tim, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, bệnh Raynaud, bệnh mạch máu ngoại biên, tiểu đường phụ thuộc insulin, rối loạn chức năng tình dục Thuốc chẹn kênh canxi (flunarizine)

Chóng mặt, chóng mặt Trầm cảm, bệnh Parkinson ACEI/ARB (candesartan) Tăng huyết áp Hạ huyết áp, mang thai OnabotulinumtoxinA migraine mạn tính Đã có chứng khó nuốt, khó thở hoặc yếu cơ, nhược cơ ACEI: thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE); ARB: Thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II; SNRI: Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin - norepinephrine.

14 Đau đầu 44(9)

Trang nguồn 15

Bảng chứng. migraine có liên quan đến cả bệnh kèm theo và

các bệnh đi kèm có chiến lược điều trị trôi chảy (92). Nhiều loại thuốc khác nhau không chỉ có tác dụng dự phòng migraine mà còn nhắm đến các tình trạng bệnh đi kèm thường xuyên xảy ra (93,94). Danh sách đầy đủ các loại thuốc được ưu tiên hoặc tránh dùng trong điều trị dự phòng migraine tùy thuộc vào bệnh đi kèm có thể được tìm thấy trong Bảng 4. Cách tiếp cận sử dụng một loại thuốc để điều trị hai tình trạng đồng thời cũng có thể có những hạn chế. Một loại thuốc duy nhất có thể không điều trị được hai

tình trạng khác nhau một cách tối ưu, đôi khi cần phải có hai hoặc nhiều loại thuốc với liều lượng tối ưu. Việc theo dõi chặt chẽ sau khi bắt đầu sử dụng một (hoặc nhiều) loại thuốc trong dự phòng migraine và điều trị bệnh đi kèm thường là cần thiết và có thể cần phải giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa thích hợp. Các hướng dẫn hiện có về chủ đề này được tóm tắt trong Bảng bổ sung trực tuyến 8. Điều đáng nói là một số hướng dẫn đã được phát triển trước khi có các phương pháp điều trị đặc hiệu cho migraine.

Q9 Thuốc dự phòng nào được khuyến cáo cho người mắc migraine mạn tính

Khuyến cáo

Tối ưu.

Chúng tôi đề xuất atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, onabotulinumtoxinA và topiramate cho những người mắc migraine mạn tính. Lưu ý, nên tránh dùng topiramate trong thời kỳ mang thai và ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao.

Thiết yếu.

Tuy nhiên, chúng tôi khuyên dùng topiramate, tuy nhiên phải tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai và ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao. Nếu topiramate không hiệu quả, không dung nạp hoặc không được chỉ định, có thể sử dụng amitriptyline, thuốc chẹn beta, valproate. Có thể cần phải kết hợp hai loại thuốc theo các khuyến cáo được cung cấp trong Q4.

Bối cảnh. Khái niệm hiện nay về migraine mạn tính là

tương đối gần đây (95). Một số loại thuốc được phê duyệt để điều trị dự phòng migraine đã được nghiên cứu trước khi migraine mạn tính được chính thức đưa vào ICHD và chưa được thử nghiệm cụ thể trong phân nhóm đối tượng này. Khi so sánh với migraine từng cơn, có ít loại thuốc được chính thức thử nghiệm và phê duyệt dành riêng cho bệnh nhân migraine mạn tính. Tuy nhiên, hầu hết các hướng dẫn đều cho rằng các loại thuốc dự phòng có bằng chứng tốt cho việc điều trị migraine từng đợt cũng có thể được sử dụng để điều trị migraine mạn tính mà không đưa ra bằng chứng cho khuyến cáo (Bổ sung trực tuyến).

Bằng chứng. Hỗ trợ hai nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên

việc sử dụng topiramate để điều trị migraine mạn tính (36,96). OnabotulinumtoxinA được chấp thuận ở một số nước để điều trị migraine mạn tính. Bằng chứng chủ yếu dựa trên một nghiên cứu tích cực (PREEMPT 2) và phân tích tổng hợp của hai nghiên cứu (PREEMPT 1 và PREEMPT 2) (97,98). CGRP mAbs đã được nghiên cứu để điều trị migraine và đã chứng minh được hiệu quả một cách nhất quán (49,50,99 -102). Trong số các chất đối kháng phân tử nhỏ của thụ thể CGRP, atogepant có hiệu quả trong điều trị migraine mạn tính (103). Thử nghiệm này đã được xuất bản gần đây và chưa được đưa vào các hướng dẫn hiện có. Các loại thuốc khác có một số bằng chứng về hiệu quả trong điều trị migraine mạn tính bao gồm valproate và propranolol (104 -106). Flunarizine được sử dụng ở một số nước châu Âu với liều khuyến cáo là 5 -10 mg, tuy nhiên các thử nghiệm được công bố cho thấy bằng chứng về hiệu quả của nó hầu hết đã lỗi thời và chất lượng còn hạn chế (107).

Q10 Nếu một kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP không hiệu quả có nên chuyển sang kháng thể kháng CGRP khác không

Khuyến cáo

Tối ưu.

Nếu một kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP (kháng CGRP mAb) không hiệu quả, chúng tôi khuyến cáo chuyển sang một kháng thể kháng CGRP mAb khác ở những người không có lựa chọn điều trị khả thi nào khác trong số các nhóm thuốc dự phòng migraine khác do không hiệu quả, chống chỉ định hoặc các vấn đề về khả năng dung nạp.

Thiết yếu.

Không áp dụng được.

Bối cảnh. Các liệu pháp nhắm mục tiêu CGRP có hiệu quả đối với

dự phòng migraine. Tỷ lệ đáp ứng 50% dao động từ 30% đến 60%. Do đó, 40 -70% số người bị migraine không đáp ứng đầy đủ với CGRP mAbs (108). Hiện tại, có tới bốn mAbs CGRP có sẵn ở các quốc gia khác nhau. Chúng có các đặc điểm khác nhau về mục tiêu (peptide CGRP so với thụ thể), đường dùng (tiêm dưới da so với tiêm tĩnh mạch), tính linh hoạt của việc tăng liều (70 đến 140 mg đối với erenumab và 100 đến 300 mg).

Trang nguồn 16

đối với eptinezumab) và lịch tiêm (hàng tháng so với hàng quý đối với fremanezumab) (108).

Bằng chứng. Không có nghiên cứu đối đầu có kiểm soát nào được kiểm tra

hiệu quả so sánh của các kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP. Các phân tích tổng hợp đã cho thấy hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp tương đương giữa bốn kháng thể (42,66). Một số nghiên cứu thực tế đã báo cáo kết quả của việc chuyển từ kháng thể đơn dòng này sang kháng thể đơn dòng khác ở những người tham gia không có đủ đáp ứng với lần điều trị đầu tiên. Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở Đức đã đánh giá tỷ lệ đáp ứng $\geq 30\%$ vào tháng thứ ba sau khi chuyển từ erenumab sang một kháng thể khác (galcanezumab hoặc fremanezumab). Việc chuyển từ sử dụng erenumab đã dẫn đến phản ứng $\geq 30\%$ ở một phần ba (32%) số người tham gia sau ba tháng điều trị. Đáp ứng $\geq 50\%$ đạt được ở 12% số người tham gia (109). Một nghiên cứu khác từ Tây Ban Nha đã báo cáo tỷ lệ đáp ứng là 30% ở 50% người tham gia và tỷ lệ đáp ứng là 50% ở 27% trong số họ khi dùng galcanezumab cho 15 người không đáp ứng với erenumab (110).

Mặc dù hiện tại có ít bằng chứng về hiệu quả của việc chuyển đổi kháng thể, một số hướng dẫn đề xuất chuyển đổi như một lựa chọn tiềm năng (Bổ sung trực tuyến Hướng dẫn của Liên đoàn Đau đầu Châu Âu nêu rõ rằng không có đủ bằng chứng khoa học về lợi ích tiềm tàng của việc chuyển đổi kháng thể, nhưng việc chuyển đổi kháng thể có thể là một lựa chọn (19). Hướng dẫn của Hiệp hội Đau đầu Hoa Kỳ nhấn mạnh rằng hiệu quả và khả năng dung nạp nên được đánh giá và xác định riêng lẻ và việc ra quyết định lâm sàng về việc chuyển sang một phương pháp điều trị thay thế nên được thực hiện theo cách lấy bệnh nhân làm trung tâm (16).

Q11 Có những lựa chọn dự phòng nào khi đáp ứng với kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP nhưng gánh nặng migraine còn đáng kể

Khuyến cáo

Tối ưu.

Ở những người bị migraine có phản ứng tích cực với một kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP nhưng vẫn còn gánh nặng migraine còn sót lại có ý nghĩa lâm sàng, chúng tôi khuyến cáo bổ sung thêm một loại thuốc dự phòng bằng đường uống truyền thống hoặc, nếu người đó bị migraine mạn tính, onabotulinumtoxinA.

Thiết yếu.

Không áp dụng được.

Bối cảnh. Các liệu pháp nhắm mục tiêu CGRP giúp giảm 50% bệnh MMD ở một tỷ lệ người mắc migraine

dao động từ 30 đến 60% (111). Do đó, ở những người mắc migraine mạn tính với tần suất cao, gánh nặng bệnh tật còn lại có thể vẫn còn cao.

Bằng chứng. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy onabotulinumtoxinA

và các kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP tạo ra tác dụng hiệp đồng trong hệ thống mạch máu sinh ba, do đó ủng hộ sự kết hợp này (112). Tuy nhiên, vẫn chưa có RCT về hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp kép này để dự phòng migraine. Cho đến nay, một số ít nghiên cứu thực tế đã báo cáo rằng những người đáp ứng một phần với onabotulinumtoxinA có thể được hưởng lợi từ liệu pháp kép với kháng thể kháng CGRP như một chất bổ sung. Cũng không có bằng chứng nào cho thấy sự kết hợp này sẽ có hại. Một phân tích tổng hợp điều tra bằng chứng thực tế cho thấy số ngày migraine giảm ở những đối tượng mắc migraine được điều trị bằng liệu pháp kết hợp so với chỉ sử dụng onabotulinumtoxinA (113). Những nghiên cứu đó bị hạn chế do tính chất quan sát của bằng chứng. Ngoài ra, vẫn chưa rõ liệu có thể thu được lợi ích tương tự chỉ với kháng thể kháng CGRP hay không.

Về liệu pháp kép với các liệu pháp nhắm mục tiêu CGRP, hướng dẫn của Liên đoàn Đau đầu Châu Âu tuyên bố rằng không có đủ bằng chứng để đưa ra gợi ý rằng sự kết hợp giữa CGRP mAbs với các biện pháp phòng ngừa khác giúp cải thiện kết quả lâm sàng migraine (19). Tài liệu hướng dẫn của Hiệp hội Đau đầu Hoa Kỳ đề xuất bổ sung mAbs CGRP vào các loại thuốc dự phòng hiện có mà không đưa ra những thay đổi khác cho đến khi quan sát thấy hiệu quả của liệu pháp chống CGRP (16). Xem xét đặc điểm dung nạp thuận lợi của thuốc đối kháng thụ thể CGRP mAbs và CGRP, có thể sự kết hợp của chúng có thể cải thiện hiệu quả mà không ảnh hưởng đến khả năng dung nạp, nhưng cần có dữ liệu dựa trên bằng chứng để có cái nhìn rõ ràng hơn về lựa chọn này.

Các tuyên bố liên quan của Liên đoàn Đau đầu Châu Âu và Hiệp hội Đau đầu Hoa Kỳ được báo cáo trong Bảng bổ sung trực tuyến 11.

Q12 Phong bế thần kinh chẩm lớn có vai trò trong dự phòng migraine không

Khuyến cáo

Tối ưu.

Phong bế dây thần kinh chẩm lớn hơn bằng thuốc gây tê cục bộ, có hoặc không có corticosteroid, có bằng chứng hạn chế về hiệu quả nhưng có thể là một lựa chọn để dự phòng migraine. Họ y c a n s ob eu s e di n p r e g n a n two o m e n .

Thiết yếu.

Như được mô tả trong các khuyến cáo tối ưu. 16 Đầu đầu 44(9)

Trang nguồn 17

Bình luận: Video cách thực hiện thần kinh ngoại biên

khối gây mê/steroid có sẵn trên nền tảng giáo dục IHS bằng nhiều ngôn ngữ. Dưới đây là các liên kết đến hai video: - Phong bế thần kinh ngoại biên ở bệnh nhân đau đầu: chỉ định và hướng dẫn thực hành; <https://www.youtube.com/watch?v=frlojGkX7C4> - Khối GON - các khía cạnh và chỉ dẫn chung; https://www.youtube.com/watch?v=JieNu_YHSTo

Bối cảnh. Các khối thần kinh ngoại biên đã xuất hiện trên

thập kỷ qua như một lựa chọn điều trị tiềm năng cho migraine. Cơ chế chi tiết làm giảm migraine bằng phong bế thần kinh ngoại biên vẫn chưa rõ ràng. Điều chế độ nhạy trung tâm là một ứng cử viên tiềm năng (114). Việc giảm liều thuốc gây tê cục bộ có/không có corticosteroid có vai trò trong dự phòng migraine hay không vẫn đang được tranh luận.

Bằng chứng. Một số RCT đánh giá hiệu quả của

phong bế thần kinh chẩm lớn hơn (GONB) trong dự phòng migraine. Đặc biệt, chín RCT đã đánh giá kết quả GONB ít nhất bốn tuần sau lần tiêm đầu tiên. Sáu nghiên cứu (115-120) đã được tiến hành ở những người tham gia bị migraine mạn tính. Một phân tích tổng hợp (121) bao gồm bốn trong số đó. Trong nhóm tích cực, những người tham gia được dùng GONB với bupivacain 0,5% trong ba nghiên cứu (gộp n= 66) và lidocain 2% trong một nghiên cứu còn lại (n = 17). Phân tích tổng hợp cho thấy tần suất đau đầu giảm đáng kể ở nhóm dùng thuốc trong tháng đầu tiên (-4,45, khoảng tin cậy 95%: -6,56 đến -2,34 ngày) và tháng thứ hai (-5,49 ngày, khoảng tin cậy 95%: -8,94 đến -2,03 ngày) so với nhóm dùng giả dược. Đáng lưu ý, không có RCT nào báo cáo kết cục chính được ưu tiên đề xuất theo hướng dẫn của IHS cho các thử nghiệm có đối chứng về điều trị phòng ngừa (62,63). Thay vào đó, cả bốn nghiên cứu đều so sánh cắt ngang tần suất đau đầu gộp

giữa các nhóm hoạt động và giả dược tại các điểm kiểm tra, hoặc so sánh theo chiều dọc tần suất đau đầu gộp giữa giai đoạn cơ bản và giai đoạn điều trị trong mỗi nhóm. Một RCT (116) đã báo cáo rằng sau khi nhận ba liều GONB hàng tháng với 2% lidocain (2 mL cho mỗi lần tiêm), mức giảm số ngày đau đầu mỗi tháng và số ngày migraine mỗi tháng so với mức cơ bản, cũng như tỷ lệ đáp ứng 50% trong những ngày đau đầu, lớn hơn đáng kể ở nhóm hoạt động vào cuối giai đoạn mù. Các tác giả đảm bảo gây mù bằng cách chuẩn bị vị trí tiêm bằng lidocain gel trước khi tiêm thực sự.

Nhóm tương tự cũng đã tiến hành RCT đánh giá tác dụng kết hợp của GONB và topiramate (115). Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên và phân thành ba nhóm: đơn trị liệu bằng topiramate, topiramate và GONB với lidocain+ methylprednisolone, và topiramate và GONB chỉ với lidocain. Kết quả cho thấy so với đơn trị liệu bằng topiramate, các nhóm bổ sung GONB (có hoặc không có methylprednisolone) đã giảm số ngày migraine mỗi tháng nhiều hơn vào cuối nghiên cứu. Các nhóm có GONB bổ sung (có hoặc không có methylprednisolone) có tỷ lệ đáp ứng cao hơn 50% trong những ngày đau đầu hàng tháng. Không có sự khác biệt đáng kể giữa GONB có hoặc không có methylprednisolone. Tóm lại, mặc dù có sự không đồng nhất cao giữa các thử nghiệm khác nhau, GONB có thể có lợi trong việc dự phòng migraine mạn tính.

Hai RCT kiểm soát giả dược tập trung vào những người tham gia bị migraine từng đợt. Trong nghiên cứu đầu tiên (119), việc tiêm GONB hàng tuần cùng với phong bế thần kinh trên ổ mắt được thực hiện trong ba tuần và báo cáo rằng nhóm hoạt động có tần suất đau đầu thấp hơn vào tháng thứ hai. Nghiên cứu khác (122) phân ngẫu nhiên những người tham gia thành bốn nhóm: giả dược (nước muối), lidocain, triamcinolone và lidocain cộng với triamcinolone. So với ban đầu, các nhóm dùng GONB với lidocain và lidocain cộng với triamcinolone có tần suất đau đầu thấp hơn bốn tuần sau khi dùng một GONB duy nhất. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể giữa bốn nhóm. Đáng chú ý, hai nghiên cứu này cũng bị suy yếu do vấn đề áp dụng các tiêu chí chính không phù hợp nêu trên.

Hai RCT còn lại không xác định liệu những người tham gia được chẩn đoán mắc migraine từng đợt hay mãn tính. Một nghiên cứu (117) đã báo cáo kết quả âm tính, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng 50% giữa nhóm dùng thuốc (GONB đơn với 0,5% bupivacain + methylprednisolone) và nhóm dùng giả dược. Điều thú vị là, để đảm bảo đủ độ mù, các tác giả đã mô phỏng cảm giác tê tại chỗ tiêm bằng cách thêm 0,25 mL lidocain 1% vào 2,75 mL nước muối. Hiệu quả điều trị có thể có của lidocain, mặc dù với lượng nhỏ, có thể ảnh hưởng đến kết quả. Một RCT khác (121) đã khám phá triamcinolone ở GONB. Những người tham gia ngẫu nhiên nhận được một GONB với 2% lidocain hoặc 2% lidocain cộng với triamcinolone. Hiệu quả phòng ngừa của lidocain đơn thuần và lidocain cộng với triamcinolone là tương đương ở tuần thứ 2, 6 và 8, được biểu thị bằng mức giảm tần suất đau đầu tương tự.

Ba RCT (115.117.122) không chứng minh được lợi ích bổ sung của corticosteroid tiêm. Cần xem xét các tác dụng phụ tiềm ẩn của việc tiêm corticosteroid (ví dụ như teo mỡ dưới da, giảm sắc tố, rụng tóc), việc sử dụng corticosteroid cần được đánh giá cẩn thận. Bảng bổ sung trực tuyến 12 tóm tắt các tuyên bố liên quan đến việc phong bế dây thần kinh chẩm lớn hơn trong điều trị dự phòng migraine trong các hướng dẫn đã được xem xét và các tài liệu hướng dẫn đã được đánh giá.

Q13 Thuốc nào được khuyến cáo để dự phòng migraine ở trẻ em và thanh thiếu niên

Khuyến cáo

Tối ưu.

Trang nguồn 18

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị migraine cần dự phòng migraine bằng thuốc, thuốc chẹn beta hoặc flunarizine, với liều lượng phù hợp với trọng lượng cơ thể, có thể được sử dụng, mặc dù bằng chứng về hiệu quả rất hạn chế.

Thiết yếu.

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị migraine cần dự phòng migraine bằng thuốc, có thể sử dụng thuốc chẹn beta với liều lượng phù hợp với trọng lượng cơ thể, mặc dù bằng chứng về hiệu quả rất hạn chế. Trong trường hợp không hiệu quả, topiramate hoặc amitriptyline liều thấp có thể là lựa chọn thay thế.

Nhận xét: Nên tránh sử dụng Topiramate ở thanh thiếu niên nữ trong độ tuổi sinh đẻ để không sử dụng thuốc có hiệu quả cao

các phương pháp tránh thai.

Bối cảnh. migraine thường được báo cáo ở trẻ em và thanh thiếu niên, với tỷ lệ ước tính là

~8%, và tỷ lệ hiện mắc của nó còn tăng thêm trong suốt tuổi thiếu niên (123.124). Ở trẻ em trong độ tuổi đi học, migraine có liên quan đến tình trạng nghỉ học thường xuyên hơn và giảm hiệu suất học tập so với các bạn cùng lớp không bị migraine (125). điều trị dự phòng có thể là một lựa chọn khi nghỉ ngơi tại giường và dùng thuốc cắt cơn không đủ hiệu quả giảm đau hoặc khi các cơn đau xảy ra thường xuyên (71).

Bằng chứng. Phần lớn thiếu bằng chứng về dự phòng migraine

trong dân số nhi khoa. Nghiên cứu dự phòng migraine ở trẻ em và thanh thiếu niên (CHAMP), một RCT đa trung tâm do Viện Y tế Quốc gia tài trợ, là nghiên cứu lớn nhất để đánh giá hiệu quả của liệu pháp dược lý trong việc dự phòng migraine ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8-17 tuổi (126). Nghiên cứu này nhằm mục đích so sánh tác dụng phòng ngừa của topiramate, amitriptyline và giả dược ở trẻ em bị migraine từng đợt và mãn tính. Nghiên cứu đã bị dừng sớm vì vô ích sau khi phân tích tạm thời theo kế hoạch. Trong cả ba nhóm, 50 -60% người tham gia đạt được kết quả chính, được xác định là giảm $\geq 50\%$

số ngày đau đầu mỗi tháng trong 28 ngày cuối của đợt điều trị 24 tuần so với ban đầu. Nghiên cứu cũng báo cáo nhiều tác dụng phụ hơn ở nhóm dùng topiramate và amitriptyline so với nhóm dùng giả dược. Các tác giả kết luận rằng rủi ro: lợi ích của topiramate và amitriptyline là không thuận lợi. Tuy nhiên, nghiên cứu này cho thấy phản ứng với giả dược

đã cao hơn ở người lớn. Tác dụng của flunarizine ở trẻ em đã được ghi nhận trong một phân tích tổng hợp lớn và dường như có thể so sánh với tác dụng của propranolol (127). Thuốc chống động kinh. Dựa trên dữ liệu từ một nghiên cứu thí điểm (126), hai RCT nhỏ (128,129) và phân tích phân nhóm hậu kiểm (130), topiramate đã được cho là có hiệu quả hơn giả dược trong việc giảm tần suất các cơn đau đầu và migraine hàng tháng. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng đã phê duyệt topiramate để dự phòng migraine ở trẻ em từ 12 tuổi trở lên. Ngược lại, nghiên cứu CHAMP không hỗ trợ những kết quả này (126). Một phân tích tổng hợp về hiệu quả của topiramate cũng không tìm thấy sự khác biệt giữa topiramate và giả dược trong việc giảm $\geq 50\%$ tần suất đau đầu trong quá trình điều trị (131). Do đó, dữ liệu hiện có chưa có kết luận chắc chắn về việc liệu các đối tượng trẻ em bị migraine được điều trị bằng topiramate có dễ bị bệnh hơn hay không.

so với những người dùng giả dược để giảm $\geq 50\%$ số ngày đau đầu hoặc migraine hàng tháng (10). Tuy nhiên, các tác dụng phụ tiềm ẩn sau khi điều trị bằng topiramate, chẳng hạn như rối loạn nhận thức, dị cảm và mệt mỏi đã được biết đến rộng rãi (126). Vì vậy, chúng tôi khuyên các bác sĩ nên thảo luận về các bằng chứng hiện có và tác dụng phụ của topiramate trong việc dự phòng migraine ở trẻ em. Natri valproate chưa được chứng minh là tốt hơn giả dược và có liên quan đến các tác dụng phụ, cho thấy đây không phải là lựa chọn lý tưởng ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng. Một nghiên cứu tiến cứu, nhãn mở, đơn trung tâm đã chứng minh rằng amitriptyline có thể làm giảm tỷ lệ mắc và cường độ của các loại đau đầu khác nhau ở trẻ em (132). Trong số các chứng rối loạn đau đầu khác nhau, migraine được chẩn đoán phổ biến nhất. Nghiên cứu này không lấy tần suất đau đầu giảm $\geq 50\%$ làm kết quả chính. Do đó, chúng tôi không tin rằng có đủ dữ liệu để xác định xem liệu những trẻ em mắc migraine được điều trị bằng amitriptyline có dễ bị giảm $\geq 50\%$ số ngày đau đầu hoặc migraine hàng tháng hơn so với những trẻ dùng giả dược hay không (132).

Thuốc chẹn beta. Một phân tích tổng hợp mạng được xuất bản vào năm 2020 đã xem xét liệu các phương pháp điều trị dự phòng bằng thuốc có hiệu quả hơn giả dược trong migraine ở trẻ em hay không (133). Các tác giả cho thấy tác dụng rõ rệt của propranolol 60 - 120 mg mỗi ngày so với giả dược. Không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng phụ giữa propranolol và giả dược trong thời gian ngắn, trong khi trong phân tích dài hạn, propranolol không được chấp nhận nhiều hơn giả dược. Do đó, có thể những trẻ em bị migraine được điều trị bằng propranolol có xu hướng giảm $\geq 50\%$ số ngày đau đầu hoặc migraine hàng tháng (10) so với những trẻ dùng giả dược (10).

Tuy nhiên, chúng tôi khuyến cáo cân nhắc lợi ích của propranolol với tác hại tiềm tàng của nó. Bảng bổ sung trực tuyến 13 trình bày các tuyên bố về dự phòng migraine bằng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên trong các hướng dẫn đã được xem xét và các tài liệu hướng dẫn đã được đánh giá.

Q14 Có thể dùng thuốc dự phòng migraine nào trong thai kỳ và thời kỳ cho con bú

Khuyến cáo

Tối ưu.

Mang thai 18 Đau đầu 44(9)

Trang nguồn 19

Chúng tôi đề xuất các phương pháp điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế dây thần kinh ngoại biên (xem Q12) là lựa chọn đầu tiên ở phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú. Nếu phương pháp điều trị

không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyên dùng propranolol hoặc amitriptyline, sau khi cân bằng rủi ro và lợi ích phù hợp, đồng thời thông báo cho đối tượng về các tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan. Nên ngừng sử dụng propranolol vào phần cuối của tam cá nguyệt thứ ba để tránh nguy cơ tác dụng phụ đối với thai nhi và trẻ sơ sinh. Đối với những người bị migraine mạn tính, onabotulinumtoxinA có thể là một lựa chọn sau khi cân bằng giữa rủi ro và lợi ích do tác dụng toàn thân hạn chế.

Chúng tôi thực sự khuyến cáo tránh dùng valproate và topiramate trong thời kỳ mang thai do tác dụng gây quái thai của chúng. Tương tự, nên tránh sử dụng candesartan và lisinopril trong thời kỳ mang thai vì nguy cơ gây hại và dị tật cho thai nhi. Nuôi con bằng sữa mẹ Trong thời gian cho con bú, điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế thần kinh ngoại biên nên được coi là lựa chọn đầu tiên. Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyên dùng propranolol hoặc amitriptyline, sau khi thông báo cho đối tượng về các tác dụng phụ tiềm ẩn và các rủi ro liên quan, hoặc onabotulinumtoxinA cho những người mắc migraine mạn tính. Candesartan có thể được sử dụng thận trọng. Nên tránh dùng lisinopril.

Có thể thận trọng khi sử dụng kháng thể đơn dòng tác động lên CGRP sau ít nhất hai tuần sau khi sinh.

Thiết yếu.

Mang thai Chúng tôi đề xuất các phương pháp điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế dây thần kinh ngoại biên (xem Q12) là lựa chọn đầu tiên ở phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú. Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyến cáo sử dụng propranolol hoặc amitriptyline, sau khi cân bằng giữa rủi ro và lợi ích cũng như hình thành các tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan. Nên ngừng sử dụng propranolol vào phần cuối của tam cá nguyệt thứ ba để tránh nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ cho thai nhi và trẻ sơ sinh.

Chúng tôi thực sự khuyến cáo tránh dùng valproate và topiramate trong thời kỳ mang thai do tác dụng gây quái thai của chúng. Nuôi con bằng sữa mẹ Điều trị không dùng thuốc hoặc phong bế thần kinh ngoại biên nên được coi là lựa chọn đầu tiên. Nếu phương pháp điều trị không dùng thuốc không thể thực hiện được hoặc không hiệu quả, chúng tôi khuyên dùng propranolol hoặc amitriptyline sau khi thông báo cho đối tượng về các tác dụng phụ tiềm ẩn và rủi ro liên quan.

Bối cảnh. Có tới 90% phụ nữ bị migraine cải thiện trạng thái migraine khi mang thai.

giảm đáng kể tần suất và cường độ các cơn đau của chúng trong ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ (17.134 -136). Những phụ nữ bị migraine kèm tiền triệu có nguy cơ bị các cơn migraine thường xuyên hơn khi mang thai (137). Hầu hết các loại thuốc được khuyên dùng để dự phòng migraine là loại C, D hoặc thậm chí X của FDA dành cho phụ nữ mang thai vì không có thử nghiệm lâm sàng cụ thể nào đánh giá việc điều trị bằng thuốc đối với migraine trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

Bằng chứng. Dựa trên dữ liệu hiện có, mặc dù bằng chứng cho

Điều trị không dùng thuốc trong thai kỳ còn thưa thớt, đây phải là bước đầu tiên xem xét nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi khi điều trị bằng thuốc. Vì lý do này, mặc dù những khuyến cáo này tập trung cụ thể vào điều trị bằng thuốc, chúng tôi đã đưa thông tin về các liệu pháp 'không dùng thuốc' vào bên dưới. Các liệu pháp không dùng thuốc. Nhận thức và tránh các yếu tố kích hoạt được coi là hữu ích, mặc dù không có bằng chứng rõ ràng về điều trị migraine (138). Thở chất đã được chứng minh là có tác dụng giảm căng thẳng và mang lại sự cân bằng lành mạnh giữa căng thẳng và thư giãn (139-142).

Các biện pháp can thiệp hành vi như rèn luyện thư giãn, đáp ứng sinh học nhiệt, đáp ứng sinh học điện cơ, liệu pháp hành vi nhận thức, liệu pháp dựa trên chánh niệm và liệu pháp chấp nhận và cam kết có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với liệu pháp dùng thuốc để cải thiện các triệu chứng migraine (143 - 147). Điều chế thần kinh không xâm lấn bao gồm kích thích dây thần kinh điện trên ổ mắt, kích thích dây thần kinh phế vị và kích thích từ xuyên sọ có hiệu quả trong việc dự phòng migraine (148 -153). Sự an toàn của việc sử dụng chúng trong thời kỳ mang thai vẫn chưa được thiết lập, nhưng các nghiên cứu trên

động vật và các nghiên cứu nhân mô có giới hạn đã cho thấy không có tác dụng phụ nào có thể xảy ra đối với sự phát triển của thai nhi (154).

Riboflavin là một loại vitamin được khuyến dùng để dự phòng migraine ở những người không thích dùng thuốc truyền thống (155). Một số loại vitamin, khoáng chất và chế phẩm thảo dược đã được đề xuất làm điều trị dự phòng ở phụ nữ mang thai và cho con bú, nhưng chúng thiếu bằng chứng ủng hộ khuyến cáo của mình (145). Liệu pháp dược lý. Mặc dù thuốc chẹn beta được coi là tương đối an toàn trong thai kỳ, nhưng chúng có thể liên quan đến việc hạn chế sự phát triển của thai nhi trong tử cung, do đó cần thận trọng (156 -158). Sử dụng thuốc chẹn beta trong ba tháng cuối thai kỳ có thể gây ra các tác dụng dược lý ở trẻ sơ sinh như nhịp tim chậm, hạ huyết áp và

Trang nguồn 20

hạ đường huyết, do đó nên giảm dần hoặc ngừng dùng thuốc từ hai đến ba ngày trước khi sinh (159,160) để giảm nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ cho thai nhi/trẻ sơ sinh và khả năng giảm các cơn co tử cung (161). Thuốc chống trầm cảm ba vòng được coi là lựa chọn thứ hai an toàn nhất khi thuốc chẹn beta bị chống chỉ định hoặc không hiệu quả. Amitriptylin được ưu tiên hơn. Một số nghiên cứu cho thấy tác dụng gây quái thai có thể xảy ra của thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ, các bất thường về tim mạch hoặc chi), nhưng mối quan hệ nhân quả rõ ràng không thể được chứng minh (135,160,162).

CGRP mAbs không được khuyến khích sử dụng trong thai kỳ do thiếu nghiên cứu (19). Các thuốc dự phòng khác bị chống chỉ định bao gồm flunarizine, topiramate, natri valproate và zonisamide (141,160,163,164). Trong thời kỳ cho con bú, valproate và topiramate lần lượt được phân loại theo Loại rủi ro khi cho con bú Hale L2 (an toàn hơn) và L3 (an toàn vừa phải) (165,166). Theo cơ sở dữ liệu về Thuốc và Cho con bú (167), propranolol và onabotulinumtoxinA đạt mức thấp trong sữa và được coi là an toàn. Amitriptyline đôi khi có thể gây an thần ở trẻ sơ sinh. Nồng độ candesartan thấp trong sữa, nhưng nên thận trọng. Không có bằng chứng về lisinopril, do đó nên dùng thuốc thay thế.

Không có thông tin về việc sử dụng CGRP mAbs trong thời gian cho con bú. Vì bốn kháng thể đơn dòng là những phân tử protein lớn có trọng lượng phân tử khoảng 143.000 Dalton nên lượng trong sữa có thể rất thấp và có thể bị phá hủy một phần trong đường ruột của trẻ sơ sinh, với khả năng hấp thụ thấp hoặc tối thiểu của trẻ. Chờ ít nhất hai tuần sau khi sinh để tiếp tục điều trị có thể giảm thiểu việc chuyển sang trẻ sơ sinh. Cho đến nay không có thông tin nào về việc sử dụng thuốc Gepant trên lâm sàng trong thời gian cho con bú.

Phong bế thần kinh ngoại biên được coi là an toàn trong thai kỳ và cho con bú vì tác dụng toàn thân thấp hơn so với sử dụng thuốc uống. Chất được ưu tiên tiên là lidocain. Bupivacain hoặc betamethasone có thể được sử dụng thay thế. Bupivacain có thể liên quan đến độc tính trên tim thai nhi (168). Bảng bổ sung trực tuyến 14 báo cáo các tuyên bố liên quan đến điều trị dự phòng migraine ở phụ nữ mang thai và cho con bú trong các hướng dẫn đã được xem xét và các tài liệu hướng dẫn đã được đánh giá.

Q15 Có thể dùng thuốc dự phòng migraine nào ở người trên 65 tuổi

Khuyến cáo

Tối ưu.

Chúng tôi khuyến cáo chọn loại thuốc để dự phòng migraine ở những người bị migraine trên 65 tuổi sau khi xem xét các bệnh đi kèm có thể xảy ra và nhu cầu điều chỉnh liều cho tất cả các phương pháp điều trị. Chúng tôi đề nghị theo dõi lâm sàng cẩn thận để phát hiện sớm các tác dụng phụ cũng như nhu cầu điều chỉnh quá trình điều trị. Một số loại thuốc nhắm vào con đường CGRP đã được thử nghiệm trên các nhóm dân số đến 80 tuổi mà không gặp vấn đề gì về an toàn và do đó có thể là một lựa chọn. Đối với những người bị migraine mạn tính, onabotulinumtoxinA có thể là một lựa chọn do tác dụng toàn thân bị hạn chế, nếu có.

Thiết yếu.

Chúng tôi khuyến cáo chọn loại thuốc để dự phòng migraine ở những người bị migraine trên 65 tuổi sau khi xem xét các bệnh đi kèm có thể xảy ra và nhu cầu điều chỉnh liều cho tất cả các phương pháp điều trị. Chúng tôi đề nghị theo dõi lâm sàng cẩn thận để phát hiện sớm các tác dụng phụ cũng như nhu cầu điều chỉnh quá trình điều trị.

Bối cảnh. Sự tăng trưởng nhanh chóng của dân số già mang lại

vấn đề lựa chọn thuốc phù hợp cho nhóm đối tượng này. Người lớn tuổi, từ 65 tuổi trở lên, mặc dù tỷ lệ đau đầu giảm theo tuổi tác (169), vẫn có thể cần dự phòng migraine. Việc lựa chọn loại thuốc dự phòng migraine thích hợp cho người cao tuổi rất phức tạp. Những người này có nhiều khả năng gặp phải các hội chứng đau khác nói chung, cũng như việc sử dụng nhiều loại thuốc, nhiều tình trạng bệnh lý đi kèm và không dung nạp thuốc giảm đau (170,171). Người cao tuổi cũng thường ít được đại diện trong các thử nghiệm lâm sàng, dẫn đến thiếu bằng chứng đáng kể về việc sử dụng ma túy (171). Những yếu tố này giải thích cho quá trình kê đơn phức tạp để điều trị dự phòng migraine ở nhóm đối tượng này.

Bằng chứng. Không có hướng dẫn hoặc phân tích tổng hợp nào được xuất bản cung cấp dữ liệu hoặc đề xuất chất lượng cao

về dự phòng migraine ở người lớn tuổi. Chỉ có Hướng dẫn của Đan Mạch (15) đề cập đến 'Bệnh nhân cao tuổi chỉ nên dùng một nửa liều flunarizine'. Các thử nghiệm thường loại trừ những người trên 65 tuổi, mặc dù gần đây một số thử nghiệm đã bắt đầu mở rộng đánh giá cho những người đến 80 tuổi. Vì những lý do này, thông tin có sẵn được dựa trên các hướng dẫn hiện có. Nhìn chung, các lựa chọn điều trị tiêu chuẩn có thể được xem xét cho người lớn tuổi. Điều quan trọng là phải thận trọng khi sử dụng những loại thuốc này vì người cao tuổi có nguy cơ mắc các tác dụng phụ cao hơn (24,172). Khi lựa chọn thuốc phòng bệnh Đau đầu 20 Đau đầu 44(9)

Trang nguồn 21

đối với migraine, các bác sĩ lâm sàng nên tính đến bất kỳ bệnh lý đi kèm nào (ví dụ: bệnh tim mạch, hen suyễn, đái tháo đường) (173). Nên tránh dùng các thuốc chống chỉ định với bất kỳ tình trạng bệnh đi kèm nào (ví dụ: thuốc đối kháng thụ thể β -adrenoceptor ở bệnh nhân hen suyễn) và các thuốc có thể làm trầm trọng thêm migraine (ví dụ: nifedipine ở những người bị tăng huyết áp) bất cứ khi nào có thể. Cũng cần đặc biệt chú ý đến tương tác thuốc-thuốc hoặc thuốc-thực phẩm (174). Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng ở người lớn tuổi có thể liên quan đến nồng độ và chất chuyển hóa trong huyết tương cao hơn so với người trẻ tuổi, dẫn đến tăng tỷ lệ tác dụng phụ (175). Amitriptyline có thể gây ra các bất thường về dẫn truyền tim, hạ huyết áp thể đứng, co giật, suy giảm nhận thức và lú lẫn, do đó hạn chế chỉ định dùng thuốc này ở người lớn tuổi (176).

Hơn nữa, thuốc chống trầm cảm ba vòng có hiệu quả, đặc biệt ở những người mắc chứng mất ngủ kèm theo, rối loạn tâm trạng và lo âu nhưng chống chỉ định ở những người mắc bệnh tăng nhãn áp hoặc phì đại tuyến tiền liệt. Ngoài ra, nên tránh dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng ở những người bị nhồi máu cơ tim gần đây hoặc có khoảng QTc kéo dài, vì đã có báo cáo về việc kéo dài trung bình 10-20 mili giây ở những người cao tuổi được điều trị (171). Cuối cùng, chúng chống chỉ định ở những đối tượng bị suy tim hoặc dùng đồng thời với thuốc ức chế monoaminoxidase. Chúng tôi đề nghị dùng liều nhỏ từ 10 đến 30 mg với việc chuẩn độ chậm (177).

Trong số các thuốc chống trầm cảm, ngoại trừ venlafaxine, việc sử dụng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu norepinephrine chọn lọc (SNRI) để điều trị dự phòng migraine không có bằng chứng hỗ trợ (178). Ở những người lớn tuổi, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng có mối liên quan chặt chẽ giữa việc phát triển tình trạng hạ natri máu sau khi điều trị bằng SSRI và venlafaxine. Do đó, nên theo dõi nồng độ natri (179). Nhìn chung, venlafaxine có bằng chứng vừa phải về dự phòng migraine với ít tác dụng phụ hơn amitriptyline, khiến nó trở thành một lựa chọn thích hợp để cân nhắc ở người lớn tuổi (180), với liều khuyến cáo là 75 -150 mg/ngày (181).

Việc sử dụng thuốc chẹn beta, loại thuốc hàng đầu để dự phòng migraine, cần phải được hạn chế ở người cao tuổi vì những thuốc này có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim sung huyết, thúc đẩy rối loạn dẫn truyền hoặc làm trầm trọng thêm bệnh hen suyễn, tiểu đường, bệnh tăng nhãn áp hoặc các triệu chứng trầm cảm (177). Thuốc chẹn beta có thể là thuốc được lựa chọn để dự phòng migraine ở người cao tuổi nếu họ bị tăng huyết áp hoặc bệnh động mạch vành đồng thời (174,181). Lisinopril và candesartan là những thuốc được khuyến cáo ở mức độ thấp để dự phòng migraine nhưng chưa được chứng minh là làm tăng tác dụng phụ ở đối tượng trên 65 tuổi (182).

Các tác dụng phụ bất lợi thường bị hạn chế trong việc sử dụng thuốc chống động kinh ở người cao tuổi (171). Trong số các thuốc chống động kinh, topiramate có bằng chứng mạnh mẽ về tác dụng dự phòng migraine và có thể sử dụng ở người cao tuổi. Tuy nhiên, nó chống chỉ định ở những người mắc bệnh sỏi thận và bệnh tăng nhãn áp (174,181). Việc sử dụng topiramate cũng có liên quan đến dị cảm, rối loạn vị giác, giảm hiệu suất nhận thức - đặc biệt là gây khó khăn trong việc tìm từ - và giảm cân (183). Valproate chống chỉ định ở những người mắc bệnh gan và giảm tiểu cầu. Hơn nữa, nên thận trọng khi sử dụng ở người lớn tuổi vì thuốc này có thể gây rối loạn chức năng gan, tăng amoniac máu, giảm mật độ tủy xương, mê sảng, run và mất điều hòa (177,184).

Việc sử dụng thuốc chẹn kênh canxi ở người cao tuổi chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận các nguy cơ liên quan (174). Nên tránh dùng flunarizine ở những người bị hạ huyết áp, suy tim, block nhĩ thất, bệnh Parkinson, nguy cơ gia đình mắc bệnh Parkinson hoặc trầm cảm (185). Vì những lý do này, hướng dẫn của Đan Mạch gợi ý rằng người lớn tuổi chỉ nên dùng một nửa liều flunarizine (15). OnabotulinumtoxinA là một lựa chọn tương đối an toàn và hữu ích ở những người mắc migraine mạn tính kháng thuốc vì nó có ít tác dụng phụ và đã được sử dụng chủ yếu trong các tình trạng thần kinh khác như co cứng ở người lớn tuổi (177,186,187).

Các tác nhân nhắm mục tiêu CGRP có thể được sử dụng ở người lớn tuổi, nhưng việc sử dụng chúng chưa được các hướng dẫn khuyến cáo (170,172). Mặc dù hầu hết dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến CGRP mAbs đều được lấy từ những người mắc migraine dưới 65 tuổi, nhưng dữ liệu mới nổi hỗ trợ khả năng sử dụng chúng một cách an toàn ở người cao tuổi. Dữ liệu mới nhất từ các thử nghiệm lâm sàng hiện có bao gồm người lớn ở độ tuổi 70/75, cho thấy hồ sơ chuyên môn về an toàn có thể chấp nhận được. Đây là trường hợp của fremanezumab (188) được đánh giá ở những người đến 70 tuổi và eptinezumab được đánh giá ở những người đến 75 tuổi (33,189). Tuổi của một người không ảnh hưởng đến hiệu quả của galcanezumab trong việc ngăn ngừa các cơn migraine và không có ý nghĩa lâm sàng nào về ảnh hưởng của tuổi tác đến dược động học của nó (190). Galcanezumab đã được thử nghiệm cho đến 75 tuổi và dữ liệu tổng hợp từ các thử nghiệm hiện có cho thấy rằng không cần phải điều chỉnh liều cho

người lớn tuổi (191). Erenumab chưa được thử nghiệm ở những người mắc migraine trên 65 tuổi, nhưng nó có đặc tính an toàn tương tự như giả dược ở các nhóm tuổi trẻ hơn ở những người mắc migraine từng đợt hoặc mãn tính và nó được dung nạp tốt ở những người tham gia lớn tuổi mắc nhiều bệnh đi kèm, dùng nhiều loại thuốc và những thay đổi sinh lý liên quan đến tuổi tác (192). Mặc dù các nghiên cứu này cung cấp bằng chứng sơ bộ rằng việc sử dụng CGRP mAbs là an toàn ở những người trên 65 tuổi, nhưng vẫn cần nhiều nghiên cứu hơn ở những nhóm người lớn tuổi lớn hơn. Dữ liệu mới nổi ủng hộ khả năng sử dụng thuốc gepants ở người lớn tuổi, nhưng hầu hết các thử nghiệm lâm sàng chỉ bao gồm một số ít người tham gia trên 65 tuổi (193), mặc dù các thử nghiệm gần đây về thuốc atogepant bao gồm những người tham gia đến 80 tuổi (103,194,195). Rimegepant tỏ ra hiệu quả trong các thử nghiệm cũng có sự tham gia của người lớn tuổi (196,197) và nó

Trang nguồn 22

đã được báo cáo là an toàn và dung nạp tốt ở người lớn trên 65 tuổi, sau khi uống một liều duy nhất 75 mg (198). Nhìn chung, mặc dù thiếu các thử nghiệm cụ thể dành cho người cao tuổi, nhưng thuốc gepants có khả năng được người lớn tuổi dung nạp tốt, mặc dù quá trình chuyển hóa ở gan của họ cần được đánh giá cẩn thận trong quá trình dùng nhiều loại thuốc (170). Một nhóm chuyên gia gần đây đã đề

xuất sử dụng candesartan hoặc thuốc chẹn beta không có hoạt tính chủ vận từng phần (ví dụ bisoprolol, propranolol, metoprolol, nadolol hoặc atenolol) làm phương pháp điều trị đầu tiên để dự phòng migraine, trong khi thuốc chống trầm cảm (ví dụ amitriptyline và venlafaxine) và thuốc chống co giật (ví dụ natri valproate và topiramate)

được đề xuất là thuốc dự phòng hàng thứ hai, cần đặc biệt thận trọng ở người lớn tuổi (199). Dòng thứ ba được đại diện bởi onabotulinumtoxinA, chất đối kháng thụ thể CGRP mAbs và CGRP.

Q16 Cách tiếp cận được khuyến cáo cho người mắc migraine và lạm dụng thuốc là gì

Khuyến cáo

Tối ưu.

Ở những người bị migraine và lạm dụng thuốc, nên áp dụng các phương pháp sau: - giảm lượng thuốc bị lạm dụng đồng thời với việc bắt đầu điều trị dự phòng; - giảm lượng thuốc bị lạm dụng sau đó bắt đầu điều trị dự phòng; - ngừng sử dụng thuốc quá liều và bắt đầu điều trị dự phòng. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phòng ngừa phải dựa trên bằng chứng về hiệu quả điều trị, tiền sử cá nhân và bệnh đi kèm. Các kháng thể đơn dòng tác động lên con đường CGRP, topiramate và onabotulinumtoxinA đã được chứng minh là có hiệu quả bất kể có lạm dụng thuốc hay không, do đó việc ngừng hoặc giảm lượng thuốc bị lạm dụng ngay lập tức có thể không cần thiết ở những đối tượng đang bắt đầu điều trị như vậy.

Những người lạm dụng thuốc opioid hoặc thuốc có chứa barbiturat có thể phải nhập viện để quản lý việc ngừng thuốc một cách an toàn và thành công.

Thiết yếu.

Ở những người bị migraine và lạm dụng thuốc, nên áp dụng các phương pháp sau: - giảm lượng thuốc bị lạm dụng đồng thời với việc bắt đầu điều trị dự phòng; - giảm lượng thuốc bị lạm dụng sau đó bắt đầu điều trị dự phòng; - ngừng đột ngột các loại thuốc đã sử dụng quá mức và bắt đầu điều trị dự phòng. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phòng ngừa phải dựa trên bằng chứng về hiệu quả điều trị, tiền sử cá nhân và bệnh đi kèm. Topiramate đã được chứng minh là có hiệu quả bất chấp việc lạm dụng thuốc, do đó việc ngừng hoặc giảm lượng thuốc bị lạm dụng ngay lập tức có thể không cần thiết ở những đối tượng đang bắt đầu điều trị như vậy.

Những người lạm dụng opioid hoặc thuốc có chứa barbiturate có thể cần được theo dõi cẩn thận để quản lý việc ngừng thuốc một cách an toàn và thành công.

Bối cảnh. Đau đầu do lạm dụng thuốc (MOH) được xác định

là cơn đau đầu xảy ra từ 15 ngày/tháng trở lên ở người có rối loạn đau đầu nguyên phát từ trước, bệnh này phát triển do lạm dụng thường xuyên thuốc đau đầu cấp tính hoặc có triệu chứng. Lạm dụng thuốc được định nghĩa là sử dụng thường xuyên trong hơn ba tháng: > 15 ngày/tháng dùng acetaminophen hoặc NSAID; > 10 ngày/tháng dùng triptans, ergotamine, opioid hoặc thuốc giảm đau kết hợp (200). MOH đại diện cho một vấn đề quan trọng trong quản lý đau đầu vì nó liên quan đến tình trạng khuyết tật đáng kể và giảm chất lượng cuộc sống và thường không được công nhận trong thực hành lâm sàng. Nó xuất hiện ở hơn một nửa số người bị đau đầu >15 ngày/tháng và ước tính ảnh hưởng đến khoảng 59 triệu người trên toàn thế giới (201.202).

Bằng chứng. MOH thường thấy nhất ở những người có

chẩn đoán trước đó về migraine hoặc đau đầu do căng thẳng (203) và là kết quả của sự tương tác giữa thuốc đau đầu cấp tính được sử dụng thường xuyên và tính nhạy cảm của từng cá nhân. Một số yếu tố nguy cơ nhất định có liên quan đến việc phát triển MOH, chẳng hạn như giới tính nữ, tình trạng kinh tế xã

hội thấp, sự hiện diện của tình trạng đau đớn đồng thời và các bệnh lý tâm thần đi kèm (204). Đối với việc quản lý của Bộ Y tế, cách tiếp cận lấy bệnh nhân làm trung tâm và giáo dục về tình trạng này là rất quan trọng (205). Trên thực tế, bằng chứng từ RCT đã chỉ ra rằng chỉ riêng lời khuyên cũng có thể xác định kết quả điều trị tương tự như can thiệp bằng thuốc ở những người mắc MOH không biến chứng (206).

Nhìn chung, phần lớn những người mắc MOH cải thiện khả năng cai thuốc bị lạm dụng và ngược lại, MOH ít có khả năng khởi bệnh trừ khi dùng thuốc bị lạm dụng (207). Bản thân việc cai thuốc đã cho thấy hiệu quả hơn khi thuốc được loại bỏ hoàn toàn thay vì hạn chế (208), đặc biệt khi kết hợp với việc bắt đầu sớm 22 Đầu đầu 44(9)

Trang nguồn 23

thuốc dự phòng (209). Để phòng ngừa, các loại thuốc cụ thể đã cho thấy hiệu quả trong MOH bao gồm topiramate (37), axit valproic (210) và onabotulinumtoxinA (211). Về vấn đề thứ hai, một nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự cải thiện có liên quan đến việc cai thuốc bị lạm dụng hơn là do sử dụng thuốc (212). Mặc dù việc cai nghiện ma túy chắc chắn có thể có hiệu quả nhưng thời điểm và thậm chí là sự cần thiết tuyệt đối của việc này vẫn còn đang được tranh luận. Một nghiên cứu đã sử dụng 'cách tiếp cận thực tế' đối với MOH và chỉ ra rằng, miễn là bắt đầu dùng thuốc dự phòng thích hợp, việc chuyển đổi hoặc hạn chế dùng thuốc điều trị triệu chứng cũng hiệu quả như không chuyển đổi gì cả (213). Các phân tích phân nhóm gần đây của các nghiên cứu điều tra CGRP mAbs đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn ở MOH ngay cả khi không ngừng thuốc nghiêm ngặt (214-216), cho thấy rằng các phương pháp điều trị mới có thể thay đổi cách tiếp cận tình trạng bệnh trong tương lai. Những nghiên cứu này đã làm

tuy nhiên, không bao gồm những người lạm dụng opioid. Nhìn chung, dữ liệu cho thấy rằng ngay cả việc sử dụng thuốc giảm đau cấp tính hai đến ba ngày một tuần cũng có thể có tác động đến hiệu quả của điều trị dự phòng đồng thời (217). Bảng bổ sung trực tuyến 15 trình bày các tuyên bố về cách tiếp cận vấn đề lạm dụng thuốc trong các hướng dẫn được xem xét và các tài liệu hướng dẫn được đánh giá. Tuyên bố về xung đột lợi ích (Các) tác giả đã tuyên bố các xung đột lợi ích tiềm ẩn sau đây liên quan đến nghiên cứu, quyền tác giả và/hoặc xuất bản bài báo này: Francesca Puledra tuyên bố phí diễn giả và tư vấn từ Abbvie và Teva. Simona Sacco tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng, phí tư vấn hoặc thù lao từ Novartis, Uriach, Allergan-AbbVie, Teva, Lilly, Lundbeck, P fizer, NovoNordisk, Abbott, AstraZeneca, Pfizer. Hans-Christoph Diener nhận được thù lao vì tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng, đóng góp cho hoạt động tư vấn

bảng hoặc bài thuyết trình từ: AbbVie, Lilly, Lundbeck, Novartis, P fizer, Teva và WebMD. Hội đồng Nghiên cứu Đức (DFG) hỗ trợ nghiên cứu về chứng đau đầu của HCD. HCD phục vụ trong ban biên tập của Cephalalgia, Lancet Neurology và Drugs. Messoud Ashina là nhà tư vấn, diễn giả hoặc cố vấn khoa học cho AbbVie, Amgen, Astra Zeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Novartis, P fizer và Teva; điều tra viên chính cho các thử nghiệm AbbVie và P fizer đang diễn ra; và là cựu chủ tịch của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế. MA được hỗ trợ thông qua Quỹ Giáo sư Grant của Lundbeck (R310-2018-3711) và nhận được tài trợ nghiên cứu của tổ chức từ Lundbeck và Novartis. MA là phó tổng biên tập của Tạp chí Đau đầu và phó biên tập của Brain. Sait Ashina đã nhận được thù lao tư vấn từ Allergan/ AbbVie, Eli Lilly, Impel NeuroPharma, Linpharma, Lundbeck, Pfizer, Satsuma, Teva, Theranica. SA là biên tập viên cộng tác cho

Tạp chí Thần kinh học, BMC Neurology, và Frontiers in Neurology, đồng thời phục vụ trong ban biên tập của Tạp chí Đau đầu. SA đóng vai trò là Ủy viên trong Hội đồng của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế và là thành viên của Ủy ban Giáo dục của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế. Eric Liebler tuyên bố phí tư vấn từ ElectroCore, Inc. Andrea Cipriani được hỗ trợ bởi Cơ sở nghiên cứu lâm sàng sức khỏe nhận thức Oxford của Viện nghiên cứu sức khỏe quốc gia (NIHR), bởi Giáo sư nghiên cứu NIHR (cấp RP-2017-08-ST2-006), bởi Hợp tác nghiên cứu ứng dụng NIHR Oxford và Thung lũng Thames và bởi Trung tâm nghiên cứu y sinh y tế NIHR Oxford (cấp NIHR203316). Quan điểm được trình bày là của các tác giả và không nhất thiết là quan điểm của Cơ quan Y tế Quốc gia Vương quốc Anh, NIHR hoặc Bộ Y tế Vương quốc

Anh. Min Kyung Chu là người điều tra địa điểm cho một thử nghiệm đa trung tâm được tài trợ bởi Biohaven Pharmaceuticals,

Allergan Hàn Quốc và Công ty Dược phẩm Ildong. Anh ấy đã nhận được giải thưởng bài giảng từ Eli Lilly and Company, Handok-Teva và Công ty Dược phẩm Ildong trong 24 tháng qua. Ông đã nhận được tài trợ từ Đại học Y Yonsei (6-2021-0229), Viện Phát triển Công nghiệp Y tế Hàn Quốc (KHIDI) (Số tài trợ: HV22C0106) và tài trợ của Quỹ Nghiên cứu Quốc gia Hàn Quốc (NRF). Alexandra Cocores tuyên bố tài trợ/hợp đồng từ AbbVie, Eli Lilly, Rehaler. Esme Ekizoglu tuyên bố danh dự từ Allergan-AbbVie. David Garcia-Azorin tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ Carlos III Research và Castilla và Leon Regional Health, phí tư vấn từ Eli-Lilly, WHO, Lundbeck hoặc thù lao từ AbbVie, Teva, Novartis, P fizer. Carl Göbel tuyên bố mức thù lao từ Fielmann AG và Hiệp hội Nghiên cứu về Nỗi đau Đức. Maria Teresa Goicochea, phí cá nhân với tư cách là diễn giả hoặc ban cố vấn và/hoặc hỗ trợ phí tài chính từ P fizer, AbbVie và

Teva. Amr Hassan tuyên bố phí tư vấn hoặc thù lao từ Novartis, Sano fi Genzym, Biologix, Merck, Hikma Pharma, Janssen, Inspire Pharma, Future Pharma, Elixir pharma, Allergan, Merck, Biologix, Roche, Bayer, Chemipharm, Al Andalus và Clavita Pharm. Koichi Hirata khai báo phí tư vấn từ Otsuka Pharma và thù lao từ Amgen Astellas BioPharma KK, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly Japan KK, MSD, Otsuka Pharma, P fizer Japan và Sawai Pharma. Jan Hoffmann tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ Bristol Myers Squibb, Hiệp hội Đau đầu Quốc tế (IHS), Viện Nghiên cứu Chăm sóc và Sức khỏe Quốc gia (NIHR), Hội đồng Nghiên cứu Y khoa (MRC) và Migraine Trust, phí tư vấn hoặc thù lao từ AbbVie, Cannovex, Eli Lilly, Novartis, Teva, Allergan, Chordate Medical AB, Lundbeck, Sano fi, MD Horizonte, P fizer, Sage, NEJM Journal Watch Neurology, Oxford University Press, Nhà xuất bản Quintessence, Springer Healthcare. Anh ấy nắm giữ

lựa chọn cổ phiếu từ Chordate Medical AB. Bronwyn Jenkins tuyên bố khoản thù lao từ Allergan/AbbVie, Eli-Lilly, Novartis, Pfizer, Teva, Viatrix. Katharina Kamm tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ Hiệp hội Đau đầu và migraine Đức, Novartis, phí tư vấn từ Hormosan, và thù lao từ Lundbeck, TEVA, derCampus, Novartis. Mi Ji Lee tuyên bố phí tư vấn hoặc thù lao từ Eli-Lilly, Lundbeck, P fizer, NuEyne Co, Teva AbbVie, SK Chemical, CKD Pharma và YuYu. Marco Lisicki tuyên bố danh dự từ Teva, AbbVie, Novartis, P fizer và Allergan. Daniele Martinelli tuyên bố danh dự từ AbbVie và Lundbeck. Teshamae S. Monteith đã tiết lộ những thông tin sau trong ba năm qua: điều tra viên chính của địa điểm thử nghiệm lâm sàng cho các nghiên cứu do Abbvie, Eli Lilly, Ipsen và Rehaler tài trợ, tham gia vào ban cố vấn/tư vấn cho AbbVie, Teva, Linpharma, e-Neura, Novartis, Merz và P fizer, Trợ cấp giáo dục từ Amgen và AbbVie, phí cá nhân từ

Medscape, Hiệp hội Y khoa Massachusetts, Hiệp hội Đau đầu Hoa Kỳ, Học viện Thần kinh học Hoa Kỳ, Neurodiem,

Trang nguồn 24

Academic CME, AbbVie, Novartis, đồng tác giả không trả lương cho nghiên cứu được tài trợ bởi AbbVie, P fizer/Biohaven và Theranica. Cô là cộng tác viên biên tập của Cephalgia và Continuum Audio, đồng thời là thành viên ban biên tập của Neurology, American Migraine Foundation và Brain and Life Magazine. Tiến sĩ Monteith đã phục vụ không công trong ban giám đốc của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế (2021-2023) và hiện là thành viên ban điều hành của Hiệp hội Thần kinh học Florida. Raffaele Ornello tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ Novartis, phí tư vấn/danh dự từ Eli Lilly, AbbVie, Pfizer và Teva. Aynur Özge tuyên bố phí tư vấn hoặc thù lao từ AbbVie Lilly, Teva, Abdi Ibrahim, Ilko và Drogosan. Mario Peres nhận thù lao cho các bài giảng, thuyết trình, văn phòng diễn giả, viết bản thảo và các sự kiện giáo dục từ P fizer, Teva, AbbVie-Allergan, Lundbeck. Chấp nhận hỗ trợ du lịch từ Teva. Tham gia vào ban cố vấn, AbbVie-Allergan, Eli

Lilly, Pfizer, Kenvue, Eurofarma, Sano fi-Aventis. MP là chủ tịch của ABRACES. Patricia Pozo-Rosich tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ ERANet Neuron, Instituto Salud Carlos III, Novartis, Teva và AbbVie cũng như phí tư vấn hoặc thù lao từ AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Lundbeck Medscape, Novartis, P fizer, Teva. Todd J. Schwedt tuyên bố tài trợ/hợp đồng với Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, Amgen, Quỹ

Henry Jackson, Quỹ Đầu đầu Quốc gia, Viện Y tế Quốc gia, Viện Nghiên cứu Kết quả Lây Bệnh nhân làm Trung tâm, P fizer, Spark Neuro, Bộ Quốc phòng Hoa Kỳ, Quỹ migraine Hoa Kỳ và Phòng khám Mayo. Phí tư vấn từ AbbVie, Allergan, Amgen, Axsome, Biodelivery Science, Biohaven, Click Therapeutics, Collegium, Eli Lilly, Equinox, Ipsen, Unpharma, Lundbeck, Novartis, Satsuma, Scilex, TheraNica và Tonix. Anh ta tuyên bố tiền bản quyền từ UpToDate và quyền chọn cổ phiếu từ Aural. Marcio Nattan P. Souza kê khai phí tư vấn hoặc

danh dự từ Teva, Libbs, P fizer, Sandoz, Lundbeck, Allergan/AbbVie, Lilly. Tsubasa Takizawa tuyên bố các khoản tài trợ/quỹ nghiên cứu từ Eli Lilly, P fizer và Tsumura và phí tư vấn/tư vấn và/hoặc thù lao từ Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Otsuka, Amgen, Teijin, P fizer, Kyowa Kiri, Eisai, Kowa, UCB Japan, Takeda và Santen Pharma. Gisela M. Terwindt tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ Cộng đồng Châu Âu, Quỹ Tim mạch Hà Lan, IRRF, Dioraphte và Hội đồng Não Hà Lan với phí tư vấn hoặc thù lao từ Novartis, Lilly, Teva, AbbVie/ Allergan, Lundbeck, P fizer, Spring Media, Ash field MedComms, Remedica Cygnea. Nicolas Vandebussche tuyên bố phí tư vấn hoặc Honoraria P fizer, AbbVie, Novartis, Teva, Babinski VZW, ACREHAB UGent. Shuu-Jiun Wang tuyên bố thù lao từ AbbVie, P fizer và Biogen. Cristina Tassorelli tuyên bố các khoản tài trợ/hợp đồng từ AbbVie với phí tư vấn hoặc thù lao từ AbbVie, Eli Lilly, Dompé, Ipsen, Lundbeck,

Pfizer, Medscape, Teva. Tất cả các tác giả còn lại báo cáo không tiết lộ hoặc xung đột lợi ích

Tài trợ

Các tác giả không nhận được hỗ trợ tài chính cho việc nghiên cứu, quyền tác giả và/hoặc xuất bản bài viết này.

ID ORCID

Francesca Puledra <https://orcid.org/0000-0002-1933-4049> Hans-Christoph Diener <https://orcid.org/0000-0002-6556-8612> Haidar M Al-Khazali <https://orcid.org/0000-0001-7015-3369> Sait Ashina <https://orcid.org/0000-0003-3973-6640> Rami Burstein <https://orcid.org/0000-0003-3763-8916> Min Kyung Chu <https://orcid.org/0000-0001-6221-1346> David Garcia-Azorin <https://orcid.org/0000-0002-3132-1064> Jan Hoffmann <https://orcid.org/0000-0002-2103-9081> Katharina Kamm <https://orcid.org/0000-0002-1891-1799> Mi Ji Lee <https://orcid.org/0000-0003-1364-1969> Yu-Hsiang Ling <https://orcid.org/0000-0003-2360-0693> Marco Lisicki <https://orcid.org/0000-0001-9765-6759> Daniele Martinelli <https://orcid.org/0000-0001-6355-7947> Teshamae S Monteith <https://orcid.org/0000-0001-8912-252X> Raffaele Ornello <https://orcid.org/0000-0001-9501-4031> Mario Fernando Prieto Peres <https://orcid.org/0000-0002-0068-1905> Patricia Pozo-Rosich <https://orcid.org/0000-0003-0796-4702>

Todd J Schwedt <https://orcid.org/0000-0002-7780-7086> Marcio Nattan P Souza <https://orcid.org/0000-0003-4841-4491> Janu Thuraiayah <https://orcid.org/0000-0002-7166-0976> Mansoureh Togha <https://orcid.org/0000-0002-9368-6835> Shuu-Jiun Wang <https://orcid.org/0000-0001-5179-5358> Shenguan Yu <https://orcid.org/0000-0001-8933-088X> Cristina Tassorelli <https://orcid.org/0000-0003-1513-2113> Tài liệu bổ sung Tài liệu bổ sung cho bài viết này có sẵn trực tuyến.

Tài liệu tham khảo nguyên bản

Danh mục tài liệu tham khảo được giữ nguyên tiếng Anh để bảo toàn thông tin thư mục và thuận tiện tra cứu.

1. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> (accessed 1st October 2023).
2. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, et al. Global practice recommendations of the international headache society for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024 Aug; 44: 3331024241252666.
3. Smith KA, Blease C, Faurholt-Jepsen M, et al. Digital mental health: challenges and next steps. *BMJ Mental Health* 2023; 26: e300670.
4. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002; 137: 840 -849.
5. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS Guideline on the drug treatment of migraine -revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968 -981.
6. Canadian Headache society guideline for migraine prophylaxis: supplement 2. *Can J Neurol Sci* 2012; 39: i-63.
7. Toward Optimized Practice (TOP) Headache Working Group. Primary Care Management of Headache in Adults: Clinical Practice Guideline: 2nd Edition . 2016. <http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065> (accessed 21 August 2024).
8. SIGN 155. Pharmacological Management of Migraine. A National Clinical Guideline. <https://www.sign.ac.uk/media/2077/sign-155-migraine-2023-update-v3.pdf> (2023, accessed 12 May 2023).
9. American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59: 1 -18. *Cephalalgia* 44(9)
10. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019; 93: 500-509.
11. British Association for the Study of Headache. Headache Management System for Adults 2019. <https://headache.org.uk/wp-content/uploads/2023/02/bash-guideline-2019.pdf> (2019, accessed 12 May 2023).
12. 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 Headache Pain* 2019; 20: 57.
13. Santos Lasaosa S and Pozo-Rosich P. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico- Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf> (accessed 21 August 2024).
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Headaches in over 12s: Diagnosis and management. (NICE Guideline, No. 150.) 2021. Dec 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553317/> (accessed 12 May 2023).
15. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd ed., 2020. *J Headache Pain* 2021; 22: 22.
16. Ailani J, Burch RC and Robbins MS. The American headache society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021; 61: 1021 -1039.
17. Ducros A, de Gaalon S, Roos C, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)* 2021; 177: 734 -752.
18. Diener HC, Förderreuther S and Kropp P. Treatment of migraine attacks and preventive treatment of migraine (English): Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.); 2022. https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2023/06/DMKG_Treatment-of-migraine-attacks-and-preventivetreatment-of-migraine-2022.pdf (accessed 7 February 2023).
19. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain* 2022; 23: 67.
20. Lau CI and Wang YF. 2022 Taiwan guidelines for acute treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2022; 31: 89-113.
21. Korean Headache Society. Korean Headache Society Guidelines 2023. https://www.headache.or.kr/bbs/board.php?bo_table=3_5_1_1&wr_id=4 (accessed 27 March 2023).
22. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954 -976.
23. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990 -2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23: 344 -381.
24. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet* 2021; 397: 1505 -1518.
25. Tassorelli C, Tedeschi G, Sarchielli P, et al. Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 167 -176.
26. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018; 19: 91.
27. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 2018; 19: 1 -8.

28. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia* 2019; 39: 945-956.
29. Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, et al. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurolo Neurosurg Psych* 2019; 90: 939 -944.
30. Winner PK, Spierings EL, Yeung PP, et al. Early onset of efficacy with fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *Headache* 2019; 59: 1743 -1752.
31. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, et al. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *J Headache Pain* 2021; 22: 1 -9.
32. Ailani J, McAllister P, Winner PK, et al. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurology* 2022; 22: 205.
33. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 597-607.
34. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia* 2022; 42: 3 -11.
35. 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. *Lancet* 2021; 397: 51-60.
36. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170 -180.
37. Diener H, Bussone G, Oene JV, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-823.
38. Adelman J, Freitag FG, Lainez M, et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med* 2008; 9: 175 -185.
39. Evans RW, Bigal ME, Grosberg B, et al. Target doses and titration schedules for migraine preventive medications. *Headache* 2006; 46: 160 -164.
40. Ehrlich M, Hentschke C, Sieder C, et al. Erenumab versus topiramate: post hoc efficacy analysis from the HER-MES study. *J Headache Pain* 2022; 23: 1 -8.
41. García-Azorín D, Martínez B, Gutiérrez M, et al. Real-World evaluation of the tolerability to onabotulinum toxin A: the RETO study. *Toxins* 2022; 14: 850.
42. 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 meta-analysis. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024231152169.
43. Vecsei L, Majlath Z, Szok D, et al. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Exp Opin Drug Safety* 2015; 14: 667 -681.
44. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain* 2017; 18: 101.
45. de Vries Lentsch S, Verhagen IE, van den Hoek TC, et al. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: a real-life study. *Eur J Neurol* 2021; 28: 4194 -4203.
46. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, et al. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. *J Headache Pain* 2016; 17: 1 -8.
47. Hepp Z, Bloudek LM and Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 22 -33.
48. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280 -2287.
49. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1030 -1040.
50. Mulleners WM, Kim B-K, 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, doubleblind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 814 -825.
51. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, et al. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018; 19: 13.
52. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, et al. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* 2019; 20: 26.
53. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD Study: evaluating the comparative effectiveness of OnabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache* 2019; 59: 1700-1713.
54. Shamlivan TA, Kane RL and Taylor FR. Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments . Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2013. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/migraine-prevention_research-2013.pdf.

55. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012; 78: 976-984.
56. Domingues RB, Silva AL, Domingues SA, et al. A doubleblind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for the preventive treatment of migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 973 -977.
57. Ailani J and Blumenfeld AM. Combination CGRP monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA treatment for preventive treatment in chronic migraine. *Headache* 2022; 62: 106 -108.
58. Cohen F, Armand C, Lipton RB, et al. Efficacy and tolerability of calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody medications as add-on therapy to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Pain Med* 2021; 22: 1857 -1863.
59. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiomerisiou G, et al. OnabotulinumtoxinA Add-On to Monoclonal Anti-CGRP Antibodies in Treatment-Refractory Chronic Migraine. *Toxins (Basel)* 2022; 14: 847.
60. Pascual J, Leira R and Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a betablocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23: 961 -962.
61. Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C and Bigal ME. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *J Headache Pain* 2012; 13: 53 -59.
62. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020; 40: 1026 -1044.
63. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815 -832.
64. Haghdoust F, Puledra F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024231159366.
65. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PloS One* 2015; 10: e0130733.
66. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: a meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia* 2022; 42: 1543 -1564.
67. Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, et al. Long-term migraine prevention with topiramate: open-label extension of pivotal trials. *Headache* 2006; 46: 1151 -1160. 26 *Cephalalgia* 44(9)
68. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Euro J Neurol* 2021; 28: 1716 -1725.
69. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology* 2020; 95: e2487-e2499.
70. Pozo-Rosich P, Detke HC, Wang S, et al. Long-term treatment with galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label extension of the REGAIN study. *Curr Med Res Op* 2022; 38: 731 -742.
71. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 501 -514.
72. Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM, et al. The sense of stopping migraine prophylaxis. *J Headache Pain* 2023; 24: 9-9.
73. Diener H-C, Agosti R, Allais G, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1054-1062.
74. Ching J, Tinsley A and Rothrock J. Prognosis following discontinuation of OnabotulinumA therapy in "superresponding" chronic migraine patients. *Headache* 2019; 59: 1279-1285.
75. Martínez-Lage JM. Flunarizine (sibelium) in the prophylaxis of migraine. An open, long-term, multicenter trial. *Cephalalgia* 1988; 8: 15 -20.
76. Nsaka M, Schefler A, Wurthmann S, et al. Real-world evidence following a mandatory treatment break after a 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene-related peptide (pathway) monoclonal antibodies. *Brain Behavior* 2022; 12: e2662.
77. Nuti A, Lucetti C, Pavese N, et al. Long-term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16: 337 -340.
78. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP (-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia* 2022; 42: 326 -334.
79. Wöber C, Wöber-Bingöl C, Koch G, et al. Long-term results of migraine prophylaxis with flunarizine and beta-blockers. *Cephalalgia* 1991; 11: 251 -256.
80. Bhoi SK, Kalita J and Misra UK. Is 6 months of migraine prophylaxis adequate? *Neurological Res* 2013; 35: 1009 -1014.
81. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP (-receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. *J Headache Pain* 2022; 23: 1 -8.
82. Mathew NT and Tfelt-Hansen P. General and pharmacologic approach to migraine management. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, et al. (eds), *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott & Williams, 2005, 433 -440.
83. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache* 2015; 55: 778 -793.

84. Torres-Ferrus M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Influence of headache pain intensity and frequency on migrainerelated disability in chronic mig raine patients treated with OnabotulinumtoxinA. *J Headache Pain* 2020; 21: 88.
85. Diener HC, Ashina M, Durand-Zaleski I, et al. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: a position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2021; 41: 279 -293.
86. Alpuente A, Gallardo VJ, Caronna E, et al. In search of a gold standard patient-reported outcome measure to use in the evaluation and treatment-decision making in migraine prevention. A real-world evidence study. *J Headache Pain* 2021; 22: 151.
87. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurological Sciences* 2021; 42: 3297 -3303.
88. Rothrock JF and Mendizabal JE. An analysis of the "carryover effect " following successful short-term treatment of transformed migraine with divalproex sodium. *Headache* 2000; 40: 17 -19.
89. Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M, et al. Effect of galcanezumab following treatment cessation in patients with migraine: results from 2 randomized phase 3 trials. *Headache* 2019; 59: 834 -847.
90. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain* 2021; 22: 1 -10.
91. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia* 2021; 41: 1181 -1186.
92. Xu J, Kong F and Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia* 2020; 40: 503 -516.
93. de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, de Boer I, et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *Eur J Neurol* 2024; 31: e16106.
94. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities- clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache* 2007; 47: 585 -599.
95. Medrea I and Christl S. Chronic migraine - evolution of the concept and clinical implications. *Headache* 2018; 58: 1495-1500.
96. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965 -973.
97. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebocontrolled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793 -803.
98. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebocontrolled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804 -814.
99. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425 -434.
100. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New Eng J Med* 2017; 377: 2113 -2122.
101. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebocontrolled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: E2211-E2221.
102. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 1075 -1085.
103. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 775 -785.
104. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008; 9: 37 -41.
105. Bartolini M, Silvestrini M, Taf fi R, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 277 -279.
106. Chowdhury D, Bansal L, Duggal A, et al. TOP-PRO study: a randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine. *Cephalalgia* 2022; 42: 396 -408.
107. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, et al. European headache federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention -part 2: flunarizine. *J Headache Pain* 2023; 24: 128.
108. Lee MJ, Al-Karaghali MA-M and Reuter U. New migraine prophylactic drugs: current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy. *Cephalalgia* 2023; 43: 03331024221146315.
109. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: a multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2022; 42: 291 -301.
110. Patier Ruiz I, Sanchez-Rubio Ferrandez J, Carcamo Fonfria A, et al. Early experiences in switching between monoclonal antibodies in patients with nonresponsive migraine in Spain: a case series. *Eur Neurol* 2022; 85: 132 -135.
111. Diener H-C, Förderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor. *Neurological Res Prac* 2020; 2: 11.
112. Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and Botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache* 2020; 60: 1056-1065.

113. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, et al. Pooled analysis of realworld evidence supports anti-CGRP mAbs and onabotulinumtoxin combined trial in chronic migraine. *Toxins* 2022; 14: 529.
114. Hoffmann J, Mehnert J, Koo EM, et al. Greater occipital nerve block modulates nociceptive signals within the trigeminocervical complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2021; 92: 1335-1340.
115. Chowdhury D, Mundra A, Datta D, et al. Efficacy and tolerability of combination treatment of topiramate and greater occipital nerve block versus topiramate monotherapy for the preventive treatment of chronic migraine: a randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2022; 42: 859 -871.
116. Chowdhury D, Tomar A, Deorari V, et al. Greater occipital nerve blockade for the preventive treatment of chronic migraine: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2023; 43: 03331024221143541.
117. Dilli E, Halker R, Vargas B, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2015; 35: 959-968.
118. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, et al. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: a placebocontrolled study. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 138 -144.
119. Ozer D, Boluk C, Turk Boru U, et al. Greater occipital and supraorbital nerve blockade for the preventive treatment of migraine: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 909 -915.
120. Palamar D, Uluduz D, Saip S, et al. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain Physician* 2015; 18: 153-162.
121. Velasquez-Rimachi V, Chachaima-Mar J, Cardenas-Baltazar EC, et al. Greater occipital nerve block for chronic migraine patients: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2022; 146: 101-114.
122. Malekian N, Bastani PB, Oveisgharan S, et al. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: a randomized double-blind placebocontrolled clinical trial. *Cephalalgia* 2022; 42: 481 -489.
123. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1088 -1097.
124. Barnes NP. Migraine headache in children. *BMJ Clin Evid* 2015; Jun 5 0318.
125. Arruda MA and Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. *Neurology* 2012; 79: 1881 -1888.
126. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017; 376: 115 -124.
127. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019; 160: 762 -772.
128. Lewis D, Winner P, Saper J, et al. Randomized, doubleblind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009; 123: 924-934.
129. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, et al. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebocontrolled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 829 -835.
130. Winner P, Gendolla A, Stayer C, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46: 1503 -1510.
131. Le K, Yu D, Wang J, et al. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2017; 18: 69.
132. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, et al. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40: 539 -549.
133. Locher C, Kossowsky J, Koehlin H, et al. Efficacy, safety, and acceptability of pharmacologic treatments for pediatric 28 Cephalalgia 44(9) migraine prophylaxis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 341 -349.
134. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011; 12: 443 -451.
135. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci* 2014; 35: 61 -64.
136. Melhado EM, Maciel JA Jr. and Guerreiro CA. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 187 -192.
137. Goadsby PJ, Goldberg J and Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ* 2008; 336: 1502 -1504.
138. Martin PR. Behavioral management of migraine headache triggers: learning to cope with triggers. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 221 -227.
139. Göbel H. Non pharmaceutical treatments for migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 685 -686.
140. Graves BW. Management of migraine headaches. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51: 174 -184.
141. Fox AW, Diamond ML and Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs* 2005; 19: 465-481.
142. Chan CWH, Au Yeung E and Law BMH. Effectiveness of physical activity interventions on pregnancy-related outcomes among pregnant women: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 1840.
143. Pérez-Muñoz A, Buse DC and Andrasik F. Behavioral interventions for migraine. *Neurol Clin* 2019; 37: 789 -813.
144. Puledra F and Shields K. Non-Pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 336 -345.

145. Patel PS and Minen MT. Complementary and integrative health treatments for migraine. *J Neuroophthalmol* 2019; 39: 360-369.
146. Brandes JL. Migraine in women. *Continuum (Minneap Minn)* 2012; 18: 835 -852.
147. Penzien DB, Rains JC and Andrasik F. Behavioral management of recurrent headache: three decades of experience and empiricism. *App Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27: 163-181.
148. Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, et al. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2020; 21: 142.
149. Digre KB. What 's new in the treatment of migraine? *J Neuroophthalmol* 2019; 39: 352 -359.
150. Tao H, Wang T, Dong X, et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2018; 19: 42.
151. Evers S. Non-Invasive Neurostimulation Methods for Acute and Preventive Migraine Treatment-A Narrative Review. *J Clin Med* 2021; 10: 3302.
152. Puledda F and Goadsby PJ. An update on nonpharmacological neuromodulation for the acute and preventive treatment of migraine. *Headache* 2017; 57: 685 -691.
153. Judkins A, Johnson RL, Murray ST, et al. Vagus nerve stimulation in pregnant rats and effects on inflammatory markers in the brainstem of neonates. *Pediatr Res* 2018; 83: 514-519.
154. Ahlbom A, Bridges J, de Seze R, et al. Possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health -opinion of the scientific committee on emerging and newly identified health risks (SCENIHR). *Toxicology* 2008; 246: 248 -250.
155. Mauskop A. Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Continuum (Minneap Minn)* 2012; 18: 796 -806.
156. Lai TH and Huang TC. Update in migraine preventive treatment. *Prog Brain Res* 2020; 255: 1 -27.
157. Silberstein SD. Migraine: preventive treatment. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: s87 -s93.
158. Contag SA and Bushnell C. Contemporary management of migrainous disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 437 -445.
159. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 209 -219.
160. Wells RE, Turner DP, Lee M, et al. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 40.
161. Habib A and McCarthy JS. Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J Pediatrics* 1977; 91: 808 -811.
162. Tepper D. Pregnancy and lactation -migraine management. *Headache* 2015; 55: 607 -608.
163. Shahien R and Beiruti K. Preventive agents for migraine: focus on the antiepileptic drugs. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012; 4: 37 -49.
164. Marmura MJ. Safety of topiramate for treating migraines. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1241 -1247.
165. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, et al. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: a summary of recommendations. *Headache* 2013; 53: 614-627.
166. Davanzo R, Bua J, Paloni G, et al. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1313 - 1324.
167. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (accessed 21 August 2024).
168. Chen H, Jin Z, Xia F, et al. Bupivacaine inhibits a small conductance calcium-activated potassium type 2 channel in human embryonic kidney 293 cells. *BMC Pharmacol Toxicol* 2021; 22: 15.
169. Wijeratne T, Tang HM, Crewther D, et al. Prevalence of migraine in the elderly: a narrated review. *Neuroepidemiology* 2019; 52: 104-110.
170. Soni PP, Lee M, Shadbehr N, et al. Recent advances in the management of migraine in older patients. *Drugs Aging* 2020; 37: 463 -468.
171. Curto M, Capi M, Martelletti P, et al. How do you choose the appropriate migraine pharmacotherapy for an elderly person? *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 1 -3.
172. Riggins N and Ehrlich A. Episodic migraine and older adults. *Curr Pain Headache Rep* 2022; 26: 331 -335.
173. Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2021; 22: 71.
174. Sarchielli P, Mancini ML and Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging* 2006; 23: 461 -489.
175. Landy SH and Lobo BL. Migraine treatment throughout the lifecycle. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 343 -353.
176. David DJ and Gourion D. Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects. *Encephale* 2016; 42: 553 -561.
177. Mathew S and Ailani J. Traditional and novel migraine therapy in the aging population. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23: 42.

178. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD011681.
179. Kirby D, Harrigan S and Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 231-237.
180. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 44 -48.
181. Berk T, Ashina S, Martin V, et al. Diagnosis and treatment of primary headache disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 2408 -2416.
182. Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the preventative treatment of episodic migraine in adults. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23: 85.
183. Hu C, Zhang Y and Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav* 2021; 11: e2290.
184. Brodie MJ and Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ* 2005; 331: 1317 -1322.
185. Karsan N, Palethorpe D, Rattanawong W, et al. Flunarizine in migraine-related headache prevention: results from 200 patients treated in the UK. *Eur J Neurol* 2018; 25: 811 -817.
186. Martinelli D, Arceri S, Tronconi L, et al. Chronic migraine and Botulinum toxin type A: where do paths cross? *Toxicon* 2020; 178: 69 -76.
187. Altamura C, Ornello R, Ahmed F, et al. Onabotulinumtoxin A in elderly patients with chronic migraine: insights from a real-life European multicenter study. *J Neurol* 2023; 270: 986-994.
188. Diener HC, McAllister P, Jürgens TP, et al. Safety and tolerability of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: a pooled analysis of phase 3 studies. *Cephalalgia* 2022; 42: 769 -780.
189. Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain* 2023; 24: 63.
190. Stauffer VL, Turner I, Kemmer P, et al. Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. *J Headache Pain* 2020; 21: 79.
191. Reuter U, Lucas C, Dolezil D, et al. Galcanezumab in patients with multiple previous migraine preventive medication category failures: results from the open-label period of the CONQUER trial. *Adv Ther* 2021; 38: 5465 -5483.
192. Lampl C, Kraus V, Lehner K, et al. Safety and tolerability of erenumab in individuals with episodic or chronic migraine across age groups: a pooled analysis of placebo-controlled trials. *J Headache Pain* 2022; 23: 104.
193. Rissardo JP and Caprara ALF. Gepants for acute and preventive migraine treatment: A narrative review. *Brain Sci* 2022; 12: 1612.
194. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *New England Journal of Medicine* 2021; 385: 695 -706.
195. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 382-392.
196. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 737 -745.
197. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, et al. Comparing the efficacy and safety of galcanezumab versus rimegepant for prevention of episodic migraine: results from a randomized, controlled clinical trial. *Neurol Ther* 2024; 13: 85 -105.
198. Ivans A, Stringfellow J, Coric V, et al. Rimegepant 75 mg exposure, safety, and tolerability are similar in elderly and nonelderly adults: a phase 1, open-label, parallel-group, single-dose study (2101). *Neurology* 2020; 94: 2101.
199. Huggar SS, Do TP, Ashina H, et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol* 2023; 22: 934 -945.
200. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
201. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9: 5.
202. 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. *Lancet* 2015; 386: 743-800.
203. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia* 2014; 34: 645-655.
204. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, et al. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain* 2014; 155: 2005 -2013.
205. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European academy of neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol* 2020; 27: 1102-1116.
206. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. Structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006; 26: 1097 -1105.

207. Zeeberg P, Olesen J and Jensen R. Probable medicationoveruse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006; 66: 1894-1898. 30 *Cephalalgia* 44(9)
208. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, et al. Complete detoxification is the most effective treatment of medicationoveruse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018; 38: 225 -236.
209. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1069-1078.
210. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1289 -1297.
211. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013; 331: 48 -56.
212. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, et al. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain* 2019; 142: 1203 -1214.
213. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al. Patient-Centered treatment of chronic migraine with medication overuse: a prospective, randomized, pragmatic clinical trial. *Neurology* 2022; 98: e1409-e1421.
214. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2021; 41: 340 -352.
215. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020; 21: 114.
216. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache* 2021; 61: 125-136.
217. Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, et al. Impact of NSAID and triptan use on developing chronic migraine: results from the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache* 2013; 53: 1548 -1563.