

# 편두통 치료의 최신 지견

문희수 박광열<sup>a</sup> 정재면<sup>b</sup> 김병건<sup>c</sup>

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과, 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 신경과<sup>a</sup>, 인제대학교 의과대학 서울백병원 신경과<sup>b</sup>, 을지대학교 의과대학 노원을지대학교병원 신경과<sup>c</sup>

## An Update On Migraine Treatment

Heui-Soo Moon, MD, Kwang-Yeol Park, MD<sup>a</sup>, Jae-Myun Chung, MD<sup>b</sup>, Byung-Kun Kim, MD<sup>c</sup>

*Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

*Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>a</sup>*

*Department of Neurology, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>b</sup>*

*Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea<sup>c</sup>*

Globally, migraine is the third most common disease affecting 1.3 billion people worldwide and the second leading cause of disability. With the recent advances in new drugs and device technology for the treatment of migraine, the Korean Headache Society (KHS) and American Headache Society (AHS) released a new practice guideline on the treatment of migraine in 2019, respectively. They developed their consensus statement after reviewing existing guidelines and recent clinical trials and having discussions with stakeholders. The KHS guideline addresses best practice for preventing migraine with oral treatments including start and stopping strategies. The AHS statement dealt with newer treatments, such as onabotulinumtoxinA, and the recently approved calcitonin gene-related peptide targeting agents, and nonpharmacological treatments such as neuromodulation and biobehavioral therapy for both preventive and acute treatment. In this paper, we will review and summarize updated guideline for migraine treatment.

J Korean Neurol Assoc 38(2):100-110, 2020

**Key Words:** Migraine disorders, Therapeutics, Guideline

## 서론

편두통은 신체활동에 의하여 악화되는 박동성 두통을 특징으로 하며, 두통 중 빛공포증, 소리공포증, 구역, 구토를 동반하는 만성 신경질환이다.<sup>1</sup> 편두통은 국내에서도 유병률이 17%에 이를 정도로 매우 흔할 뿐만 아니라,<sup>2,3</sup> 2017년 발표한 세계질병부담연구(Global Burden of Disease)에서 모든 질환 중 두 번째로 일상생활에서의 장애도가 큰 질환이다.<sup>4,5</sup> 특히 사회적 활동이 왕성한 15세에서 49세에서는 장애생활년수가 가장 큰 질환으로, 환자의 삶의

질을 저하시킬 뿐 아니라 사회경제적 부담도 크다.<sup>6</sup> 국제두통질환분류 3판(International Classification of Headache Disorders-3)의 편두통 진단기준은 4-72시간 동안 두통의 지속, 두통의 특성, 동반 증상 등으로 구성되어 있다. 두통의 특성으로는 일측성, 중등도 또는 심도의 통증 강도, 박동성, 일상생활에 의한 두통의 악화가 있는데 그중 2가지 이상을 만족할 때, 동반증상으로는 구역 또는 구토, 빛공포증과 소리공포증 중 1가지 이상을 만족할 때 편두통으로 진단된다. 편두통은 한 달의 편두통일수 및 총 두통일수의 빈도에 기초하여 삽화편두통과 만성편두통으로 나눈다. 만성편두통은 3개월 이상 한 달에 15일 이상 발생하는 두통이 있으며 이 중 절반 이상(최소한 8일)이 편두통을 보일 때 진단된다. 만성편두통에서는 트립탄 또는 에르고트로 호전되는 두통도 편두통일수에 포함하기 때문에 삽화편두통의 진단기준과는 약간 차이가 있음을 유의해야 한다.<sup>1</sup>

편두통의 치료는 발작이 있을 때 두통으로 인한 고통을 줄이는 급성기 치료와 편두통의 빈도와 강도를 줄여 편두통으로 인한 장

Received March 11, 2020 Revised March 30, 2020

Accepted March 30, 2020

Address for correspondence: Byung-Kun Kim, MD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea

Tel: +82-2-970-8311 Fax: +82-2-974-7785

E-mail: kkbk1403@eulji.ac.kr

## 본 론

애와 삶의 질을 개선하는 예방 치료로 나눌 수 있다. 하지만 개인마다 편두통의 양상이 다르고 한 개인에서도 시간이 지남에 따라 두통 양상이 변하기도 하며, 치료 효과와 부작용을 예측할 수 있는 생물표지자(biomarker)가 아직 정립되지 않아서 환자마다 치료를 최적화하기 어렵다. 현재로서는 환자마다의 두통의 특징, 동반이환 질환, 환자마다의 약제에 대한 내약성 및 환자의 선호도 등을 고려하여 개별적으로 치료를 계획하여야 한다.

최근 편두통 치료는 새로운 약물과 치료기기, 기존 약물의 새로운 제형, 생물학적 제제가 새롭게 개발되면서 급속도로 발전하고 있다. 특히 편두통의 병태생리에 중요한 물질인 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene related peptide, CGRP)의 작용을 억제하기 위한 치료제가 예방 및 급성기 치료제로 개발되었고, 트립탄의 혈관 수축 작용으로 인한 단점을 보완할 수 있는 급성기 약물도 개발되었다. 본 종설에서는 2019년 대한두통학회에서 발간한 삼화 예방 치료 진료지침과 미국두통학회(American Headache Society, AHS)에서 발표한 새로운 편두통 치료에 대한 합의문(AHS consensus statement)<sup>7</sup> 등 최신 편두통의 급성기 및 예방 약물 치료에 대한 근거중심의 진료지침을 우리나라 진료 환경을 반영하여 정리하였다.

대한두통학회의 진료지침은 근거수준(level of evidence)과 권고등급(strength of recommendation)을 Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하여 개발하였다. 근거수준은 현재까지의 근거를 바탕으로 특정 중재의 효과에 대하여 확신하는 정도를 5단계로 나누어 평가하였다. 1) 높음(추정된 효과가 실제 효과와 비슷할 것이라고 매우 확신), 2) 보통(추정된 효과가 실제 효과와 근접할 것이라고 확신하지만 상당히 다를 수 있는 가능성도 있음), 3) 낮음(추정된 효과는 실제 효과와 아마도 상당히 다를지 모름), 4) 매우 낮음(추정된 효과는 실제 효과와 상당히 다를 가능성이 있음), 5) 전문가 의견(기존 근거가 별로 없으나 본 위원회 전문가의 공식적 합의 절차를 거쳐 현재 수준에서 임상적 적용을 하기에 적절함). 권고등급은 권고 대상 환자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해(harm)보다 이득(benefit)이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도로서 근거수준, 이득과 위해의 저울질, 가치와 선호도 및 비용을 고려하여 4단계로 결정하였다. 1) 강하게 권고(사용하는 것을 권고함), 2) 약하게 권고(사용하는 것을 고려할 수 있음), 3) 약하게 권고하지 않음(사용하지 않을 것을 제안함), 4) 강하게 권고하지 않음(사용하지 않을 것을 권고함). 본 종설이 성공적인 편두통 환자의 관리를 위한 전략을 세우는 데 도움이 되길 희망한다.

### 1. 편두통의 급성기 약물 치료

편두통 급성기 약물 치료는 모든 편두통 환자에게 필요하며 가능한 빨리 통증과 동반증상을 해소 또는 감소시켜 일상에 복귀하게 하는 것이 가장 중요한 목표이다. 급성기 약제는 부작용이 없이 두통에 대한 효과가 일관적이어야 하고 두통의 재발로 인한 재복용이나 구출 약제(rescue medication)의 사용을 최소화할 수 있어야 한다. 경도의 편두통은 아세트아미노펜이나 소염진통제 등의 일반 의약품으로도 조절될 수 있지만 중등도 이상의 편두통 발작에는 트립탄과 같은 편두통 특이약물을 사용한다. 적절하지 못한 급성기 치료는 편두통과 관련된 장애를 증가시키고 약물 과용으로 인한 편두통을 만성화시킬 수 있다. 따라서 환자에게 급성기 약제의 올바른 투약 방법과 약물 과용으로 인한 편두통의 만성화 위험성을 주지시키고, 두통 빈도가 잦은 경우에 예방 치료의 필요성에 대하여 충분히 교육하는 것이 필요하다. 급성기 치료는 근거중심의 큰 치료 원칙과 함께 개별 환자의 신체적 특성과 치료 요구에 따른 개별적 맞춤형 조절이 필요하다.

#### 1) 조기 치료

급성기 약물을 발작 초기에 빨리 복용하여 통증의 신호전달이 중추로 전달되면서 감각(sensitization)이 일어나는 연쇄반응을 중단시키는 것이 좋다. 중추감작의 증거인 피부부해통증(allodynia)이 발생하면 급성기 약물의 두통 개선율이 현저히 떨어지며 여러 트립탄 연구에서도 일관적으로 두통 발생 1시간 이내에 복용하는 것이 더 효과적이라고 밝히고 있다. 편두통의 통증이 발생하기 전인 조짐기나 전구기에 트립탄을 복용하는 것은 아직 그 효과에 대한 근거가 충분히 정립되지 않았지만 환자에 따라서는 효율적인 선제 치료 방법이 될 수 있기 때문에 시도해볼 가치는 있다. 하지만 두통 빈도가 많은 환자에게는 약물과용두통의 발생을 초래할 수 있으므로 주의하여야 한다.

#### 2) 근거중심의 급성기 약물 선택

2015년 미국두통학회에서 근거중심으로 발표한 급성기 약물을 Table 1에 정리하였다.<sup>8</sup> 환자의 장애 정도에 따라 경도, 중등도, 심도로 나누어 경도-중등도의 발작에는 아세트아미노펜 비스테로이드소염제 또는 비아편유사제진통제를, 중등도-심도 발작에는 편두통 특이약물인 트립탄을 사용한다. 트립탄은 선택적 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>1B/1D</sub>작용제로 전 세계적으로 7개 약물이 시판되

었으며 그중 5개는 국내에서도 처방할 수 있다. 트립탄 간의 직접 비교 연구가 없어서 우위를 논하기 어렵지만 약동학적으로 조금씩 차이가 있다(Table 2).<sup>9</sup> 일반적으로 sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, rizatriptan, eletriptan은 효과가 빨리 나타나고 강한 반면, naratriptan, frovatriptan은 효과가 천천히 나타나고 약하지만 부작용이 적고 작용 시간이 긴 장점이 있다.<sup>9</sup> 하나의 트립탄에 효과가 없어도 다른 트립탄에는 반응할 수 있기 때문에 효과가 만족스럽지 않으면 다른 트립탄으로 변경한다. 트립탄은 5-HT<sub>1B/1D</sub>수용체에 특이하게 작용하기 때문에 발생하는 부작용이 있는데 이를 트립탄 증상이라고 한다. 저림, 욱씬거림, 온열감, 작열감, 냉감, 목과 가슴을 포함한 몸의 압박감 또는 조임감과 같은 감각증상과 어지럼, 졸림, 전신 무력감과 같은 중추신경계 증상이 있다.

편두통 특이약물인 경구 에르고트제는 단독으로 사용하면 치료 효과가 약하기 때문에 카페인과의 복합제로 상용화되었다. 트립탄과 달리 5-HT<sub>1B/1D</sub>수용체에 비특이적으로 작용하기 때문에 구역과 구토를 악화시키고 혈관폐색의 부작용이 있어 사용을 제한한다.

### 3) 동반증상과 동반질환을 고려한 개별 선택

경구 급성기 약물에 잘 반응하지 않거나 구역이나 구토로 인하여 경구 약제를 먹기 어려운 경우에는 비경구 투여를 고려할 수 있지만 피하주사 또는 비강분무제형의 트립탄과 디히드로에르고트민(dihydroergotamine, DHE) 주사제는 국내에서 아직 처방할 수 없다. 따라서 응급실에서 구역이나 구토가 심한 경우에는 근육주사나 정맥주사로 ketorolac을 사용하거나 metoclopramide나 chlorpromazine과 같은 항구토제의 주사제를 보조적으로 사용할 수 있다.

특정질환이 있거나 동반이환질환이 있는 편두통 환자에서는 급성기 약제의 사용을 제한해야 할 수 있다. 예를 들어, 비스테로이드 소염제는 심각한 위장관 및 심혈관 부작용을 일으킬 수 있고 트립탄이나 에르고트제는 관상동맥질환, 말초혈관질환, 적절히 조절되지 않은 고혈압, 기타 혈관질환, 편두통 중에서 반신마비편두통(hemiplegic migraine), 뇌간조짐편두통(migraine with brainstem aura), 지속조짐편두통(migraine with prolonged aura), 편두통뇌경색(migrainous infarct)이 있는 환자에서는 가급적 피해야 한다. 또

**Table 1.** Evidence based medications for acute treatments for migraine (modified from the American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies)<sup>8</sup>

Level A	Level B
Triptans: almotriptan, eletriptan <sup>a</sup> , frovatriptan, naratriptan, rizatriptan <sup>a</sup> , sumatriptan, zolmitriptan	Antiemetics: chlorpromazine, droperidol, metoclopramide, prochlorperazine
Ergots: DHE <sup>a</sup>	Ergots: ergotamine/cafeine
NSAIDs: aspirin, diclofenac, ibuprofen, naproxen	NSAIDs: ketoprofen, IV and IM ketorolac
Analgesic: acetaminophen	
Combinations: acetaminophen/aspirin/cafeine <sup>a</sup> , sumatriptan/naproxen <sup>a</sup> , frovatriptan/dexketoprofen <sup>a</sup>	Combinations: codeine/acetaminophen, tramadol/acetaminophen Others: IV magnesium, isometheptene-containing compounds

Level A: medications are established as effective based on available evidence; Level B: medications are probably effective based on available evidence. DHE; dihydroergotamine, NSAID; nonsteroidal antiinflammatory drug, IV; intravenous, IM; intramuscular.

<sup>a</sup>Not available in Korea.

**Table 2.** Comparison of pharmacokinetic characteristics of triptans

	T <sub>max</sub> (hours)	Oral bioavailability (%)	T <sub>1/2</sub> (hours)	2-h headache relief (%)	Metabolism
Almotriptan	1.4-3.8	70	3.5	70	MAO/P450/renal
Eletriptan <sup>a</sup>	1-2	50	4	77	P450
Frovatriptan	2-4	25	26	38	Renal/P450/MAO
Naratriptan	2-3	68	6	40	Renal/P450
Rizatriptan <sup>a</sup>	1.3	45	2	67	MAO/P450/renal
Sumatriptan	2-2.5	14	2	61	MAO/renal
Zolmitriptan	2	44	3	65	P450/MAO

T<sub>max</sub>; time to peak plasma concentration, T<sub>1/2</sub>; half-life, MAO; monoamine oxidase-A, P450; cytochrome P450.

<sup>a</sup>Not available in Korea.

한 에르고트제를 24시간 이내에 복용한 경우에는 트립탄을 복용하지 않도록 한다.

#### 4) 약물 과용의 예방 전략

국제두통질환분류 3판에서는 약물 남용 두통을 아세트아미노펜, 아스피린, 비스테로이드소염제 등의 단순 진통제는 한 달에 15일 이상, 아편유사제, 복합진통제나 편두통 특이약물인 트립탄과 에르고트제는 한 달에 10일 이상을 3개월 이상 복용하는 경우로 정의하고 있다(Table 3).<sup>1</sup> 그러므로 급성기 약제를 자주 복용하는 환자는 복용 횟수를 일주일에 2일로 제한하여야 한다. 환자에게 이 점을 미리 교육해야 하며 두통일기에 복용 횟수를 표시하도록 하여 환자 스스로 모니터링 할 수 있도록 한다. 이보다 복용하는 횟수가 많으면 두통의 빈도를 줄이기 위한 예방 치료가 필수적이다.

#### 5) 트립탄과 비스테로이드소염제의 병용 요법

Sumatriptan/naproxen 또는 frovatriptan/dexketoprofen 복합제 연구에서 트립탄만 단독 투여하였을 때보다 비스테로이드소염제와 같이 복용하였을 때 2시간 후 두통 반응률과 24시간 반응 지속률이 높았다.<sup>10,11</sup> 국내에는 복합제가 아직 발매되지 않은 상태이기 때문에 대안으로 sumatriptan과 naproxen을, frovatriptan과 dexketoprofen을 병용 처방할 수 있다. 임상적으로는 트립탄 단독 투여로 두통 감소 효과가 만족스럽지 못하였거나 트립탄 부작용으로 용량을 줄여야 할 때 비스테로이드소염제의 병용 요법으로 효과를 증강시킬 수 있다.

#### 6) 새로운 급성기 치료제의 소개

CGRP수용체길항제(CGRP antagonist)로 게판트(gepant) 계열의 약물인 ubrogepant<sup>12,13</sup>와 rimegepant<sup>13,14</sup> 그리고 선택적5-HT<sub>1F</sub>수용체작용제인 lasmiditan<sup>15</sup>이 새로운 기전의 급성기 치료제로 개발되어 최근 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 허가를 받았다. 게판트계열과 lasmiditan 모두 주요 임상 연구에서

트립탄에 근접한 정도의 효과를 보였으며, 트립탄과 에르고트 유도체와는 달리 혈관 수축의 위험성이 없었다. 특히 게판트는 기존 급성기 약물의 가장 큰 문제점이었던 약물과용두통의 위험성이 거의 없는 것으로 생각되어 예방 약제로도 사용될 수 있는 장점이 있다. 따라서 새로운 급성기 약물들은 트립탄 치료에 실패하였거나 부작용으로 복용하기 어렵거나 심혈관질환과 같은 금기증이 있을 때 및 약물 과용의 위험성이 있을 때 좋은 대안이 될 것으로 기대한다. 국내에서도 이들 약제들에 대한 임상시험이 진행 중에 있기 때문에 2022년 경부터는 사용이 가능할 전망이다.

## 2. 편두통의 예방 약물 치료

두통의 빈도가 잦거나 심한 강도의 편두통 환자에서는 급성기 치료와 예방 치료 모두 필요하다. 약 40% 정도의 삼화편두통 환자와 대부분의 만성편두통 환자는 예방 치료가 필요하나 이 중 3-13%의 환자만이 예방 치료를 받는 것으로 보고되어 실제 임상에서는 편두통 예방 치료가 충분히 시행되지 않고 있다고 추정된다.<sup>16</sup> 편두통 예방 치료의 목적은 편두통발작의 빈도, 중증도, 지속 시간 및 장애를 줄이고, 급성기 구제 약물의 효과를 상승시키며, 사용 빈도를 감소시켜서 만성매일두통으로의 변형을 방지하고, 편두통으로 인한 전반적인 치료 비용을 절감시키는 데 있다. 예방 치료는 편두통 치료에 가장 중요한 부분이기 때문에 최근 대한두통학회는 대한신경과학회와 함께 근거중심 진료지침을 발표하였다.

#### 1) 예방 치료에 대한 적응증과 환자 선별

대한두통학회의 진료지침에서는 다음과 같은 상황에서 편두통 환자에게 예방 치료를 고려한다. 첫째, 급성기 치료에도 불구하고 편두통발작으로 인하여 환자의 삶의 질과 일상생활에 중대한 장애가 있는 경우이다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 강함). 둘째, 편두통일수가 월 4일 이상으로 두통의 빈도가 잦은 경우이다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 강함). 셋째, 급성기 치료 약물이 급

**Table 3.** ICHD-3 criteria for medication overuse headache

A. Headache on $\geq 15$ days/month in a patient with a preexisting headache disorder
B. Regular overuse for $>3$ months of $\geq 1$ drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache, with medication overuse defined as:
1. $\geq 10$ days/month for ergotamine, triptans, opioids, combination analgesics, and a combination of drugs from different classes that are not individually overused
2. $\geq 15$ days/month for acetaminophen, acetylsalicylic acid, NSAIDs and other nonopioid analgesics
C. The headache cannot be better accounted for by another diagnosis

ICHD-3; International Classification of Headache Disorders-3, NSAID; nonsteroidal antiinflammatory drug.

기이거나 효과가 없거나 부작용이 문제가 되는 경우이다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 약함). 넷째, 급성기 치료 약물의 과용이 있는 경우이다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 강함). 마지막으로 반신마비편두통, 뇌간조짐편두통, 지속조짐편두통, 편두통뇌경색 등의 특정한 비전형편두통이 있는 경우이다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 약함).

그리고 두통 빈도와 장애 정도에 따라 예방 치료가 필요(offered) 또는 고려(considered)로 선별하는 방법을 사용할 수도 있다(Table 4).<sup>16,17</sup> 미국두통학회의 합의안은 정상생활이 가능한 두통일이 한 달에 6일 이상일 경우, 중등도의 장애를 동반한 두통이 한 달에 4-5일 이상일 경우, 심한 장애가 동반되거나 침상 안정이 필요한 정도의 심한 두통일이 3일 이상일 경우에는 편두통 예방 치료가 필요하다고 권고하고 있다. 또한 정상생활이 가능한 두통일이 4-5일 이상이거나 심한 장애를 동반하는 두통일이 2일 이상일 경우에는 편두통 예방 치료를 고려할 수 있다고 권고한다. 예방 치료를 계획하

기 전에 두통일기로 두통 빈도, 강도와 장애 정도를 파악하고 급성기 치료 약물을 적절하게 사용하는지에 대하여 점검하고 환자를 교육하고, 생활 양식을 교정해야 한다.

## 2) 편두통 경구 예방 치료의 원칙

예방 치료제를 선택할 때에는 약물 효능, 치료자의 경험, 약물 부작용, 환자의 선호도, 편두통 유형 및 동반질환 여부 등을 고려하여 선택하며 가임기 여성의 경우 임신과 수유의 계획도 고려하여야 한다. 성공적인 예방 치료를 위하여 고려할 몇 가지 기본 원칙을 소개하겠다.

### (1) 근거중심의 예방 치료 약물 선택

잘 설계된 임상시험의 근거에 기반하여 효능이 확립된 경구 약제를 우선적으로 선택한다. 대한두통학회의 삼화편두통의 예방 치료 약제에 대한 진료지침은 2012년 미국신경과학회(American

**Table 4.** Identifying patients for preventive treatment based on headache expert recommendation<sup>16</sup>

Degree of disability <sup>a</sup>	Headache days/month				
	2	3	4-5	6-10	11-14
No impairment	-	-	Considered	Offered	Offered
Some impairment	-	Considered	Offered	Offered	Offered
Severe impairment	Considered	Offered	Offered	Offered	Offered

<sup>a</sup>As measured by scores on the Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS).<sup>17</sup>

**Table 5.** Recommended medications with evidence of efficacy in episodic migraine prevention<sup>18</sup>

First-line agents (established efficacy)	Second-line agents (probably effective)	Other medications (possibly effective)
Antiepileptic drugs	Antidepressants	ACE inhibitors
Divalproex sodium	Amitriptyline	Lisinopril
Valproate sodium <sup>a</sup>	Venlafaxine	Alpha-agonists
Topiramate	Beta-blockers	Clonidine
Beta-blockers	Atenolol	Guanfacine
Metoprolol <sup>a</sup>	Nadolol	Antiepileptic drugs
Propranolol	Triptans	Carbamazepine
Timolol <sup>a</sup>	Naratriptan <sup>b</sup>	Beta-blockers
Triptans	Zolmitriptan <sup>b</sup>	Nebivolol
Frovatriptan <sup>b</sup>		Pindolol
		Antihistamines
		Cyproheptadine
		ARBs
		Candesartan

ACE; angiotensin-converting enzyme, ARBs; angiotensin receptor blockers.

<sup>a</sup>Not covered by Korea National Health Insurance Service for the treatment of migraine; <sup>b</sup>Short-term prevention of menstrual migraine.

Academy of Neurology)에서 발표한 진료지침(Table 5)<sup>18</sup>을 바탕으로 2012년 이후의 약제에 대한 임상 연구와 각국의 진료지침을 분석한 후, 국내에서 사용 가능과 보험 인정 여부 및 전문가 의견을 반영하여 국내 실정에 맞게 수용개작(adaptation)하였다(Table 6). 삼화편두통의 경구 예방 치료제로 항전간제 중에는 divalproex sodium과 topiramate를, 베타차단제 중에는 propranolol과 metoprolol을, 항우울제 중에는 amitriptyline을 우선적으로 권고하였다. 그 다음으로 칼슘통로차단제인 flunarizine, 베타차단제인 atenolol과 nadolol 및 안지오텐신수용체길항제인 candesartan을 권고하였다.

만성편두통의 경구 예방 치료제로는 topiramate가 약물과용두통 동반 여부에 상관 없이 만성편두통 환자의 예방 치료에 효과가 입증되어 가장 높은 수준의 근거를 가진다. 그 외 선택 가능한 만성 편두통의 예방 치료 약제들은 divalproex sodium, tizanidine, ga-

bapentin 등이 있으나 근거수준은 낮다.<sup>19</sup>

## (2) 환자의 여러 인자를 고려한 최선의 약물 선택

근거중심의 치료지침은 치료제를 선택하는데 도움이 될 수 있지만 임상적인 판단이 더 중요하다. 환자에 따른 금기 약물의 사용을 피하고 가임 연령기의 여성에서는 임신과 수유할 때 발생할 수 있는 약물의 잠재적 위험성에 대하여 고려하여야 한다. 예를 들어 divalproex sodium과 topiramate은 선천성결손증을 일으킬 수 있는 위험성 때문에 확실한 피임법을 사용하지 않는 가임기 여성에게 처방하지 않는다.

편두통 환자가 가지고 있는 다양한 동반이환질환과 내과적 또는 정신과적 공존질환을 파악하여 함께 치료할 수 있는 약제를 우선적으로 선택한다.<sup>20</sup> 뇌졸중, 뇌전증, 우울증, 불안증, 승모판폐쇄부전, 레이노증후군 등은 편두통 환자에서 흔하게 나타날 수 있는 중요한 동반질환이다. 우울증이 있는 경우 항우울제를 선택하면 두통과 함께 우울증도 호전될 수 있다.<sup>21</sup> 고혈압, 빈맥, 떨림, 안절부절못함이 동반될 경우는 베타차단제를, 뇌전증이 있는 환자는 항경련제를 우선적으로 선택할 수 있다. 반대로 동반이환질환 또는 공존질환을 악화시키거나 병용 약물과 상호작용이 있는 약제는 피한다. 선택적세로토닌재흡수억제제와 삼환계항우울제의 혼합은 혈압을 높이고 경련의 역치를 낮출 수 있으므로 피하며, verapamil과 propranolol은 동기능부전증(sick sinus syndrome)을 유발할 수 있기 때문에 병용하지 않는다. 모노아민산화효소억제제와 선택적세로토닌재흡수억제제 또는 삼환계항우울제의 혼합은 세로토닌증후군을 유발할 수 있다. 이 외에도 과거 예방 치료에 대한 반응, 치료자의 경험, 약물 부작용, 환자의 선호도, 편두통 아형 등을 고려하여 선택한다.

## (3) 선택한 약물의 투약 계획

선택한 약제는 부작용을 줄이기 위하여 저용량으로 시작하여 천천히 증량한다. 각 예방 약제가 목표 용량에 도달하거나 적절한 예방 효과가 나타나거나 또는 부작용이 나타날 때까지 증량한다. 단일 예방 약제로 적절한 효과에 도달하지 못하거나 목표 용량에 도달하기 전에 부작용이 나타난 경우에는 다른 약물군과 병용 요법을 고려한다.

대한두통학회의 진료지침은 경구 약제의 효능 평가는 적정 용량 또는 최대 내약 용량에서 적어도 2개월 이상 사용한 후 판단하도록 권고하고 있다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 약함). 2개월 정도 유지하여도 치료 반응이 없을 경우에는 예방 치료 약제를 변경한다. 약제의 효과 평가를 위하여 두통일기, 두통달력 등으로 모니터

**Table 6.** Clinical practice guideline for episodic migraine prevention

Drugs	Level of evidence	Strength of recommendation
<b>Antiepileptic drugs</b>		
Topiramate, divalproex sodium	High	Strong for
Valproate sodium	High	Weak for
Gabapentin	Very low	Weak against
Levetiracetam, zonisamide	Low	Weak for
<b>Beta-blockers</b>		
Propranolol, metoprolol	High	Strong for
Atenolol, nadolol	Moderate	Weak for
Nebivolol	Low	Weak for
Bisoprolol, pindolol	Expert opinion	Weak against
<b>Calcium channel blockers</b>		
Flunarizine	High	Weak for
Cinnarizine	Low	Weak for
Nicardipine, nifedipine, nimodipine, verapamil	Expert opinion	Weak against
<b>Antidepressants</b>		
Amitriptyline	Moderate	Strong for
Venlafaxine	Moderate	Weak for
Nortriptyline	Very low	Weak for
Fluoxetine	Very low	Weak against
<b>ARBs and ACEs</b>		
Candesartan	Moderate	Weak for
Lisinopril	Low	Weak for
Telmisartan	Low	Strong against

ARBs; angiotensin receptor blockers, ACE; angiotensin-converting enzyme.

터링이 필요하다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 강함).

편두통 예방 치료를 중단하는 시점은 환자의 개개인의 필요와 치료에 대한 반응에 따라 다르다. 특히 병력이 오래된 만성편두통 환자나 이전에 예방 치료에 실패하였던 환자는 중단할 때 주의하여야 한다. 너무 빨리 조기에 치료를 중단하면 두통이 악화될 수 있고 다시 투여하여도 이전만큼 조절이 안될 수 있기 때문에 일단 두통이 잘 조절이 된 후에 의사와 환자가 같이 상의하여 결정한다. 예방 약제는 3개월 이상 유지한 후 편두통이 잘 조절된다면 점차 줄여서 중단할 수 있다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 약함). 예방 약제를 중단할 때에는 약물의 용량을 2-4주 간격으로 천천히 감량하는 것이 좋다. 예방 약물을 감량하거나 중단하였을 때 편두통의 빈도가 증가하면 약물 용량을 증량하거나 다시 시작하기를 제안한다(근거수준: 전문가 의견, 권고등급: 약함).

#### (4) 약물 순응도를 높이기 위한 노력

경구 예방 치료를 장기간 지속하는 것은 효과 면에서나 부작용 면에서도 좋지 않다. 8,688명의 만성편두통 환자를 대상으로 14개 예방 약물의 순응도를 조사한 연구에서 6개월에 26-29%, 12개월에 17-20% 정도로 매우 순응도가 낮았다.<sup>22</sup> 환자의 선호도를 파악하여 치료에 반영하고 치료 과정에서 발생할 수 있는 부작용에 대하여 교육하여 순응도를 높일 수 있다.

#### (5) 현실적인 목표 설정

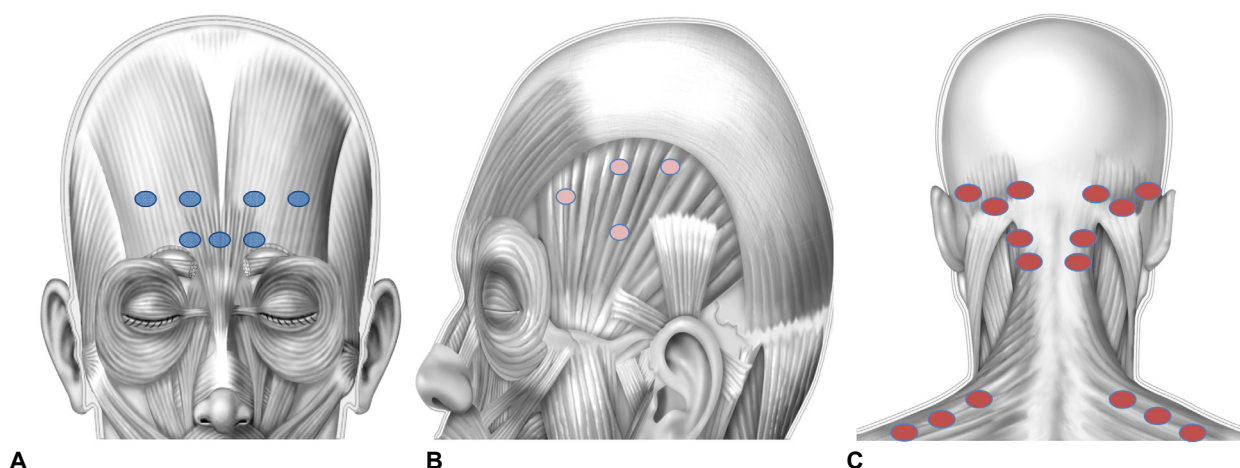
치료에 대한 현실적인 환자 기대치를 잘 설정하여야 성공할 수 있다. 환자는 편두통 예방 치료를 하면 치료를 시작한 직후에 편두

통발작이 없어질 것으로 기대하지만 대부분의 예방 약제는 효과가 나타날 때까지 시간이 걸린다. 환자도 편두통 예방 치료의 성공을 어떻게 정의하는지 이해하여야 하고 환자와 같이 개별적인 치료 목표를 설정하고 공유한다. 일반적으로 제시되는 현실적인 예방 치료의 목표는 월두통일수나 월편두통일수를 50% 이상 감소시키는 것이다.<sup>23</sup> 환자의 두통 지속 시간, 두통 강도를 감소시키고 급성기 치료의 효과를 개선시켜서 편두통 관련 장애를 감소시키는 것도 부차적인 목표이다. 어떤 경우는 월편두통일수가 50% 미만으로 감소해야 효과가 있다고 평가하지만 만성편두통과 같은 경우에는 두통의 강도만 줄어도 삶의 질이 향상되고 두통 관련 장애가 감소한 것으로 평가할 수 있다.<sup>24</sup>

### 3) 편두통 주사 예방 치료의 원칙

편두통 예방을 위한 주사 치료제는 보툴리눔독소A형(onabotulinumtoxinA)과 CGRP의 작용을 억제하기 위한 단클론항체(monoclonal antibody)인 fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, erenumab이 있다.<sup>25-31</sup> 보툴리눔독소A형은 만성편두통에 미국 FDA의 승인을 받았고, 항CGRP단클론항체는 삼화편두통과 만성편두통에 모두 승인을 받았다.

일반적으로 경구 예방 치료의 원칙이 주사 예방 치료에도 적용되지만 치료 용량까지 증량할 필요가 없는 것이 가장 큰 차이점이다. 보툴리눔독소A형은 처음부터 치료 용량인 155 단위를 피하주사하고 항CGRP단클론항체도 처음부터 정해진 용량을 피하주사한다.



**Figure.** The PREEMPT fixed-site, fixed dose injection paradigm of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. The anatomic injection sites follow distributions and areas innervated by the trigeminal nerve complex. (A) Corrugator: 5 U each side, procerus: 5 U (one site), frontalis: 10 U each side. (B) Temporalis: 20 U each side. (C) Occipitalis: 15 U each side, cervical paraspinal: 10 U each side, trapezius: 15 U each side.

## (1) 보툴리눔독소A형

Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 연구로 FDA의 승인된 프로토콜에 따라 주사하도록 한다.<sup>25,26</sup> 먼저 각 주사 부위마다 5 단위씩 정해진 31 부위에 총 155 단위 고정 용량(fixed dose)을 주사한다. 주입하는 근육은 눈썹쭈름근(corrugators), 눈살근(proceus), 전두근(frontalis), 측두근(temporalis), 후두근(occipitalis), 경부척추옆근(cervical paraspinals), 등세모근(trapezius)이다(Fig.). 압통이 있다면 의사의 재량에 따라 통증 부위마다 추가적으로 5 단위씩, 최대한 40 단위까지 주사할 수 있어서 최대 39 부위에 195 단위까지 주사(followed the pain)하는 것을 허용한다. 흔한 부작용으로는 경부통, 눈꺼풀 처짐, 주사 부위의 통증, 투여 부위의 근위약감 등이 있으나 대부분 일시적으로 나타나며 시간이 경과하면 호전된다. 이 중 가장 환자에게 불편한 부작용은 눈꺼풀 처짐으로 안면근육의 해부학적 지식과 주사 경험으로 예방할 수 있다. 편두통 예방제로서 2번 이상 주사한 후 보툴리눔독소의 효과를 판정하는 것을 권한다. 처음 투여할 때 효과가 미미하였더라도 두 번째 효과가 나타나는 경우도 있으며 효과가 있는 환자에게는 주기적인 투여로 지속적인 효과를 기대할 수 있다.

## (2) 새로운 주사 예방 치료제의 소개: 항CGRP단클론항체

개발된 항CGRP단클론항체는 총 4가지이며 erenumab, fremanezumab, galcanezumab은 2018년부터 미국에서 환자 치료에 사용되기 시작하였고 eptinezumab도 2020년 2월 FDA의 사용 승인을 받았다. 이 중 3가지(fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab)는 CGRP 리간드(ligand)에 대한 항체이며 erenumab은 CGRP수용체에 대한 항체이다. 이들 모두 무작위 배정 이중눈가림 위약 비교 연구에서 삼화편두통<sup>27-31</sup>과 만성편두통<sup>32-35</sup>의 예방 치료에 대한 효능, 안전성 및 내약성을 입증하였다. 이들은 에르고트추출물인 methysergide가 1962년 FDA에 의하여 승인된<sup>36</sup> 이후 편두통 예방 약제로 개발된 최초의 질병 특이 예방 약물이다.

Erenumab (Aimovig, Amgen/Novartis)은 유일한 CGRP수용체에 대한 항체로 가장 먼저 미국 FDA에 허가되어 70 mg 또는 140 mg을 피하주사로 한 달에 1회 투여한다. Galcanezumab (Emgality, Eli Lilly)은 초기 부하 용량인 240 mg을 피하주사 후 120 mg을 매달 피하주사한다. 편두통뿐 아니라 군발두통 예방 치료에도 효과가 입증되었다. Fremanezumab (Ajovy, Teva)은 반감기가 길어 225 mg을 한 달에 1회 피하주사 또는 625 mg을 분기에 1회 피하주사할 수 있다. Eptinezumab (Vyapti, Lundbeck)은 유일한 정맥주사제로 분기에 1회 투여한다. 국내에서는 erenumab, galcanezumab, fremanezumab의 편두통 예방 효과에 대한 임상시험이 종료 또는 진행 중이며 galcanezumab이 2019년 9월 가장 먼저 허가되어 임상에서 사용하고 있다.

항CGRP단클론항체들은 기존의 경구 약제와는 달리 용량 조절이 필요 없고 효과의 발현이 빠르고 다른 약제와 상호작용이 없는 장점을 가지고 있다. 모두 수일에서 1주 이내에 빠른 치료 효과를 나타내며, 경구 예방 치료를 같이 병행하는 환자뿐 아니라 이전에 예방 치료에 실패한 환자에게도 효과적이다.<sup>37-39</sup> 간에서 대사되거나 신장으로 배설되지 않기 때문에 다른 약제와의 약물 상호작용이 적어서 다른 편두통 경구 약제 또는 주사 예방 치료와 함께 사용할 수 있다. 또한, 주사 부위 통증과 주사 부위 발진이 나타나는 것 외에는 특별한 부작용이 없었고 위약과 유사한 내약성을 보였다.<sup>7</sup> 하지만 장기 사용에 대한 안전성은 실제 임상 경험에서 확보해야 할 것이다.

항CGRP단클론항체를 사용하는 데에 가장 어려운 점은 비싼 약제 비용이다. 따라서 항CGRP단클론항체에 의한 치료 효과는 보장하면서 비용-효과적으로 사용하려면 편두통을 정확히 진단하고 처방하는 것이 중요하다. 이미 예방 치료를 받고 있는 환자에서 항CGRP단클론항체를 시작하려는 경우, 기존의 예방 약물과 항체 간의 상호작용의 위험이 거의 없기 때문에 기존 요법에 항체를 추가하고 항체의 예방 효과가 입증될 때까지 약제를 변경을 하지 않는 것을 권한다.

항체주사도 충분한 기간 동안 유지한 후에 효과를 평가하여야 한다. 매달 주사하는 환자는 3개월 치료한 후에, 분기마다 주사하는 환자는 6개월 치료한 후에 효과를 평가할 것을 권고한다. 3개월 또는 6개월의 치료 후 의사와 환자가 항체 치료의 효과를 재평가할 때 치료 효과가 확실할 때에만 투여를 지속한다. CGRP수용체길항제인 게판트제열 중에 atogepant와 rimegepant는 편두통 예방 치료제로 연구가 진행되고 있다.

항체주사도 충분한 기간 동안 유지한 후에 효과를 평가하여야 한다. 매달 주사하는 환자는 3개월 치료한 후에, 분기마다 주사하는 환자는 6개월 치료한 후에 효과를 평가할 것을 권고한다. 3개월 또는 6개월의 치료 후 의사와 환자가 항체 치료의 효과를 재평가할 때 치료 효과가 확실할 때에만 투여를 지속한다. CGRP수용체길항제인 게판트제열 중에 atogepant와 rimegepant는 편두통 예방 치료제로 연구가 진행되고 있다.

### 3. 신경조절치료(neuromodulation)과 생체행동요법(biobehavioral therapies)

#### 1) 신경조절치료

신경조절치료란 비약물적인 방법으로서 주로 신경자극 등을 통하여 뇌에 기능적인 변화를 일으켜 뇌기능장애를 조절하는 치료 방법을 말한다. 편두통에도 전류 또는 자기장으로 중추 또는 말초 신경계를 자극함으로써 두통과 관련된 통증기전을 조절하는 몇 가지 비침습적 장치가 개발되었다.

최근 편두통의 급성 및 예방 치료를 위한 전기삼차신경자극술



(electrical trigeminal nerve stimulation), 편두통의 급성기 치료를 위한 경피미주신경자극술(transcutaneous vagus stimulation), 편두통의 급성 및 예방 치료를 위한 단일자극두개경유지자극술(single-pulse transcranial magnetic stimulation)이 효능과 안전성을 입증하여<sup>40,41</sup> FDA의 승인을 받았고 전기삼차신경자극술은 국내에서도 편두통의 치료에 허가를 받아 사용이 가능하다. 신경조절치료는 비약물 요법을 선호하는 환자와 약물 요법에 반응하지 않거나 금기증이 있거나 부작용이 있는 환자에게 시도해볼 수 있다.

## 2) 생체행동요법

모든 만성 질환과 마찬가지로 편두통 관리에 환자를 교육하고 생활 양식을 교정하는 것이 중요하다. 유발인자를 피하고, 피할 수 없는 유발인자는 관리하고 식사와 수면, 운동 및 적절한 수분 섭취에 대하여 각각의 환자에 맞게 접근하는 것이 중요하다. 두통 예방 치료로서 행동 요법의 목표는 부작용이 있거나 원치 않는 약물 치료에 대한 의존도를 감소시키고, 편두통에 대하여 스스로의 조절 능력을 향상시키는 것이다.

편두통을 포함한 여러 두통에 대한 행동 요법의 메타분석 연구나 근거중심 연구에 따르면 인지행동요법(cognitive behavioral therapy) 및 생체피드백요법(biofeedback therapy), 이완요법(relaxation therapy)을 포함한 생체행동요법은 편두통의 급성 및 예방 치료에 효과적이고 예방적 사용에 대한 근거수준 A이다.<sup>42-47</sup> 환자가 비약물적 치료를 선호하거나 약물 치료의 순응도가 떨어지거나 내성이 생겼거나 특정 약물에 의학적으론 금기일 때, 약물 치료 효과가 적거나 부작용이 심할 때, 임신 중이나 수유 중이거나 임신을 계획할 때, 급성기 약물의 과용 병력이 있을 때, 스트레스가 심하거나 스트레스 대처 능력이 부족할 때에는 비약물적 치료를 권고할 수 있다.

생체행동요법은 단독으로 또는 약물 치료와 증재 치료를 함께 사용할 수 있다. 생체행동요법과 약물 요법을 병행하는 것이 둘 중 한 가지 치료를 단독으로 사용하는 것보다 치료적 효과가 클 것으로 추정된다.<sup>43,44,48</sup>

## 결론

편두통 환자 중 강도와 장애가 심하고, 빈도가 잦거나 또는 경구제 사용이 부작용과 효과 부족으로 제한되는 경우에 예방 약제 투여를 고려해야 한다. 치료제의 선택은 효과의 근거수준, 진료의 경험, 부작용, 환자의 선호도, 두통의 아형, 동반 또는 공존질환, 병용 약제 및 임신 여부 등을 고려하여 정해야 한다. 예방 약제 투여 원칙은 저용량에서 시작하여 치료 효과를 얻을 때까지 서서

히 증량하고 최소 2-3개월은 지속하는 것이다. 효과와 내약성의 평가는 의사와의 상담을 통하여 환자가 주도하여 결정해야 한다. 타당도가 입증된 기능도, 장애도 및 삶의 질의 평가가 중요하며 환자 중심의 결과 측정을 통하여 치료의 지속, 증량, 병용 요법 또는 대체 치료를 결정해야 한다.

트립탄, 에르고타민, 비스테로이드소염진통제 및 복합제 등 많은 효과가 입증된 급성기 약제가 있다. 예방 약물의 경우와 마찬가지로 개인별로 효과, 부작용, 금기 및 약물 상호작용을 고려하여 급성기 약물을 선택해야 한다.

경피미주신경자극술은 편두통의 급성기 치료에, 단일자극두개경유지자극술과 상안와신경(supraorbital nerve)자극술은 예방 치료와 급성기 치료에 허가되었다. 이들 비약물적 치료는 약물 치료를 원하지 않거나 효과가 적고 금기 또는 부작용으로 사용할 수 없는 경우에 특히 유용하다. 인지행동요법 및 생체피드백요법, 이완요법을 포함한 생체행동요법은 편두통 치료의 근거수준은 A로 예방 치료에서 반드시 고려해보아야 한다. 단독 또는 약물 치료와 병행할 수 있고 특히 약물 치료에 효과가 미흡하거나 임신/수유 중인 환자에는 좋은 선택이다. 더불어 교육과 생활습관 교정은 모든 편두통 환자에게 필수적이다.

## REFERENCES

1. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
2. Kim BK, Chu MK, Lee TG, Kim JM, Chung CS, Lee KS. Prevalence and impact of migraine and tension-type headache in Korea. *J Clin Neurol* 2012;8:204-211.
3. Kim BK, Chung YK, Kim JM, Lee KS, Chu MK. Prevalence, clinical characteristics and disability of migraine and probable migraine: a nationwide population-based survey in Korea. *Cephalalgia* 2013;33:1106-1116.
4. World Health Organization. Global health estimates 2015: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. [online] 2016 [cited 2018 Oct 26]. Available from: URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html).
5. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877-897.
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava, Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018;19:17.
7. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019;59:1-18.
8. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment

- of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
9. Millson DS, Tepper SJ, Rapoport AM. Migraine pharmacotherapy with oral triptans: a rational approach to clinical management. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:391-404.
10. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-1454.
11. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, et al. Comparison of frovatriptan plus dextetopofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia* 2014;34:434-445.
12. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2019;381:2230-2241.
13. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:555-567.
14. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-149.
15. Raffaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1409-1415.
16. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
17. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 2001;56 Suppl 1:S20-S28.
18. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337-1345.
19. Starling AJ, Vargas BB. A narrative review of evidence-based preventive options for chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:49.
20. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, Pearlman SH, Hahn SR, Scher AI, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities-clinical considerations for monotherapy vs polytherapy. *Headache* 2007;47:585-599.
21. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Anxiety and depression in probable migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 2017;37:845-854.
22. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35:478-488.
23. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38:815-832.
24. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Outcome of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20:2.
25. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
26. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
27. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123-2132.
28. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008.
29. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1080-1088.
30. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-1454.
31. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241-254.
32. 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.
33. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113-2122.
34. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:2211-2221.
35. Lundbeck Worldwide. FDA approves Lundbeck's Vyepti™ (eptinezumab-jjmr) – the first and only intravenous preventive treatment for migraine. [online] 2020 Feb 22 [cited 2020 Mar 10]. Available from: URL:<https://investor.lundbeck.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-lundbecks-vyeptim-eptinezumab-jjmr-first-and-only>.
36. U.S. Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Drugs@FDA: FDA approved drug products. Methysergide maleate. [online] 2001 Dec 3 [cited 2018 Oct 26]. Available from: URL:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=012516>.
37. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, 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, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392:2280-2287.
38. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, 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.
39. Mulleners W, Kim BK, L'inez MJ, Lanteri-Minet M, Aurora SK, Nichols RM, et al. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the CONQUER study. *J Neurol Sci* 2019;405 Suppl:128.

40. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* 2018;38:1038-1048.
41. Chou DE, Gross GJ, Casadei CH, Yurakh MS. External trigeminal nerve stimulation for the acute treatment of migraine: open-label trial on safety and efficacy. *Neuromodulation* 2017;20:678-683.
42. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:125-140.
43. Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med* 2010;77 Suppl 3:S72-S76.
44. Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain* 2015;9:213-224.
45. Holroyd KA, Penzien DB. Psychosocial interventions in the management of recurrent headache disorders. 1: overview and effectiveness. *Behav Med* 1994;20:53-63.
46. Cousins S, Ridsdale L, Goldstein LH, Noble AJ, Moorey S, Seed P. A pilot study of cognitive behavioural therapy and relaxation for migraine headache: a randomised controlled trial. *J Neurol* 2015;262:2764-2772.
47. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Treatment update of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:26.
48. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioral migraine management, or their combination on outcomes of optimized acute treatment in frequent migraine: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871.