

阿托吉泮预防性治疗偏头痛有效性和安全性的Meta分析



余浪, 蔡俊龙, 汤丽芝, 史志华

湖南医药学院总医院药学部 (湖南怀化 418000)

【摘要】目的 系统评价阿托吉泮预防性治疗偏头痛患者的有效性和安全性。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、维普、万方和中国生物医学数据库, 收集阿托吉泮治疗偏头痛患者的随机对照试验, 试验组给予阿托吉泮, 对照组给予安慰剂, 检索时限均为建库至 2024 年 4 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评估纳入研究的偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 项 RCT, 包含患者 3 552 例。Meta 分析结果显示, 有效性方面, 阿托吉泮组偏头痛患者平均每月偏头痛天数 [SMD=-0.40, 95%CI (-0.48, -0.31)]、平均每月头痛天数 [SMD=-0.40, 95%CI (-0.48, -0.31)]、平均每月急性药物使用天数 [SMD=-0.45, 95%CI (-0.53, -0.36)] 均显著低于安慰剂组; 而平均每月偏头痛天数较基线减少 50% 的患者数 [RR=1.83, 95%CI (1.40, 2.38)] 显著高于安慰剂组; 安全性方面, 两组患者总不良反应发生率 [RR=1.02, 95%CI (0.88, 1.20)]、严重不良反应发生率 [RR=1.33, 95%CI (0.75, 2.33)] 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 阿托吉泮预防性治疗偏头痛患者时具有良好的疗效和安全性, 受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

【关键词】 CGRP 抑制剂; 阿托吉泮; 偏头痛; Meta 分析; 有效性; 安全性

【中图分类号】 R 979.9 **【文献标识码】** A

Efficacy and safety of atogepant in prophylactic treatment of migraine: a Meta-analysis

SHE Lang, CAI Junlong, TANG Lizhi, SHI Zhihua

Department of Pharmacy, Hunan University of Medicine General Hospital, Huaihua 418000, Hunan Province, China

Corresponding author: SHI Zhihua, Email: Hyshizh88@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of atogepant in the prophylactic treatment of migraine. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of atogepant in the prophylactic treatment of migraine were collected by searching PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang and the SinoMed database. The experimental group was given atogepant, and the control group was given the placebo. The search time was from the inception to April 2024. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202406022

基金项目: 湖南省教育厅科研基金 (23B1051)

通信作者: 史志华, 主任药师, Email: Hyshizh88@163.com

Results 3,552 patients in a total of 5 RCTs were included. The results of the Meta-analysis showed that compared with placebo, atogepant significantly reduced monthly migraine days [SMD=-0.40, 95%CI(-0.48, -0.31)], monthly headache days [SMD=-0.40, 95%CI(-0.48, -0.31)], and acute medication use days [SMD=-0.45, 95%CI(-0.53, -0.36)], however, atogepant significantly increased the number of patients with $\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days [RR=1.83, 95%CI(1.40, 2.38)]. For safety, the total incidence of adverse reactions [RR=1.02, 95%CI(0.88, 1.20)], and the incidence of serious adverse reactions [RR=1.33, 95%CI(0.75, 2.33)] between two groups were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions** Atogepant has shown good efficacy and safety in the prophylactic treatment of migraine patients. The above conclusions are limited by the quantity and quality of included studies and need to be verified by more high-quality research.

【Keywords】 CGRP receptor antagonists; Atogepant; Migraine; Meta-analysis; Efficacy; Safety

偏头痛是一种常见的神经血管疾病，特点是单侧头痛和反复发作，并可能伴有全身症状如恶心、呕吐、畏光和恐音^[1]，可能影响患者执行日常生活活动的的能力。年轻人和中年人是偏头痛发作的主要人群，特别是女性的发病率较高^[2-3]。全世界至少有 10 亿人患有偏头痛^[4]。由于生理疼痛、活动不适和治疗的累积成本，偏头痛给个人和社会带来了巨大的负担，偏头痛的预防性治疗目标包括减少发作频率、减轻发作程度、减少功能损害、增加急性发作期治疗的疗效^[2]。

目前，临床上使用抗高血压药、抗抑郁药和抗癫痫药作为减少偏头痛发作天数的口服药，但很多预防治疗不耐受且效果不佳^[5]。近年来，人们发现偏头痛发作可能与降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）的激发作用有关，CGRP 具有扩张血管、促进炎症、调节神经元敏化和增强体感疼痛的功能，其受体位于几乎所有可能涉及偏头痛发病的部位^[6]。CGRP 受体拮抗药 -CGRP 单克隆抗体已被用于偏头痛预防治疗^[7]，这些新药提供了一种有效的治疗选择，但其通常需要经皮下或静脉注射方式使用，对患者造成了一定程度的不便。

2021 年美国食品药品监督管理局（FDA）批准了首个专门用于预防发作性偏头痛的口服药物 - 阿托吉洋（Atogepant），这也是第一个专门用于预防发作性偏头痛的口服药物，推荐的剂量是每天一次，每次 10、30 或 60 mg^[8]。然而，尚未发现有研究对阿托吉洋的疗效和安全性进行系统评价。因此本研究采用 Meta 分析探究不同剂量阿托吉洋预防性治疗偏头痛患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①研究对象：根据国际头痛学会（IHS）标准，诊断为偏头痛的患者（伴有或不伴有先兆），年龄为 18~80 岁；②干预措施：试验组使用阿托吉洋，对照组使用安慰剂；③结局指标：主要结局指标包括平均每月偏头痛天数和总不良反应发生率；次要结局指标包括平均每月头痛天数、平均每月急性药物使用天数、平均每月偏头痛的天数较基线减少 50% 的患者数、严重不良反应（serious adverse events, SAE）发生率和具体不良反应发生率；④研究类型：随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）。本研究中偏头痛指通常为单侧头部疼痛，而另外一侧头部不会发生疼痛，疼痛以跳痛为主。头痛指头部各种性质的疼痛，可见于多种疾病，大多无特异性。临床上偏头痛急性期治疗药物主要包括非甾体类抗炎药、阿片类药物、麦角类药物和曲坦类药物等。

排除标准：①基础研究、综述和非 RCT 研究；②受试者中有 < 18 岁人群；③重复发表的数据或文献；④无相关结局指标。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane library、CNKI、维普、万方和中国生物医学数据库自建库至 2024 年 4 月 1 日关于阿托吉洋在偏头痛患者中的有效性和安全性相关 RCT 研究，同时检索 ClinicalTrials.gov 等临床试验注册网站以纳入相关注册试验。中文检索词包括：Atogepant、AGN-241689、阿托吉洋、偏头痛；英文检索词

包括: Atogepant、AGN-241689、migraine。根据不同数据库进行相应调整,语种限定为中文和英文。以 PubMed 数据库为例,具体检索策略见框 1。

```
#1 "atogepant"[Title/Abstract] OR "AGN-241689"[Title/Abstract]
#2 "migraine"[Title/Abstract]
#3 "randomized controlled trial"[Title/Abstract] OR "randomized control trial"[Title/Abstract] OR "RCT"[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed 检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究人员通过仔细审查标题、摘要和全文,独立确定符合条件的 RCT,若 2 名研究人员意见不一致时,通过征求第 3 方意见协商确定,资料提取内容包括:第一作者、发表年份、多中心数量、发表杂志、偏头痛类型、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

2 名研究人员根据 Cochrane 偏倚风险评估工具 ROB1.0 分别独立对纳入研究偏倚风险进行评价,从随机序列的产生、分配隐藏、对受试者和干预者施盲、对结果评价者施盲、数据结果不完整、选择性报告研究结果、其他偏倚来源等 7 个方面评价文献偏倚风险^[9],如有分歧,则征求第 3 方意见。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。当异质性较小时 ($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50%$) 时,采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型。二分类变量合并效应量采用相对危险度 (relative risk, RR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。连续性变量合并效应量采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 和 95%CI 表示,结果用森林图表示,同时对不同剂量的阿托吉泮进行亚组分析。采用 STATA 12.0 软件行敏感性分析验证结果稳定性,采用漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 339 篇,按照制定的纳入与

排除标准逐步筛选后,5 篇 RCT 纳入 Meta 分析,具体筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

共纳入 5 篇 RCT^[10-14],涉及 3 552 例偏头痛患者,其中阿托吉泮组 2 536 例,安慰剂组 1 016 例。发表语种均为英文,纳入文献基本特征见表 1。

偏倚风险评价方面,4 篇 RCT 研究^[10-11, 13-14]对结果评价者施盲风险均不清楚,1 项研究^[14]其他偏倚来源为不清楚。除上述情况外,5 项研究其他方面均为低偏倚风险,整体文献质量较高,具体见表 2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 平均每月偏头痛天数

4 篇 RCT^[10-13]报告了该结局指标,共 2 732 例患者。各研究之间异质性较小 ($I^2=0%$, $P=0.45$),固定效应模型 Meta 分析结果显示,与安慰剂组相比,阿托吉泮组显著降低了平均每月偏头痛天数 [SMD=-0.40, 95%CI (-0.48, -0.31)],差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。按照阿托吉泮不同给药剂量进行亚组分析,结果显示,阿托吉泮 10 mg, qd 组 [SMD=-0.41, 95%CI (-0.56, -0.25)], 30 mg, qd 组 [SMD=-0.41, 95%CI (-0.55, -0.27)], 60 mg, qd 组 [SMD=-0.39, 95%CI (-0.49, -0.29)], 30 mg, bid 组 [SMD=

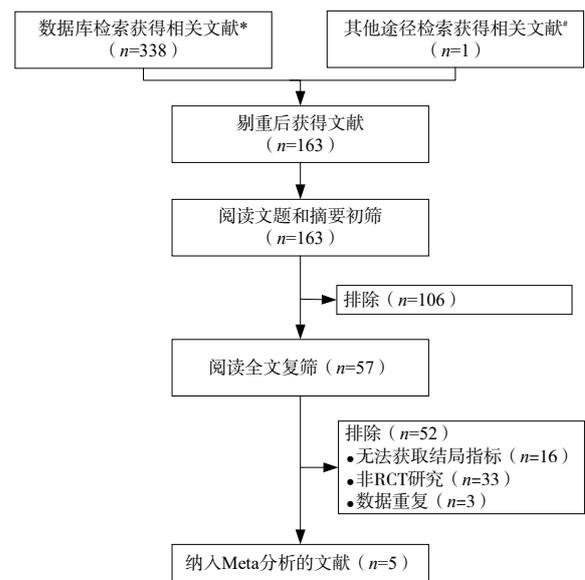


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *检索的数据库及文献数具体为PubMed (n=85)、Embase (n=96)、Cochrane Library (n=118)、CNKI (n=4)、维普 (n=1)、万方 (n=27)、中国生物医学数据库 (n=7); *ClinicalTrials.gov (n=1)。

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of the included studies

研究 (临床试验号)	研究来源	多中心		年龄 (岁)	疗程 (周)	干预措施	结局指标
		数量	类型				
Goadsby 2020 ^[10] (NCT02848326)	The Lancet Neurology	78	发作性	18~75	12	10 mg qd、30 mg qd、60 mg qd、30 mg bid、60 mg bid	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨ ⑩⑪⑫⑬
Ailani 2021 ^[11] (NCT03777059)	New England Journal of Medicine	138	发作性	18~80	12	10 mg qd、30 mg qd、60 mg qd	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨ ⑩⑪⑫⑬
Pozo-Rosich 2023 ^[12] (NCT03855137)	Lancet	142	慢性	18~80	12	30 mg bid、60 mg qd	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩ ⑪⑫
Tassorelli 2024 ^[13] (NCT04740827)	The Lancet Neurology	73	发作性	18~80	12	60 mg qd	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩ ⑪
Allergan 2021 ^[14] (NCT03700320)	ClinicalTrials.gov	112	发作性	18~80	52	60 mg qd	⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫

注：①平均每月偏头痛天数；②平均每月头痛天数；③平均每月偏头痛的天数较基线减少50%的患者数；④平均每月急性药物使用天数；⑤总不良反应发生率；⑥严重不良反应发生率；⑦恶心呕吐发生率；⑧上呼吸道感染发生率；⑨鼻窦炎发生率；⑩便秘发生率；⑪泌尿道感染发生率；⑫疲惫感发生率；⑬肌酸激酶升高发生率。

表2 纳入试验的偏倚风险评估结果
Table 2. Risk of bias assessment of included trials

纳入研究	随机序列的产生	分配隐藏	对受试者和干预者		数据结果	选择性报告	其他偏倚来源
			施盲	对结果评价者			
Goadsby 2020 ^[10]	低风险	低风险	低风险	不清楚	不完整	低风险	低风险
Ailani 2021 ^[11]	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Pozo-Rosich 2023 ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Tassorelli 2024 ^[13]	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Allergan 2021 ^[14]	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚

-0.40, 95%CI(-0.54, -0.25)]、60 mg, bid 组 [SMD=-0.44, 95%CI(-0.70, -0.18)] 的平均每月偏头痛天数均显著低于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) 见表 3。

2.3.2 平均每月头痛天数

4 篇 RCT^[10-13] 报告了该结局指标, 共 2 732 例患者。各研究之间异质性较小 ($I^2=26%$, $P=0.26$), 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 阿托吉洋组平均每月头痛天数显著低于安慰剂组 [SMD=-0.40, 95%CI(-0.48, -0.31)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。按照阿托吉洋不同给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 阿托吉洋 10 mg, qd 组 [SMD=-0.43, 95%CI(-0.59, -0.28)]、30 mg, qd 组 [SMD=-0.42, 95%CI(-0.56, -0.28)]、60 mg, qd 组 [SMD=-0.39, 95%CI(-0.49, -0.29)]、30 mg, bid 组 [SMD=-0.35, 95%CI(-0.50, -0.21)]、60 mg, bid 组 [SMD=-0.36, 95%CI(-0.61, -0.10)] 平均每月头痛天数均显著低于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3.3 平均每月偏头痛的天数较基线减少 50% 的患者数

4 篇 RCT^[10-13] 报告了该结局指标, 共 2 732 例患者。各研究之间异质性较大 ($I^2=79%$, $P=0.002$), 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 与安慰剂组相比, 阿托吉洋组平均每月偏头痛的天数较基线减少 50% 的患者数显著增加 [RR=1.83, 95%CI(1.40, 2.38)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。按照阿托吉洋不同给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 阿托吉洋 10 mg, qd 组 [RR=1.66, 95%CI(1.23, 2.23)]、30 mg, qd 组 [RR=1.63, 95%CI(1.07, 2.49)]、60 mg, qd 组 [RR=1.82, 95%CI(1.34, 2.48)]、30 mg, bid 组 [RR=1.54, 95%CI(1.28, 1.84)]、60 mg, bid 组 [RR=1.53, 95%CI(1.20, 1.96)]

平均每月偏头痛天数较基线减少 50% 的患者数均显著高于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3.4 平均每月急性药物使用天数

4 篇 RCT^[10-13] 报告了该结局指标, 共 2 732 例患者。各研究之间同质性较好 ($I^2=0%$, $P=0.67$), 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 阿托吉洋组平均每月急性药物使用天数显著低于安慰剂组 [SMD=-0.45, 95%CI(-0.53, -0.36)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 5。按照阿托吉洋不同给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 阿托吉洋 10 mg, qd 组 [SMD=-0.45, 95%CI(-0.61, -0.30)]、30 mg, qd 组 [SMD=-0.49, 95%CI(-0.63, -0.35)]、60 mg, qd 组 [SMD=-0.43, 95%CI(-0.53, -0.33)]、30 mg, bid 组 [SMD=-0.44, 95%CI(-0.59, -0.30)]、60 mg, bid 组 [SMD=-0.44, 95%CI(-0.70, -0.18)] 平均每月急性药物使用天数均显著低于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3.5 总不良反应发生率

5 篇 RCT^[10-14] 报告了该结局指标, 共 3 552 例患者。各研究之间异质性较大 ($I^2=79%$, $P < 0.001$), 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 阿托吉洋组与安慰剂组总不良反应发生率差异无统计学意义 [RR=1.02, 95%CI(0.88, 1.20)], $P=0.77$], 见图 6。按照阿托吉洋不同给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 阿托吉洋 10 mg, qd 组 [RR=1.11, 95%CI(0.78, 1.56)]、30 mg, qd 组 [RR=1.08, 95%CI(0.79, 1.48)]、60 mg, qd 组 [RR=1.02, 95%CI(0.87, 1.21)]、60 mg, bid 组 [RR=1.18, 95%CI(0.94, 1.48)] 的总不良反应发生率与安慰剂组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而阿托吉洋 30 mg bid 组总不良反应发生率高于安慰剂组 [RR=1.17, 95%CI(1.02, 1.34)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 见表 3。

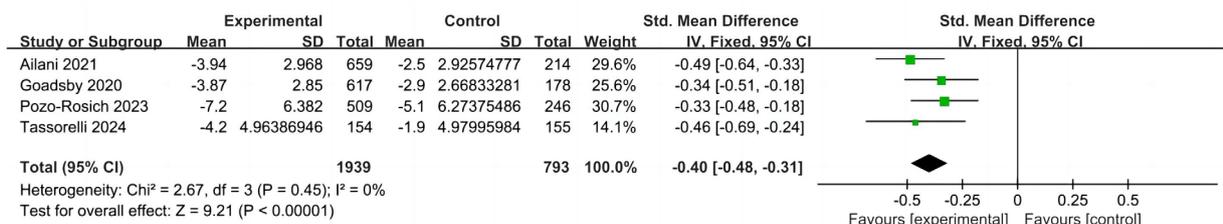


图2 平均每月偏头痛天数森林图

Figure 2. Forest plot of monthly migraine days

然而,阿托吉泮组恶心 [RR=1.86, 95%CI (1.33, 2.61)] 和便秘 [RR=3.52, 95%CI (2.29, 5.42)] 发生率均显著高于安慰剂组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但两组间其他的不良反应差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.3.6 严重不良反应发生率

5 篇 RCT^[10-14] 报告了该结局指标, 共 3 552 例患者。各研究之间异质性较小 ($I^2=10%$, $P=0.35$), 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 阿托吉泮组和安慰剂组严重不良反应发生率差异

无统计学意义 [RR=1.33, 95%CI (0.75, 2.33), $P=0.33$], 见图 7。按照阿托吉泮不同给药剂量进行亚组分析, 结果显示, 阿托吉泮 10 mg, qd 组 [RR=1.00, 95%CI (0.22, 4.54)]、30 mg, qd 组 [RR=0.56, 95%CI (0.12, 2.58)]、60 mg, qd 组 [RR=1.29, 95%CI (0.66, 2.51)]、30 mg, bid 组 [RR=0.43, 95%CI (0.02, 8.86)]、60 mg, bid 组 [RR=0.41, 95%CI (0.02, 8.38)] 的严重不良反应发生率与安慰剂组相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表3 不同剂量组阿托吉泮亚组分析结果

Table 3. Results of subgroup analysis for different atogepant doses

结局指标	干预措施	纳入研究数	I^2 (%)	合并效应模型	RR (50% CI) 或SMD (50% CI)	P
平均每月偏头痛天数	10mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	SMD: -0.41 (-0.56, -0.25)	<0.001
	30mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	SMD: -0.41 (-0.55, -0.27)	<0.001
	60mg qd	3 ^[10-12]	56	固定	SMD: -0.39 (-0.49, -0.29)	<0.001
	30mg bid	2 ^[10-12]	0	固定	SMD: -0.40 (-0.54, -0.25)	<0.001
	60mg bid	1 ^[10]	0	固定	SMD: -0.44 (-0.70, -0.18)	<0.001
平均每月头痛天数	10mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	SMD: -0.43 (-0.59, -0.28)	<0.001
	30mg qd	2 ^[10-11]	39	固定	SMD: -0.42 (-0.56, -0.28)	<0.001
	60mg qd	4 ^[10-13]	54	固定	SMD: -0.39 (-0.49, -0.29)	<0.001
	30mg bid	2 ^[10-12]	0	固定	SMD: -0.35 (-0.50, -0.21)	<0.001
	60mg bid	1 ^[10]	0	固定	SMD: -0.36 (-0.61, -0.10)	0.007
平均每月偏头痛的天数较基线减少50%患者数	10mg qd	2 ^[10-11]	65	随机	RR: 1.66 (1.23, 2.23)	<0.001
	30mg qd	2 ^[10-11]	85	随机	RR: 1.63 (1.07, 2.49)	0.02
	60mg qd	4 ^[10-13]	82	随机	RR: 1.82 (1.34, 2.48)	<0.001
	30mg bid	2 ^[10-12]	0	随机	RR: 1.54 (1.28, 1.84)	<0.001
	60mg bid	1 ^[10]	0	随机	RR: 1.53 (1.20, 1.96)	<0.001
平均每月急性药物使用天数	10mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	SMD: -0.45 (-0.61, -0.30)	<0.001
	30mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	SMD: -0.49 (-0.63, -0.35)	<0.001
	60mg qd	4 ^[10-13]	0	固定	SMD: -0.43 (-0.53, -0.33)	<0.001
	30mg bid	2 ^[10-12]	0	固定	SMD: -0.44 (-0.59, -0.30)	<0.001
	60mg bid	1 ^[10]	0	固定	SMD: -0.44 (-0.70, -0.18)	<0.001
总不良反应发生率	10mg qd	2 ^[10-11]	85	随机	RR: 1.11 (0.78, 1.56)	0.57
	30mg qd	2 ^[10-11]	85	随机	RR: 1.08 (0.79, 1.48)	0.64
	60mg qd	5 ^[10-14]	77	随机	RR: 1.02 (0.87, 1.21)	0.77
	30mg bid	2 ^[10-12]	0	随机	RR: 1.17 (1.02, 1.34)	0.02
	60mg bid	1 ^[10]	0	随机	RR: 1.18 (0.94, 1.48)	0.16
严重不良反应发生率	10mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	RR: 1.00 (0.22, 4.54)	1.00
	30mg qd	2 ^[10-11]	0	固定	RR: 0.56 (0.12, 2.58)	0.45
	60mg qd	4 ^[10-12, 14]	9	固定	RR: 1.29 (0.66, 2.51)	0.46
	30mg bid	2 ^[10-12]	0	固定	RR: 0.43 (0.02, 8.86)	0.58
	60mg bid	1 ^[10]	0	固定	RR: 0.41 (0.02, 8.38)	0.56

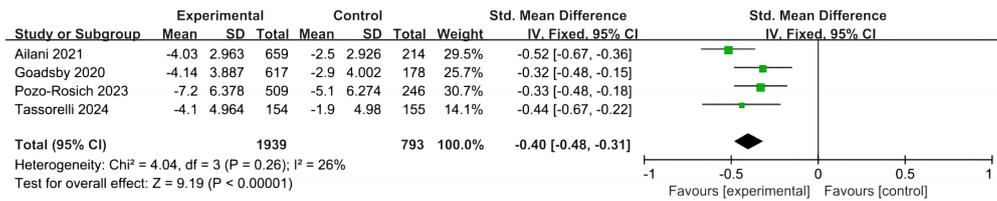


图3 平均每月头痛天数的森林图

Figure 3. Forest plot of monthly headache days

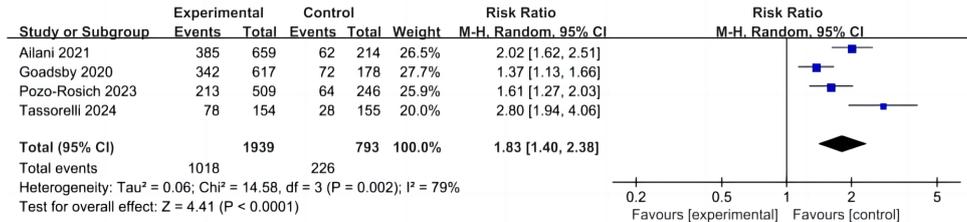


图4 平均每月偏头痛天数较基线减少50%的患者数的森林图

Figure 4. Forest plot of the number of patients with a 50% reduction in the mean number of migraine days per month compared to baseline

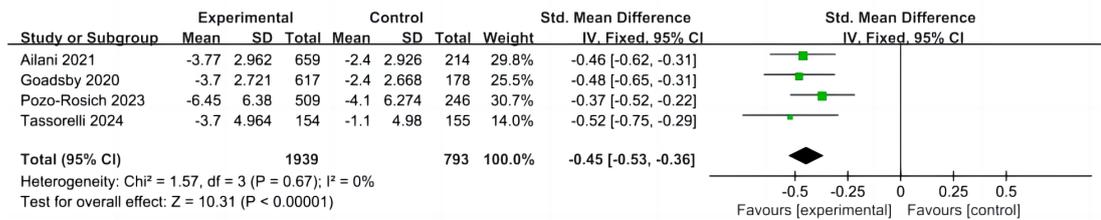


图5 平均每月急性药物使用天数森林图

Figure 5. Forest plot of acute medication use days

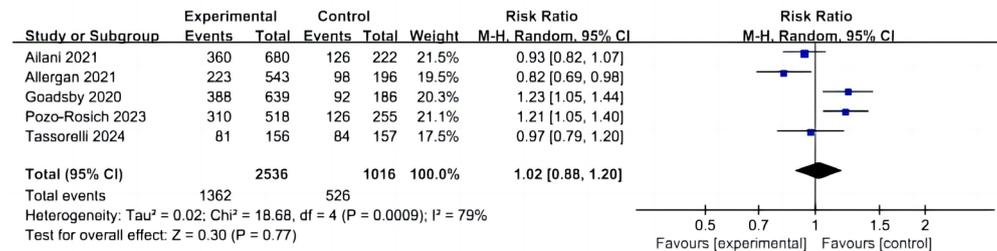


图6 总不良反应发生率森林图

Figure 6. Forest plot of total incidence of adverse reactions

表4 不同不良反应发生率的Meta分析结果

Table 4. Meta-analysis results of different incidences of adverse reactions

结局指标	纳入研究数	例数	I ² (%)	合并效应模型	RR (95% CI)	P值
恶心	5 ^[10-14]	3 552	0	固定	1.86 (1.33, 2.61)	<0.001
上呼吸道感染	4 ^[10-12, 14]	3 239	0	固定	0.85 (0.63, 1.15)	0.28
鼻咽炎	5 ^[10-14]	3 552	0	固定	0.99 (0.69, 1.41)	0.94
便秘	5 ^[10-14]	3 552	1	固定	3.52 (2.29, 5.42)	<0.001
泌尿道感染	5 ^[10-14]	3 552	0	固定	1.27 (0.83, 1.93)	0.27
疲惫感	4 ^[10-12, 14]	3 239	48	固定	0.91 (0.59, 1.38)	0.65
血肌酸激酶升高	2 ^[10-11]	1 727	0	固定	1.90 (0.74, 4.85)	0.18

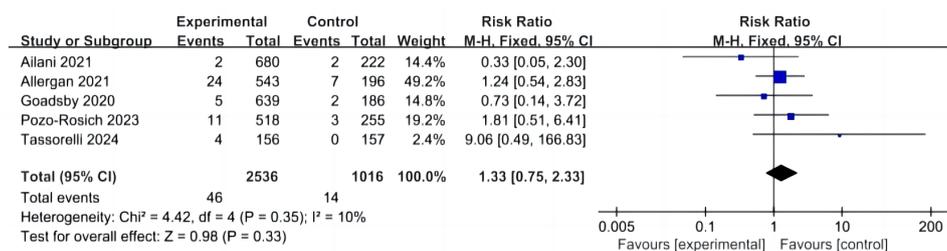


图7 严重不良反应发生率森林图

Figure 7. Forest plot of serious adverse reactions

2.4 敏感性分析和发表偏倚评估

敏感性分析结果显示，主要结局指标平均每月偏头痛天数和总不良反应发生率的 Meta 分析结果较稳定，剔除任何单一研究都没有显著变化。

以主要结局指标平均每月偏头痛天数绘制漏斗图（图 8），漏斗图基本对称，说明该指标不存在明显的发表偏倚。

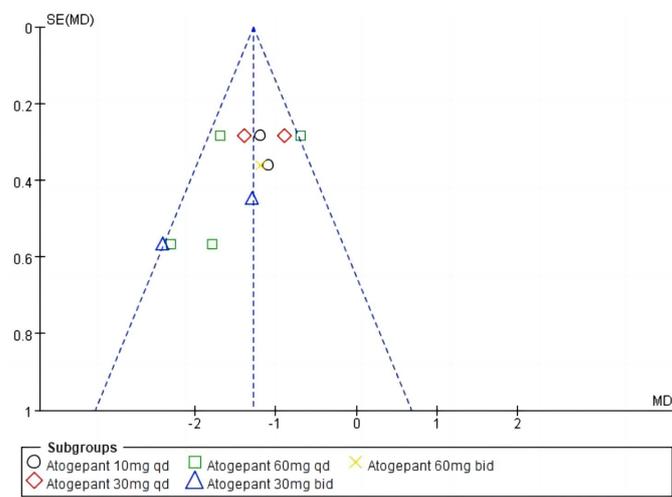


图8 平均每月偏头痛天数的漏斗图

Figure 8. Funnel plot of monthly migraine days

3 讨论

CGRP 是一种在偏头痛发生期间起重要作用的神经肽。通过阻断 CGRP 受体可治疗和预防偏头痛发作，开发的药物包括小分子 CGRP 受体拮抗剂和 CGRP 单克隆抗体^[15]。目前，瑞美吉泮（Rimegepant）、Vazegepant、乌布吉泮（Ubrogapant）、阿托吉泮四种 CGRP 受体拮抗剂在治疗偏头痛的临床试验中显示出良好的疗效和耐受性^[16]。但这些 CGRP 单克隆抗体是大分子，通常静脉或皮下注射。由于其半衰期较长（21~48 d），CGRP 单克隆抗体的治疗浓度可持续 3 个月或更长时间^[17]。注射部位的疼痛、硬结会导致个体不良的躯体感觉^[18]。而阿托吉泮是第二代小分子 CGRP 受体拮抗剂，也是目前唯一专门为预防性治疗发作性偏头痛而开发的口

服新药，将为患者提供一种方便可接受、每天口服 1 次、安全有效的预防性治疗药物，于 2021 年 9 月 28 日由美国 FDA 批准上市^[8, 19]。

本研究在先前研究^[20-21]的基础上，更新两项 III 期研究，扩大了样本量。有效性方面，进一步证实在预防偏头痛的主要结局（减少平均每月偏头痛天数）和次要结果（减少平均每月头痛天数、平均每月急性药物使用天数、增加平均每月偏头痛发作天数较基线减少 50% 的患者数）方面，阿托吉泮比安慰剂更有效。值得注意的是，在本研究中，FDA 批准的阿托吉泮常规剂量组（60 mg, qd）在降低平均每月偏头痛天数和平均每月头痛天数方面结果的异质性水平有所提高，分别从既往研究的 79% 和 80% 提高到现在的 56% 和 54%。安全性方面，本研究新增总不良反应发生率和严重不良反应发生率等安全性指标，同时对可能发生的

具体不良反应发生率均进行了分析。结果表明,与安慰剂组相比,阿托吉洋组中最常见的不良反应恶心和便秘等胃肠道症状发生率明显增加,这可能与胃肠道系统中 CGRP 受体的阻断有关。同时,与最新发表的 Meta 分析^[22]相比,本研究纳入了来源于 ClinicalTrials.gov 的 RCT,值得注意的是,总不良反应发生率、严重不良反应发生率和泌尿道感染发生率因新增样本量,由原来的有统计学差异变为无统计学差异,因此未来仍需更多的 RCT 加以验证。

影响阿托吉洋疗效和安全性的因素有很多,主要包括用药剂量和使用疗程。然而从目前结果来看,阿托吉洋在主要和次要结局中并没有表现出显著的剂量相关疗效变化,但这并不能说明阿托吉洋没有剂量依赖性。由于数据有限,仅关注阿托吉洋在 12 周内的短期疼痛反应和副作用,但不能忽视长期疗效和安全性。考虑到患者的耐受性,开始小剂量治疗可能是一种推荐选择。此外,虽在 Goadsby 等^[10]研究中,30 mg, bid 和 60 mg, bid 的阿托吉洋也显示出相应的疗效,但其他研究均未报告该剂量。但考虑到数据的完整性,本研究未将每天两次的剂量排除,未来仍需更多的 RCT 来探索阿托吉洋与其他剂量和疗程的疗效和安全性差异。

本研究仍存在一定的局限性:①纳入的研究少,样本量小,且无阿托吉洋与阳性对照药物比较的临床试验,尚需更多的 RCT 以全面评估其疗效和安全性。②随访持续时间较短,对于偏头痛患者来说,可能需要更长的随访来全面评估药物的疗效和安全性。③受 RCT 数量的限制,纳入偏头痛人群既有急性偏头痛也包括慢性偏头痛患者。未来仍需更多高质量、多中心、多区域 RCT 加以验证。

综上,阿托吉洋在预防性治疗偏头痛患者时显示了良好的疗效和安全性,不良反应轻微可耐受,有望成为治疗偏头痛的新选择。对不能耐受 CGRP 单克隆抗体注射的偏头痛患者来说,阿托吉洋可能会成为偏头痛的新选择。

参考文献

- 1 Moskowitz MA, Dodick DW, Scher AI, et al. Migraine research comes of age in the 21st century[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11):955-958. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00398-2).
- 2 GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X).
- 3 徐若愚,王家琛,林玥彤,等. 1990-2019 年中国偏头痛发病趋势及其年龄-时期-队列分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2024, 24(6): 658-665. [Xu RY, Wang JC, Lin YT, et al. Trends in migraine incidence and age-period-cohort analysis in China from 1990 to 2019[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2024, 24(6): 658-665.] DOI: [10.7507/1672-2531.202306027](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202306027).
- 4 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2019, 396(10258): 1204-1222. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- 5 De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, et al. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(6): 627-641. DOI: [10.1080/14737175.2020.1772758](https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1772758).
- 6 Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications[J]. *Neurology*, 2011, 77(3): 281-287. DOI: [10.1212/WNL.0b013e31822550e2](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822550e2).
- 7 Zhao YJ, Ong JJY, Goadsby PJ. Emerging treatment options for migraine[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2020, 49(4): 226-235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32419007/>
- 8 Deeks E.D. Atogepant: first approval[J]. *Drugs*, 82(1): 65-70. DOI: [10.1007/s40265-021-01644-5](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01644-5).
- 9 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. *医学新知*, 2021, 31(1): 51-58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(1): 51-58.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07).
- 10 Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 727-737. DOI: [10.1016/S1474-4422\(20\)30234-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30234-9).
- 11 Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the

- preventive treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8): 695–706. DOI: [10.1056/NEJMoa2035908](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035908).
- 12 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[J]. *Lancet*, 2023, 402(10404): 775–785. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01049-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01049-8).
- 13 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[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 382–392. DOI: [10.1016/S1474-4422\(24\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00025-5).
- 14 Allergan. Study to evaluate the safety and tolerability of treatment with atogepant 60 mg daily for the prevention of migraine in participants with episodic migraine[EB/OL]. (2021–06–15) [2024–04–15]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03700320?cond=Migraine&intr=atogepant&rank=22>
- 15 Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene–related peptide (CGRP)–targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine–the monoclonal antibodies and gepants[J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 143–170. DOI: [10.1016/bs.pbr.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.06.019).
- 16 Chiang CC, Porreca F, Robertson CE, et al. Potential treatment targets for migraine: emerging options and future prospects[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(3): 313–324. DOI: [10.1016/S1474-4422\(24\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00003-6).
- 17 Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies[J]. *Headache*, 2018, 58(suppl 1): 33–47. DOI: [10.1111/head.13305](https://doi.org/10.1111/head.13305).
- 18 Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(6): 555–567. DOI: [10.1080/13543784.2019.1618830](https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618830).
- 19 Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin gene–related peptide modulators–the history and renaissance of a new migraine drug class[J]. *Headache*, 2019, 59(6): 951–970. DOI: [10.1111/head.13510](https://doi.org/10.1111/head.13510).
- 20 Tao XY, Yan ZY, Meng JH, et al. The efficacy and safety of atogepant for the prophylactic treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 19. DOI: [10.1186/s10194-022-01391-2](https://doi.org/10.1186/s10194-022-01391-2).
- 21 Lattanzi S, Trinkka E, Altamura C, et al. Atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a systematic review and Meta–analysis of efficacy and safety[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(3): 1235–1252. DOI: [10.1007/s40120-022-00370-8](https://doi.org/10.1007/s40120-022-00370-8).
- 22 Hou M, Luo XF, He SS, et al. Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and Meta–analysis[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 116. DOI: [10.1186/s10194-024-01822-2](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01822-2).

收稿日期: 2024 年 06 月 05 日 修回日期: 2024 年 07 月 28 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 余浪, 蔡俊龙, 汤丽芝, 等. 阿托吉泮预防性治疗偏头痛有效性和安全性的Meta分析[J]. 医学新知, 2024, 34(10): 1151–1160. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406022).
She L, Cai JL, Tang LZ, et al. Efficacy and safety of atogepant in prophylactic treatment of migraine: a Meta–analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(10): 1151–1160. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406022).