

Ubrogepant 和 Rimegepant 治疗急性期偏头痛疗效与安全性的 Meta 分析^Δ

刘鑫^{1*}, 钟小燕², 徐昌静^{1,2}, 付礼亚¹, 田冬梅¹, 余彬³, 黄毅岚^{2#} (1.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000; 3.绵阳市中心医院药学部, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2017-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.18

摘要 目的:系统评价Ubrogepant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据及临床试验注册网站等,检索时限均为建库起至2020年1月,收集Ubrogepant和Rimegepant(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗急性期偏头痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具评价文献质量,采用Stata 16.0软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,共计7 989例患者。Meta分析结果显示,Ubrogepant组[RR=1.65, 95% CI(1.38, 1.98), $P<0.001$]、Rimegepant组[RR=1.69, 95% CI(1.46, 1.95), $P<0.001$]服药后2 h无痛患者比例,Ubrogepant组[RR=1.35, 95% CI(1.20, 1.53), $P<0.001$]、Rimegepant组[RR=1.37, 95% CI(1.24, 1.51), $P<0.001$]服药后2 h无最烦人症状患者比例及其他次要结局指标(服药后2 h内疼痛缓解患者比例、服药后2~24 h持续无痛患者比例、服药后2~24 h持续疼痛缓解患者比例、服药后2 h无畏光患者比例、服药后2 h无畏声患者比例、服药后2 h无恶心患者比例)均显著优于对照组($P<0.05$)。安全性方面,Ubrogepant组患者总不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI(0.87, 1.25), $P=0.646$]、Rimegepant组患者总不良反应发生率显著高于对照组[RR=1.23, 95% CI(1.01, 1.50), $P=0.043$];两组患者其他安全性指标(恶心、头晕、口干、嗜睡、尿路感染发生率)与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:Ubrogepant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效显著;Ubrogepant的安全性较高,而Rimegepant可能会增加不良反应的发生。

关键词 降钙素基因相关肽受体拮抗剂;Ubrogepant;Rimegepant;急性期偏头痛;疗效;安全性;Meta分析

- unfallversicherung: Xgeva, Amgen[R]. 2015-11.
- [20] CHAWLA S, BLAY JY, RUTKOWSKI P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12):1719-1729.
- [21] THOMAS D, HENSHAW R, SKUBITZ K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3):275-280.
- [22] UEDA T, MORIOKA H, NISHIDA Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10):2149-2154.
- [23] RUTKOWSKI P, FERRARI S, GRIMER RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9):2860-2868.
- [24] BRANSTETTER DG, NELSON SD, MANIVEL JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16):4415-4424.
- [25] CAMPANACCI L, SAMBRI A, MEDELLIN MR, et al. A new computerized tomography classification to evaluate response to Denosumab in giant cell tumors in the extremities[J]. *Acta Orthop Traumatol*, 2019, 53(5):376-380.
- [26] RUTKOWSKI P, GASTON L, BORKOWSKA A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone-multicenter analysis outside clinical trial[J]. *EJSO*, 2018, 44(9):1384-1390.
- [27] ZOU C, LIN T, WANG B, et al. Managements of giant cell tumor within the distal radius: a retrospective study of 58 cases from a single center[J]. *J Bone Oncol*, 2019. DOI:10.1016/j.jbo.2018.100211.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心.地舒单抗注射液申请上市技术审评报告[R]. 2019-10.
- [29] BIERMANN JS, CHOW W, REED DR, et al. NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2: 2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. DOI:10.6004/jncn.2017.0017. (收稿日期:2020-04-29 修回日期:2020-06-18) (编辑:孙冰)
- Δ 基金项目:四川省科学技术厅重点研发(重大科技专项)项目(No.2019YFS0180);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ540)
- * 硕士研究生。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0830-3165787。E-mail:lewxinn@outlook.com
- # 通信作者:教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0830-3165787。E-mail:hy13160131@163.com

Efficacy and Safety of Ubrogapant and Rimegepant in the Treatment of Acute Migraine: A Meta-analysis

LIU Xin¹, ZHONG Xiaoyan², XU Changjing^{1,2}, FU Liya¹, TIAN Dongmei¹, YU Bin³, HUANG Yilan² (1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Ubrogapant and Rimegepant in the treatment of acute migraine, and to provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang database and Clinicaltrials. gov, randomized controlled trials (RCTs) about the Ubrogapant and Rimegepant (trial group) versus placebo (control group) in the treatment of acute migraine were collected during the inception to Jan. 2020. After literature screening and data extraction, quality assessment was performed using the bias risk assessment tool provided by the Cochrane system evaluator manual 5.1.0. Meta-analysis was performed by using Stata 16.0 software. RESULTS: Eight RCTs with a total of 7 989 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the proportion of patients who were free from pain at 2 h postdose in Ubrogapant group [RR=1.65, 95% CI(1.38, 1.98), $P<0.001$] and Rimegepant group [RR=1.69, 95% CI (1.46, 1.95), $P<0.001$], the proportion of patients who were free from the most bothersome symptom at 2 h postdose in Ubrogapant group [RR=1.35, 95% CI (1.20, 1.53), $P<0.001$] and Rimegepant group [RR=1.37, 95% CI (1.24, 1.51), $P<0.001$], and other secondary outcome indicators (i.e. the proportion of patients with pain relief at 2 h postdose, the proportion of patients with sustained freedom from pain from 2-24 h postdose, the proportion of patients with sustained pain relief from 2-24 h postdose, the proportion of patients without photophobia at 2 h postdose, the proportion of patients without phonophobia at 2 h postdose, the proportion of patients without nausea at 2 h postdose) were all significantly better than control group ($P<0.05$). In terms of safety, there was no statistical significance in the incidence of total ADR between Ubrogapant group and control group [RR=1.04, 95% CI(0.87, 1.25), $P=0.646$], but the incidence of total ADR in Rimegepant group were significantly higher than control group [RR=1.23, 95% CI (1.01, 1.50), $P=0.043$]. There was no statistical significance in other security indicators (i.e. incidence of nausea, dizziness, dry mouth, somnolence, urinary tract infection) in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Ubrogapant and Rimegepant are effective in the treatment of acute migraine. Ubrogapant is safe, while Rimegepant may increase the incidence of ADR.

KEYWORDS Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists; Ubrogapant; Rimegepant; Acute migraine; Efficacy; Safety; Meta-analysis

偏头痛是一种以单侧中度至重度搏动性头痛为特征的周期性、原发性神经系统疾病,可发生于任何年龄阶段,影响着全世界超过13亿的人口,在我国发病率为9.3%^[1-3]。临床针对偏头痛的治疗主要有急性期治疗、预防性治疗、中医治疗、心理治疗和物理治疗等多种疗法,其中急性期治疗的目的是快速止痛、减少偏头痛的再发作以及恢复患者日常生活能力^[4]。目前,用于急性期偏头痛治疗的药物主要有曲坦类药物、非甾体抗炎药(NSAIDs)和麦角胺类药物等,虽然曲坦类药物是治疗急性期偏头痛的特异性药物,但约有30%~40%的偏头痛患者疗效欠佳^[4-5]。此外,由于曲坦类药物具有收缩血管的作用,因此该类药并不适用于合并有心血管系统疾病的患者^[1]。NSAIDs因不良反应(胃肠道反应、胃肠道出血等)较多,使得其应用受到了限制^[6]。有研究发现,极少剂量的麦角胺类药物即可迅速引起药物过量性头痛,故其并不适用于常规治疗^[4]。可见,临床亟需寻找安全、有效的急性期偏头痛治疗药物。

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种肽类神经递质,CGRP及其受体广泛分布于三叉神经血管系统和中枢神经系统,在偏头痛的病理生理机制中发挥了重要作用^[7]。近年来,CGRP及其受体已经成为偏头痛治疗药

物研发的热门靶点^[7]。目前,两种小分子口服CGRP受体拮抗剂——Ubrogapant和Rimegepant均已获得美国FDA批准上市,用于治疗成人急性期偏头痛(有或无先兆)^[8-9]。此外,Rimegepant已获得我国国家药品监督管理局(NMPA)临床试验许可,正在进行国内临床试验^[10]。虽然,有研究报道证实了Ubrogapant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效,但其安全性结果存在较大争议^[7,11]。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了Ubrogapant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效与安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 均符合国际头痛疾病分类第2版或第3版(ICHD-II或ICHD-III)^[12-13]中的相关诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;性别、种族不限;至少1年的偏头痛病史,无论有无先兆;每月发作2~8次;在过去3个月内每月偏头痛时间 < 15 d;能够区分偏头痛和其他类型的头痛。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予Ubrogapant或Rimegepant,对照组患者给予安慰剂;用药剂量、疗程均

不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①服药后2h无痛患者比例;②服药后2h无最烦人症状(包括畏光、恐声及恶心)患者比例。次要结局指标:③服药后2h内疼痛缓解患者比例;④服药后2~24h持续无痛患者比例;⑤服药后2~24h持续疼痛缓解患者比例;⑥服药后2h无畏光患者比例;⑦服药后2h无恐声患者比例;⑧服药后2h无恶心患者比例。安全性指标:⑨总不良反应发生率;⑩恶心发生率;⑪头晕发生率;⑫口干发生率;⑬嗜睡发生率;⑭尿路感染发生率。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②交叉试验;③动物实验;④自身对照试验;⑤开放性研究;⑥综述;⑦个案报道;⑧重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据和临床试验注册网站(Clinicaltrials.gov)等。英文检索词为“Ubrogепant”“MK-1602”“Rimegepant”“BMS-927711”“CGRP receptor antagonist”“Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist”“Migraine”“Acute migraine”;中文检索词为“Ubrogепant”“MK-1602”“Rimegepant”“BMS-927711”“CGRP受体拮抗剂”“降钙素基因相关肽受体拮抗剂”“偏头痛”“急性期偏头痛”。检索时限均为各数据库建库起至2020年1月。采用主题词和自由词相结合的检索方式。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准独立阅读题目和摘要后进行初筛,对可能符合的文献行全文阅读以确定是否纳入,如遇分歧则通过讨论或与第3名研究者讨论后决定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、性别、体质量指数、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入文献的质量进行评价,包括随机序列生成;分配隐藏;对受试者和干预提供者施盲;对结局评估者施盲;结果数据的完整性;选择性报告结果;其他偏倚;每项均分为“低偏倚风险”、“高偏倚风险”和“不清楚”^[14]。

1.5 统计学方法

采用Stata 16.0统计软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,检验水准 $\alpha=0.1$ 。若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用Egger's检验评价发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献372篇,首先利用EndNoteX9去除重复文献,然后进一步阅读文献进行筛选,最终纳入8

篇文章^[15-22],共计7989例患者,其中试验组4877例,对照组3112例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1(因18条文献未有作者,故表中仅以项目编号表示)。

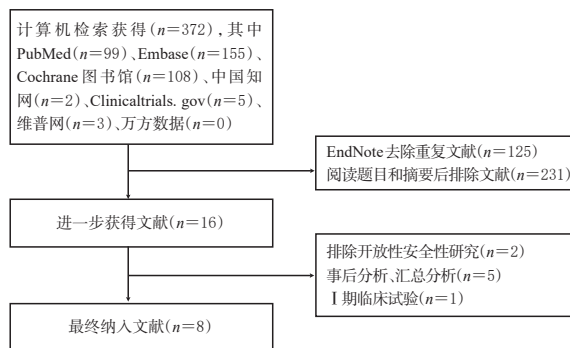


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究质量评价结果

8项研究^[15-22]均为RCT,且均为随机、双盲的临床试验;6项研究^[15-17,19-21]描述了随机序列生成和分配隐藏的具体方案;6项研究^[16-21]结果数据完整;7项研究^[15-21]未选择性报告结果;8项研究^[15-22]均不清楚是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 服药后2h无痛患者比例 8项研究^[15-22]报道了服药后2h无痛患者比例,各研究间无统计学异质性($P=0.459, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,Ubrogепant组[RR=1.65, 95% CI (1.38, 1.98), $P<0.001$]、Rimegepant组[RR=1.69, 95% CI (1.46, 1.95), $P<0.001$]服药后2h无痛患者比例均显著高于对照组。

2.3.2 服药后2h无最烦人症状患者比例 5项研究^[16-17,19-20,22]报道了服药后2h无最烦人症状患者比例,各研究间无统计学异质性($P=0.852, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,Ubrogепant组[RR=1.35, 95% CI (1.20, 1.53), $P<0.001$]、Rimegepant组[RR=1.37, 95% CI (1.24, 1.51), $P<0.001$]服药后2h无最烦人症状患者比例均显著高于对照组。

2.3.3 次要结局指标 Ubrogепant组和Rimegepant组患者的次要结局指标均显著优于对照组($P<0.05$),详见表2。

2.3.4 安全性指标 5项研究^[15-17,19-20]报道了总不良反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.818, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,Ubrogепant组患者总不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI (0.87, 1.25), $P=0.646$]、Rimegepant组患者总不良反应发生率显著高于对照组[RR=1.23, 95% CI (1.01, 1.50), $P=0.043$]。两组患者其他安全性指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发表年份)	干预措施		例数		年龄($\bar{x} \pm s$),岁		男性/女性,例		体质量指数($\bar{x} \pm s$),kg/m ²		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Voss T(2016) ^[15]	Ubrogapant 1 mg,口服	安慰剂,口服	107	113	39.6±10.7	40.5±11.7	12/95	14/99	29.4±7.3	28.5±7.0	①③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
	Ubrogapant 10 mg,口服		108		41.1±10.9		16/92		29.6±7.1		
	Ubrogapant 25 mg,口服		104		41.4±11.5		13/91		29.2±8.1		
	Ubrogapant 50 mg,口服		106		40.7±12.3		14/92		27.8±8.1		
	Ubrogapant 100 mg,口服		102		41.9±11.0		12/90		29.2±7.0		
Dodick DW(2019) ^[16]	Ubrogapant 50 mg,口服	安慰剂,口服	466	485	40.1±11.7	40.9±11.7	48/418	55/430	30.2±8.1	30.0±7.4	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
	Ubrogapant 100 mg,口服		485		40.6±12.0		67/418		30.4±8.0		
Lipton RB(2019) ^{a[17]}	Ubrogapant 25 mg,口服	安慰剂,口服	478	499	41.6±12.4	41.7±12.1	47/431	57/442	29.6±7.0	29.8±7.7	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪
	Ubrogapant 50 mg,口服		488		41.2±12.5		44/444		30.5±7.5		
NCT01657370(2012) ^[18]	Ubrogapant 1 mg,口服	安慰剂,口服	28	28	未报道	未报道	2/26	3/25	未报道	未报道	①③④⑤⑥⑦⑧⑩⑪⑫
	Ubrogapant 10 mg,口服		26				4/22				
	Ubrogapant 25 mg,口服		28				5/23				
	Ubrogapant 50 mg,口服		28				2/26				
	Ubrogapant 100 mg,口服		27				9/18				
Croop R(2019) ^[19]	Rimegepant 75 mg,口服	安慰剂,口服	669	682	40.3±12.1	40.0±11.9	101/568	103/579	31.1±8.2	30.6±8.0	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Lipton RB(2019) ^{b[20]}	Rimegepant 75 mg,口服	安慰剂,口服	537	535	40.2±11.9	40.9±12.1	58/479	63/472	31.0±7.9	31.8±8.5	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪
Marcus R(2014) ^[21]	Rimegepant 10 mg,口服	安慰剂,口服	85	229	41.1±10.36	37.9±11.36	18/67	33/196	未报道	未报道	①③④⑤⑥⑦⑧⑩⑪
	Rimegepant 25 mg,口服		68		36.5±11.92		7/61				
	Rimegepant 75 mg,口服		91		38.5±11.87		10/81				
	Rimegepant 150 mg,口服		90		39.2±11.26		27/63				
	Rimegepant 300 mg,口服		121		41.9±11.46		20/101				
	Rimegepant 600 mg,口服		92		39.3±13.01		16/76				
Lipton RB(2018) ^[22]	Rimegepant 75 mg,口服	安慰剂,口服	543	541	未报道	未报道	未报道	未报道	未报道	未报道	①②③⑤⑥⑦⑧⑩⑪

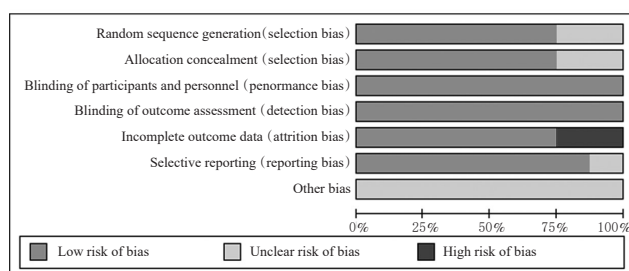


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar chart of bias risk

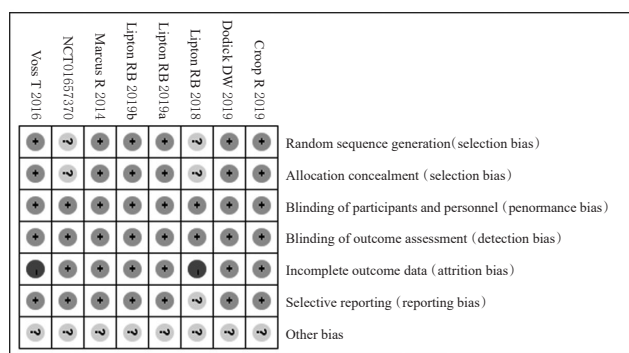


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk chart

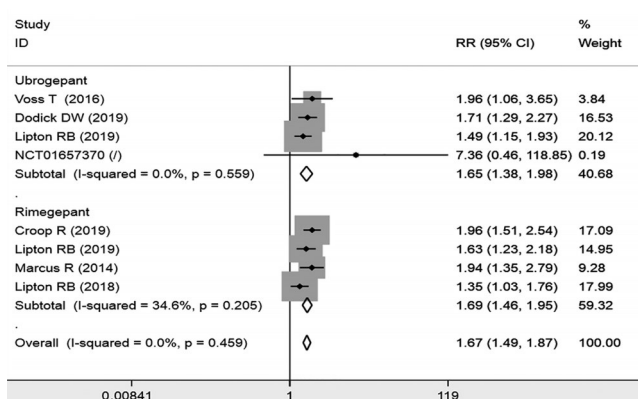


图4 两组服药后2 h无痛患者比例的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of patients who were free from pain at 2 h post-dose in 2 groups

3 讨论

CGRP是降钙素家族中的一员,是一种由37个氨基酸组成的血管舒张肽,外周和中枢神经元均可分泌^[7]。大量研究表明,偏头痛急性发作期间,患者血清CGRP含量显著升高,作用于受体后可引起脑动脉扩张,肥大细胞脱颗粒并引起硬脑膜的神源性炎症,从而引发头痛,且CGRP含量与头痛强度高度相关^[1,7,23]。近年来,CGRP受体拮抗剂已经被公认为是治疗急性期偏头痛具有前景的药物^[24]。其代表药物Ubrogapant和Rimegepant可通过拮抗CGRP受体而发挥治疗急性期偏头痛的作用,同时该药不会引起血管收缩,与曲坦类药物的作用

2.4 发表偏倚分析

采用Stata 16.0软件,以服药后2 h无痛患者比例为目标进行发表偏倚分析,结果见图7。由图7可见,Egger's检验的P值为0.182,提示本研究存在发表偏倚风险的可能性较小。

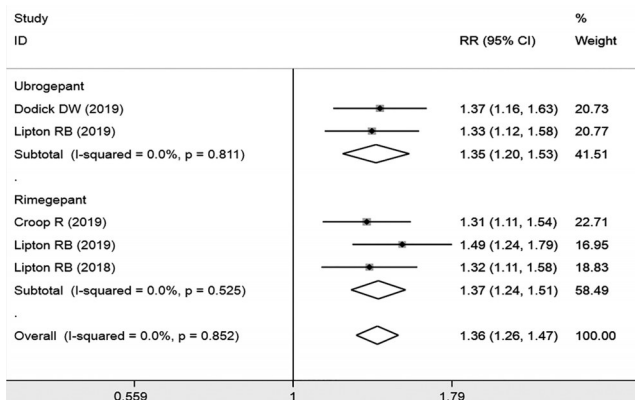


图5 两组患者服药后2 h无最烦人症状患者比例的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the proportion of patients who were free from the most bothersome symptom at 2 h postdose in 2 groups

表2 两组患者次要结局指标的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of secondary outcome indicators in 2 groups

次要结局指标	干预措施	纳入研究数	异质性		效应模型	RR (95% CI)	P
			P	I ² , %			
服药后2 h内疼痛缓解患者比例	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.893	0	固定效应模型	1.25(1.16, 1.34)	<0.001
	Rimegepant	4 ^[19-22]	0.525	0	固定效应模型	1.32(1.25, 1.41)	<0.001
服药后2~24 h持续无痛患者比例	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.869	0	固定效应模型	1.71(1.35, 2.15)	<0.001
	Rimegepant	3 ^[19-21]	0.102	56.2	随机效应模型	2.43(1.70, 3.47)	<0.001
服药后2~24 h持续疼痛缓解患者比例	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.366	5.5	固定效应模型	1.63(1.44, 1.85)	<0.001
	Rimegepant	4 ^[19-22]	0.302	17.8	固定效应模型	1.58(1.45, 1.71)	<0.001
服药后2 h无畏光患者比例	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.360	6.7	固定效应模型	1.30(1.17, 1.43)	<0.001
	Rimegepant	4 ^[19-22]	0.383	1.8	固定效应模型	1.49(1.34, 1.65)	<0.001
服药后2 h无畏声患者比例	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.775	0	固定效应模型	1.20(1.11, 1.29)	<0.001
	Rimegepant	4 ^[19-22]	0.442	0	固定效应模型	1.39(1.26, 1.54)	<0.001
服药后2 h无恶心患者比例	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.350	8.7	固定效应模型	1.06(1.01, 1.12)	0.017
	Rimegepant	4 ^[19-22]	0.920	0	固定效应模型	1.14(1.06, 1.24)	0.001

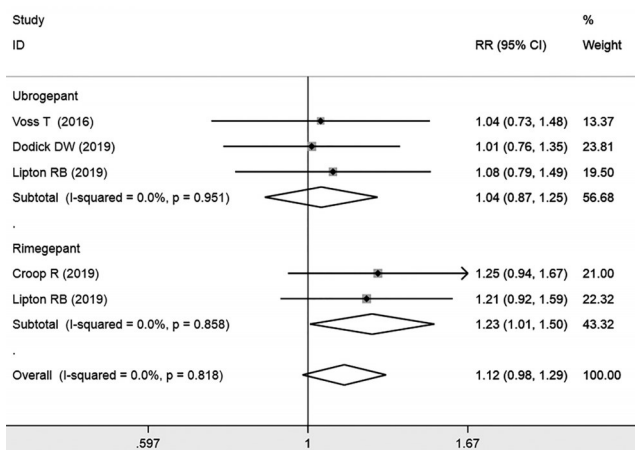


图6 两组患者总不良反应发生率的Meta分析森林图

机制明显不同^[1]。Ubrogепant和Rimegepant均为口服给药,目前暂未发现有严重的肝毒性,均已获得美国FDA批准,获批剂量分别为50、100 mg(Ubrogепant)和75 mg

(Rimegepant)^[7-9]。

表3 两组患者其他安全性指标的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of other security indicators in 2 groups

结局指标	干预措施	纳入研究数	异质性		效应模型	RR (95% CI)	P
			P	I ²			
恶心发生率	Ubrogепant	4 ^[15-18]	0.597	0	固定效应模型	1.43(0.90, 2.27)	0.127
	Rimegepant	4 ^[19-22]	0.414	0	固定效应模型	1.69(1.00, 2.88)	0.052
头晕发生率	Ubrogепant	3 ^[15,17-18]	0.034	70.4	随机效应模型	1.00(0.26, 3.82)	0.998
	Rimegepant	3 ^[19,21-22]	0.606	0	固定效应模型	1.30(0.60, 2.82)	0.498
口干发生率	Ubrogепant	3 ^[15,16,18]	0.481	0	固定效应模型	1.90(0.85, 4.25)	0.117
	Ubrogепant	2 ^[15-16]	0.189	42.0	固定效应模型	1.16(0.59, 2.27)	0.674
尿路感染发生率	Rimegepant	2 ^[19-20]	0.418	0	固定效应模型	1.81(0.84, 3.91)	0.129

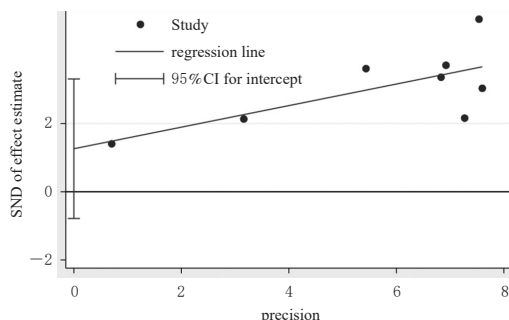


图7 服药后2 h无痛患者比例的Egger's检验图

Fig 7 Egger's graph of the proportion of patients who were free from pain at 2 h postdose

本研究结果显示,Ubrogепant和Rimegepant组在服药后2 h无痛患者比例、服药后2 h无最烦人症状患者比例、服药后2 h内疼痛缓解患者比例、服药后2~24 h持续无痛患者比例、服药后2~24 h持续疼痛缓解患者比例、服药后2 h无畏光患者比例、服药后2 h无畏声患者比例、服药后2 h无恶心患者比例等疗效指标方面均显著优于对照组。这提示,Ubrogепant和Rimegepant可快速止痛并在一定时间内持续镇痛,可显著改善患者偏头痛发作的相关症状。

安全性方面,Ubrogепant总不良反应发生率及具体不良反应症状发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。一项随机、开放标签、多中心、长达52周的长期安全性研究也表明,相对于常规治疗,长期间歇使用Ubrogепant(50、100 mg)治疗急性期偏头痛是安全的且耐受性良好^[25]。虽然,Rimegepant总不良反应发生率显著高于对照组,但恶心、头晕、口干、嗜睡、尿路感染等具体不良反应发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。由此可见,Ubrogепant引起的不良反应症状较轻微,但Rimegepant可能会增加不良反应的发生。

综上所述,Ubrogепant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效显著;Ubrogепant的安全性较高,而Rimegepant可能会增加不良反应的发生。本研究的局限性如下:(1)纳入研究数量有限,患者例数较少,且Ubrogепant和Rimegepant与阳性药物比较的临床试验较少,本研究中仅纳入与安慰剂比较的RCT;(2)由于Lipton RB

等^[22]研究属于会议论文,对应的Ⅲ期临床试验(NCT03235479)数据有限,故总不良反应发生率等安全性指标数据无法提取;(3)本研究用药剂量不同,虽然对所有剂量进行合并分析,但未进行亚组分析;(4)本研究采用传统Meta分析的方法,暂未对Ubrogepant和Rimegepant的相对疗效与安全性进行比较;(5)未对其他语种数据库进行检索。故上述结论尚需更多大样本、多中心的RCT及更多的阳性对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] 蒋仙国.偏头痛发病机制及治疗新进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2019,15(2):80-88.
- [2] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159):1789-1858.
- [3] 于生元.从宏观到微观认识头痛[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(1):2-4.
- [4] 中华医学会疼痛学分会头痛学组.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [5] VIANA M, GENAZZANI AA, TERRAZZINO S, et al. Triptan nonresponders: do they exist and who are they? [J]. *Cephalalgia*, 2013. DOI: 10.1177/033310241-3480756.
- [6] MARTELLETTI P, GIAMBERARDINO MA. Advances in orally administered pharmacotherapy for the treatment of migraine[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019,20(2):209-218.
- [7] 于生元,陈小燕.降钙素基因相关肽(CGRP)抗体治疗偏头痛[J].实用药物与临床,2019,22(8):785-789.
- [8] SCOTT LJ. Ubrogepant: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(3):323-328.
- [9] SCOTT LJ. Rimegepant: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(7):741-746.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. Rimegepant 偏头痛的急性治疗临床试验默示许可[EB/OL].[2020-01-15]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=25>.
- [11] 姜威,甘霖,黄朔,等. CGRP 相关新型偏头痛药物研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(1):89-91.
- [12] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition[J]. *Cephalalgia*, 2004. DOI:10.1177/0333102417738202.
- [13] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition; beta version[J]. *Cephalalgia*, 2013. DOI:10.1177/0333102413485658.
- [14] The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-03) [2020-01-15]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>.
- [15] VOSS T, LIPTON RB, DODICK DW, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2016. DOI:10.1177/0333102416653233.
- [16] DODICK DW, LIPTON RB, AILANI J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(23):2230-2241.
- [17] LIPTON RB, DODICK DW, AILANI J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the achieve II randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(19):1887-1898.
- [18] A pharmacokinetic study of MK-1602 in the treatment of acute migraine(MK-1602-007). [EB/OL]. (2012-08-06) [2020-01-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657370?term=NCT01657370&draw=2&rank=1>.
- [19] 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[J]. *Lancet*, 2019,394(10200):737-745.
- [20] LIPTON RB, CROOP R, STOCK EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2):142-149.
- [21] MARCUS R, GOADSBY PJ, DODICK D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial[J]. *Cephalalgia*, 2014. DOI: 10.1177/033310241350-0727.
- [22] LIPTON RB, CONWAY CM, STOCK EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301[J]. *Headache*, 2018, 58(8):1336-1337.
- [23] TEPPER SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment[J]. *Headache*, 2018. DOI: 10.1111/head.13379.
- [24] 于生元,陈敏.成人偏头痛的药物治疗策略[J].中国新药杂志,2014,23(14):1631-1636.
- [25] AILANI J, LIPTON RB, HUTCHINSON S, et al. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial[J]. *Headache*, 2020. DOI:10.1111/head.13682.
(收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-05-25)
(编辑:陈宏)