

瑞美吉泮治疗偏头痛的研究现状

Research status of rimegepant in migraine treatment

刘文会^{1,2}, 张思杰^{1,2}, 王 妍²,
欧阳思琦², 朱永亮², 万东君²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队 第九四〇医院, 甘肃 兰州 730050)

LIU Wen-hui^{1,2}, ZHANG Si-jie^{1,2},
WANG Yan², OUYANG Si-qi²,
ZHU Yong-liang², WAN Dong-jun²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. The 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研基金资助项目 (GSWSKY2025-37); 联勤保障部队第九四〇医院院内课题基金资助项目 (2021yxky027)

作者简介: 刘文会 (2001-), 女, 硕士研究生, 主要从事头痛相关疾病的研究

通信作者: 万东君, 主任医师, 硕士生导师
MP: 15339830110

E-mail: Wandongjun2006@163.com

摘要: 偏头痛是常见的高致残性慢性疾病, 反复发作对患者的生活质量造成严重影响。常规治疗药物因疗效局限、禁忌症较多且易导致药物过度使用性头痛而使用受限。偏头痛病理机制的研究取得了显著进展, 降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体是防治偏头痛的新靶点。瑞美吉泮是新型的 CGRP 受体拮抗剂, 于 2024 年获批在中国上市, 研究发现瑞美吉泮能够同时降低偏头痛的发作频率, 减少偏头痛急性期的药物用量, 是目前首个且唯一可以用于急性期及预防性治疗偏头痛的药物, 有效弥补了常规治疗药物的不足。本文综述瑞美吉泮治疗偏头痛的作用机制、药动学特征、临床试验及安全性评价等方面的研究进展, 为临床治疗偏头痛提供依据。

关键词: 瑞美吉泮; 偏头痛; 降钙素基因相关肽; 降钙素基因相关肽受体拮抗剂

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.021

中图分类号: R971 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)05-0885-08

Abstract: Migraine is a highly disabling chronic disease that significantly affects patients' quality of life. Conventional therapeutic drugs have limited application due to their insufficient efficacy, numerous contraindications and high risk of induce medication-overuse headache. With the in-depth research on the pathogenesis of migraine, the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor has emerged as a novel target for the treatment and prevention of migraine. As a novel CGRP receptor antagonist, rimegepant was approved for marketing in China in 2024. Research has shown that rimegepant can simultaneously reduce the frequency of migraine attacks and the medication dosage in the acute phase. It is currently the first and only drug that can be used for both acute and preventive treatment of migraine, which makes up for the shortcomings of conventional therapeutic drugs. This article systematically reviews the research progress of rimegepant in the treatment of migraine, including its mechanism of action, pharmacokinetic characteristics, clinical trial, and safety evaluation, aiming to provide a evidence for the clinical treatment of migraine.

Key words: rimegepant; migraine; calcitonin gene-related peptide; calcitonin gene-related peptide receptor antagonist

偏头痛是一种高患病率、高致残性且易复发的神经血管疾病^[1], 已被世卫组织列为第 2 位失能性疾病^[2]。目前, 急性期治疗药物存在明显局限性, 如曲普坦类药物慎用于心血管疾病患者, 非甾体类解热镇痛抗炎药 (non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 仅对

轻中度偏头痛有效且禁用于严重肝肾功能不全患者,值得注意的是,曲普坦类药和 NSAIDs 过度使用均会增加药物过度使用性头痛 (medication - overuse headache, MOH) 的风险^[3-4]。近年发现的第二代降钙素基因相关肽 (calcitonin gene - related peptide, CGRP) 受体拮抗剂瑞美吉泮,经多项研究证实能够快速缓解头痛及其伴随症状^[5-6],有效减少发作频率,并维持较长时间的缓解期,其药物不良反应轻微并可以自行缓解,为对传统药物疗效不佳、存在禁忌或不耐受的患者提供了新的治疗选择^[7],能兼顾偏头痛急性期治疗和预防反复发作的临床需求。

1 CGRP 在偏头痛发病机制中的作用

偏头痛的发病机制复杂,涉及 CGRP - 谷氨酸通路、血清素能系统、多巴胺能系统及多种离子通道的功能异常,是多种病理机制协同作用的结果,靶向 CGRP - 谷氨酸通路的发病机制和药物研发取得了长足发展。

CGRP 是一种由 37 个氨基酸组成的小分子神经肽^[8],广泛分布于全身神经系统,特别在三叉神经节中高度分布^[9]。其功能性受体由降钙素受体样受体 (calcitonin receptor - like receptor, CLR)、受体活性修饰蛋白 1 (receptor activity - modifying protein 1, RAMP1) 及受体组分蛋白 (receptor composing protein, rCP) 共同构成。当机体在应激反应、皮质激素分泌异常或皮层扩散性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 等病理状态下,三叉神经过度兴奋,释放大量的 CGRP, CGRP 与脑膜血管平滑肌及神经末梢上的 CLR/RAMP1 异源二聚体结合后,通过 $G_{\alpha s}$ 蛋白激活腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC),升高细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平,进一步激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)^[10],PKA 激活后引发一系列下游效应,包括脑膜血管平滑肌舒张引发血管扩张、肥大细胞脱颗粒释放组胺、5 - 羟色胺 (5 - hydroxytryptamine, 5 - HT) 及炎症因子,导致血浆蛋白外渗、内皮通透性增加,诱发神经源性炎症及外周痛觉敏化,同时 CGRP 促进 *N* - 甲基 - D - 天冬氨酸 (*N* - methyl - D - aspartate, NMDA) 受体磷酸化,下调机体痛阈并对中枢痛觉敏化,疼痛信号经三叉神经节、三叉神经脊束核、丘脑传导至大脑皮层,最终引发搏动性头痛及畏光、畏声等伴随症状^[11]。

临床研究显示,CGRP 是偏头痛发作和加重的关键介质^[12],急性发作期间,患者脑脊液和颈外静脉血中 CGRP 浓度明显升高^[8],实验证实外源性输注

CGRP 即刻诱发偏头痛急性发作,而曲坦类药物在缓解头痛的同时能显著降低 CGRP 水平^[13-15]。新近研究发现,CGRP 与谷氨酸之间存在正反馈调节作用,谷氨酸激活三叉神经关联的血管系统,诱发 CGRP 大量释放,而高浓度 CGRP 进一步促进谷氨酸释放并增加其受体敏感性,触发全身神经敏化^[16]。此外,偏头痛患者中枢神经对痛觉信号传入异常敏感,与多种离子通道功能异常及神经递质水平失衡有关^[17],如中电压门控性 Ca^{2+} 通道、 Na^{+} 通道、 K^{+} 通道功能异常可显著增强三叉神经元的兴奋性,触发偏头痛^[18]。5 - HT 可以作用于三叉神经血管系统中的相关受体,抑制 CGRP 释放,抑制颅内血管扩张、减轻炎症反应,同时通过调控中枢神经系统受体,调节三叉神经元兴奋性以减缓偏头痛发作^[19]。此外,在先兆偏头痛研究中发现 CSD 可以诱导 CGRP 等活性物质释放,进而激活三叉神经节神经元^[20]。

2 瑞美吉泮治疗偏头痛的作用机制

瑞美吉泮作为 CGRP 受体特异性靶向拮抗剂,通过抑制 CGRP 与血管内皮细胞、血管平滑肌细胞上的 CLR/RAMP1 复合体结合,阻断 AC - cAMP 信号通路的激活,同时抑制下游 NO 生成与血管舒张效应,从血管层面阻断偏头痛的发作进程^[21]。与曲坦类药物相比,瑞美吉泮不影响血管张力,对合并心血管疾病患者更安全^[22]。瑞美吉泮对 CGRP 受体还具有竞争性拮抗作用,通过阻止内源性 CGRP 与其受体结合,进而阻断 $G_{\alpha s}$ - cAMP - PKA 核心通路,抑制脑膜血管扩张、肥大细胞脱颗粒介导的神经源性炎症,以及 NMDA 受体磷酸化引发的中枢敏化,能够在 2 h 内恢复脑膜正常血流,减弱疼痛信号向中枢的传导,实现急性止痛^[11]。长期使用瑞美吉泮可抑制三叉神经血管系统过度激活,降低 CGRP 释放量及敏感性,同时降低 CSD 易感性,从而减少偏头痛发作频次^[23]。该药物为小分子化合物,亲脂性适中,可以少量透过血脑屏障,其对外周 CGRP 受体亲和力是中枢受体的 5 ~ 10 倍,主要发挥外周镇痛作用,不收缩血管且安全性高,是偏头痛靶向治疗的重要药物^[24]。此外,瑞美吉泮可以阻断丘脑等区域 CGRP 信号传导,有效减轻畏光、畏声等偏头痛伴随症状^[25],同时可抑制小胶质细胞激活及促炎因子释放,抑制中枢敏化^[26],并能降低 CGRP 上调所致的辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 的表达与敏化,减轻痛觉不适^[27]。

3 瑞美吉泮的药代动力学特点

瑞美吉泮口腔崩解片是临床使用的主要剂型,具

有显著优势。药代动力学研究表明,该药物给药后约 90 min 达血浆峰浓度,吸收速率高于传统片剂^[28],中位达峰时间为 1.5 h。单次给予 300 mg 剂量时,绝对生物利用度为 64%,其稳态分布容积较大,血浆蛋白结合率约 96%^[29]。在代谢途径方面,瑞美吉泮主要经细胞色素 P450 3A4 酶 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 途径在肝代谢,少部分通过 CYP2C9 代谢^[30]。与强效 CYP3A4 抑制剂合用会显著增加其暴露量,需避免 2 者联用^[30]。若与中效 CYP3A4 抑制剂合用应避免在 48 h 内重复给药^[31]。此外,强效或中效 CYP3A4 诱导剂可以降低瑞美吉泮血药浓度,从而减弱其疗效,同样不推荐联用^[30]。在特殊人群用药方面,轻、中度肝功能不全的偏头痛患者单次使用 75 mg 剂量时耐受性良好,但重度肝功能不全患者需要禁用瑞美吉泮^[31]。终末期肾病患者使用瑞美吉泮的安全性和有效性数据目前尚不充分,临床使用时需权衡风险。群体药代动力学分析结果显示,年龄、性别及种族因素对瑞美吉泮的药代动力学无显著影响,支持其标准化给药^[32]。

4 瑞美吉泮的比较优势

与曲坦类药物相比,瑞美吉泮半衰期更长,临床应用中无需多次给药,且无心血管相关禁忌,因此成为心血管疾病患者的首选替代方案^[33]。该药物在持久缓解症状和避免药物过量性头痛 (medication overuse headache, MOH) 方面更具优势,即便对曲普坦类药物治疗失败者仍有效^[34],尤其在至少 2 种曲普坦类药物无效或不耐受的患者中,75 mg 瑞美吉泮仍能实现快速且持久的症状缓解^[35],回顾性分析表明,与曲坦类药物相比,瑞美吉泮的持续治疗率显著更长,2 者分别为 75.8% 和 53.5%^[36]。临床研究发现,瑞美吉泮不易诱发 MOH,可以使阿片类药物的总体使用率下降 16.06%^[37],另一项研究表明,在使用瑞美吉泮后,38.4% 的偏头痛患者完全停用了阿片类药物^[38],另外,使用瑞美吉泮后,常规镇痛药 (主要是 NSAIDs) 和止吐药 (包括昂丹司琼、异丙嗪等) 的使用患者比例也显著下降^[39]。

一项系统性评价对 8 种 CGRP 靶向药物 (包括 4 种单抗和 4 种吉泮类药物) 进行比较,结果表明瑞美吉泮在综合有效性与安全性方面评分位列第 1^[40]。此外,通过需治疗病例数 (number needed to treat, NNT) 对吉泮类、曲坦类及非甾体类抗炎药进行对比发现,尽管曲普坦类药物的 NNT 较低 (介于 2~8 之间),但约 1/3 的患者对其反应不足或出现头痛复发,另有 52% 的患者报告了药物相关不良事件,进而导致

治疗依从性下降^[7]。一项网络 Meta 分析显示,在纳入 18 项随机对照试验中,使用 75 mg 剂量的瑞美吉泮,在 2 h 疼痛缓解方面明显优于安慰剂,相对危险度 (relative risk, RR) 为 1.37,其 24 h 持续疼痛缓解效果更优 (RR = 1.66)^[41]。

5 瑞美吉泮的临床研究

5.1 急性期治疗研究

多项国际多中心临床试验已证实,瑞美吉泮用于偏头痛急性期治疗时,疗效确切且安全^[31-32,40]。其中,一项在中国和韩国联合开展的偏头痛急性期治疗随机对照试验中^[42],单次口服 75 mg 瑞美吉泮口崩片 (orally disintegrating tablet, ODT),其急性期治疗的主要终点表现显著优于安慰剂组,服药后 2 h 疼痛完全消除的患者比例为 20%,而安慰剂为 11%,2 h 最困扰伴随症状 (包括畏光、畏声、恶心、呕吐) 消除比例为 50%,安慰剂为 36%。在关键次要终点方面,瑞美吉泮组在 5 项指标上均显著优于安慰剂组,分别为 2 h 疼痛缓解率、2 h 功能障碍恢复正常率、24 h 内使用挽救药物的患者比例,以及服药后 2~24 h、2~48 h 时持续无痛的患者比例。证实其疗效持久,能够有效减少复发与重复用药,该研究表明,瑞美吉泮对中国和韩国成人偏头痛急性期治疗有效且耐受性良好,但研究仅针对单次发作,缺乏长期疗效与安全性数据,且未设置对照组,无法与现有药物直接比较^[42]。

一项荟萃分析 (纳入 4 项 III 期临床试验) 显示^[41],与安慰剂相比,单次口服 75 mg 瑞美吉泮可以显著提高服药后 2 h 无痛应答率 (20.0% vs. 11.8%, $P < 0.0001$) 和最困扰症状消失率 (40.2% vs. 29.2%, $P < 0.0001$),表明其能快速缓解疼痛及恶心、畏光、畏声等伴随症状。该药耐受性良好,恶心、尿路感染等常见不良事件的发生率与安慰剂组相当,研究中出现的严重不良事件经评估均与药物无关。另有研究证实,单次口服 75 mg 瑞美吉泮可以在 45 min 内缓解疼痛,60 min 内恢复功能^[43],疗效可持续 48 h,且未报告严重不良事件或药物相关性肝毒性^[44]。目前,中国医师协会神经内科医师分会发布的偏头痛诊治指南已推荐瑞美吉泮作为偏头痛急性发作期的特异性治疗药物^[45]。此外,一项长期安全性研究显示,无论偏头痛患者既往是否使用曲坦类药物,按需口服 75 mg 瑞美吉泮长达 52 周或隔日联合按需给药 12 周,均表现出良好的安全性与耐受性,各组间不良事件发生率在统计学上差异均无统计学意义^[46]。

5.2 预防性治疗研究

一项为期52周的开放标签扩展研究评估了75 mg瑞美吉泮隔日和按需给药预防发作性偏头痛的长期疗效与安全性^[47]。结果显示,瑞美吉泮治疗组每月偏头痛天数较基线平均减少6.2 d,疗效持续无衰减,总体安全性和耐受性均良好,主要药物不良反应包括便秘、上呼吸道感染和恶心等。严重不良事件发生率为2.2%,均与瑞美吉泮无关,为瑞美吉泮长期预防性治疗偏头痛提供了重要依据。美国头痛协会已推荐CGRP靶向药物作为预防性治疗的一线选择,无需预先使用常规药物^[48]。首项CGRP靶向药物头对头研究显示^[49],在预防发作性偏头痛方面,加卡奈珠单抗(CGRP单抗)未优于瑞美吉泮,2组每月偏头痛天数减少50%的患者比例相似(62% vs. 61%),次要终点在统计学上差异均无统计学意义。

5.3 瑞美吉泮在特殊人群中的临床研究

5.3.1 妊娠期与哺乳期

目前,瑞美吉泮在妊娠期及哺乳期应用的研究证据鲜见报道,因其血浆半衰期较短,具有潜在的临床优势。对于有生育意愿或计划妊娠的女性而言,该药可能较CGRP单抗更为安全,或可作为替代治疗方案^[50]。然而,瑞美吉泮尚无在人类妊娠期使用的安全性数据,现有动物实验仅提示在极高剂量下可能存在风险,但其临床相关性仍不明确^[51]。

5.3.2 儿童与青少年

瑞美吉泮现行说明书适应症项明确限定其适用于成人有或无先兆偏头痛的急性治疗,并在儿童用药项中指出“尚未确定本品在<18岁未成年人群中的安全性和疗效。尽管缺乏获批适应症,现有文献已提供初步探索性证据,一项纳入23例成年人和12~21岁患者的回顾性研究(2020~2023年)显示^[52],73.9%对瑞美吉泮的应答良好,78.3%急性用药减少超过50%,87%头痛天数3个月内下降,安全性方面超过95.7%未报告药物不良反应。另有一项评估瑞美吉泮用于儿童和青少年偏头痛预防的随机、双盲、安慰剂对照的3期临床试验(NCT05156398)正在进行中,旨在评估瑞美吉泮与安慰剂用于儿童及青少年(≥6岁至<18岁)慢性偏头痛预防性治疗的有效性和安全性^[53]。在6~12岁偏头痛患儿中,按体质量调整单次剂量的瑞美吉泮口崩片安全性良好。体质量>50 kg的儿童服用75 mg后的药物暴露量与成人75 mg相当;体质量30~50 kg的儿童服用50 mg、15~30 kg儿童服用25 mg后的暴露量均低于成人

75 mg,上述结果可为后续儿童剂量优化提供依据^[54]。综上所述,本品在儿童与青少年人群中的安全性和有效性尚待上述3期临床试验结果的公布以及更多长期数据的积累与确证。

5.3.3 老年患者及合并基础疾病的老年患者

一项瑞美吉泮在老年人群(≥65岁)的药代动力学和安全性专项研究显示,老年人(≥65岁)单次口服75 mg瑞美吉泮的药代动力学与非老年人群(18~45岁)相似,仅半衰期延长,提示无需仅因年龄调整剂量。药时曲线下面积和峰浓度的几何均值比(老年/非老年)分别为104.6%和96.6%,表明该剂量在老年人群中安全性和耐受性良好^[55]。但老年人群常合并多种基础疾病,需注意药物相互作用,尤其注意与多病共存患者的疗效与安全性。在合并有糖尿病的偏头痛患者中未显示出额外的安全性风险,目前也无证据表明其会直接影响血糖水平^[56]或与二甲双胍、胰岛素等常见的降糖药发生具有临床意义的相互作用^[57]。血糖控制良好的2型糖尿病并发偏头痛患者使用瑞美吉泮治疗后,相关不良事件与非糖尿病患者在统计学上差异均无统计学意义^[58]。

6 瑞美吉泮的安全性评价

瑞美吉泮治疗偏头痛的安全性研究数据仍较为有限^[59]。全球循证证据表明,其常见药物不良反应包括恶心(发生率约为1%~2%),程度通常轻微且具有自限性。其他可能的药物不良反应(如头晕、嗜睡和口干等)发生率较低^[21,60],耐受性较好,严重不良事件发生率与安慰剂组在统计学上差异均无统计学意义^[61]。

目前,未发现瑞美吉泮具有明显的免疫抑制或血管收缩风险,但在活动性心血管疾病患者中仍需谨慎使用^[43]。基于其药理机制,该药可以作为合并心脑血管疾病患者急性期治疗的替代选择。但仍应注意,CGRP通路理论上可能增加缺血性疾病风险,高危血管疾病患者应慎用^[62-63]。根据2020~2024年FAERS数据库分析,瑞美吉泮相关不良事件报告中共检测到38个阳性信号^[64],常见报告涉及胃肠系统、神经系统及全身性疾病。在特殊人群中,哺乳期妇女单次口服75 mg后乳汁中的暴露量极低,安全性良好^[65]。目前,研究中提及的药物不良反应见表1。

7 瑞美吉泮的卫生经济学评价

瑞美吉泮是原研药物,价格相对较高。在英国市场,75 mg片剂售价约12.0英镑(折合16.0美元);在

表 1 瑞美吉泮治疗偏头痛的临床试验不良事件数据

Table 1 Adverse event data from clinical trials of rimegepant for migraine treatment

研究来源	研究设计	给药方案	受试者人数 (n)	任何不良 事件 (%)	严重不良 事件 (%)	导致停药的 不良事件 (%)	最常见特定 不良事件 (%)
AILANI 等 ^[46]	开放标签, 长期 安全性研究	按需给药 (最长 52 周); 隔 日给药 + 按需给药 (为期 12 周)	1 800	57.6% ~66.3%	1.7% ~3.7%	1.6% ~3.8%	上 呼 吸 道 感 染 7.7% ~9.5%
CROOP 等 ^[60]	双盲, 随机, 安 慰剂对照	单次舌下含服瑞美吉泮 75 mg 口崩片, 用于急性治疗 单次偏头痛发作	682 (瑞美吉泮组)	13%	无	未明确	恶心 2%、尿路感 染 1%、头晕 1%
CROOP 等 ^[66]	双盲, 随机, 安 慰剂对照	隔日给药 (双盲治疗阶段共 12 周)	370 (瑞美吉泮组)	36%	无	2.00%	鼻咽炎 4%、恶心 3%、尿 路 感 染 2%、上呼吸道感染 2%
ANTINEW 等 ^[67]	开放标签	每日 1 次给药, 持续 24 周	250 (瑞美吉泮组)	53.60%	0%	2.80%	鼻咽炎 9.2%、新 型冠状病毒感染 6.4%、恶心 6.0%
BERTZ 等 ^[68]	单中心、双盲、 安慰剂对照	单次及多次给药 (高剂量探 索)	42 (单次); 36 (连续)	50.0% (单次); 61.1% (多次)	0 (单次); 8.3% (多次)	无	恶 心 16.7% (单 次)、头 晕 11.9% (单 次)、呕 吐 9.5% (单次)
DENG 等 ^[69]	网络荟萃分析		汇总分析	与安慰剂相比 无显著差异	未单独报告	未单独报告	未单独报告

中国纳入医保后年治疗费用约 3 万元人民币,较进口 CGRP 单抗类药物价格降低 50% 以上^[70],但与 NSAIDs、曲普坦类传统治疗药物比较,成本较高。但瑞美吉泮因安全性高,尤其适用于心血管疾病患者或对曲普坦类药物不耐受者,可减少因药物引起的心血管事件、药物依赖性偏头痛等导致的额外医疗支出,综合成本性价比较高。

瑞美吉泮在急性偏头痛治疗中,2 h 内无痛比例达 20%,比安慰剂(约 10%)高出 1 倍,最困扰症状消除率达 50%,明显高于安慰剂(约 30 ~ 40%)^[42]。在预防性治疗中,瑞美吉泮可以减少偏头痛发作频率,中重度头痛发作减少一半。此外,还能显著提升患者生活质量,可减少患者工作缺勤、提高劳动生产率,间接为社会经济带来积极影响。

瑞美吉泮虽药物成本较高,但因其高效缓解症状、减少复发及并发症,综合成本 - 效果比可能优于传统药物,尤其对于频繁发作、对传统药物不耐受或存在心血管风险的患者群体,结合患者生活质量改善,瑞美吉泮可带来较高的质量调整生命年增益,表明其在提升患者整体健康效益方面具有价值。

8 总结与展望

瑞美吉泮作为 CGRP 受体拮抗剂,具备“治疗与预防一体化”的特性,不仅能够快速缓解急性症状,还

可以显著降低发作频率,实现偏头痛的持久缓解,延长发作间期。尽管瑞美吉泮选择性作用于 CGRP 受体,但其治疗偏头痛的疗效可能还受到血清素能、多巴胺能通路及离子通道功能状态等多种因素的影响。现有研究表明,CGRP 通路与上述因素之间存在复杂的交互作用,可能共同影响药物反应性。目前,瑞美吉泮在特殊人群中的研究仍较为匮乏,有一例研究整合了儿科与成人人群药动学模型,通过虚拟儿科人群模拟,提出了儿童及青少年分层给药方案:体质量 > 15 至 ≤ 25 kg 者使用 35 mg, > 25 至 ≤ 40 kg 者用 50 mg, > 40 kg 及 12 至 18 岁者用 75 mg,该模拟研究证实,此方案可以使儿童患者的药物暴露量与成人相当,但该给药方案的疗效与安全性仍缺乏直接临床验证。在妊娠及哺乳期用药方面,目前,仅有少量哺乳期给药数据显示,乳汁中药物浓度较低,而妊娠期间用药的长期安全性及对胎儿、婴儿的潜在影响缺乏充足的临床证据,动物研究虽未显示明显致畸风险,但临床应用数据有限,相关系统性研究仍处于空白。肝肾功能损伤患者用药方面,轻中度肝肾功能损伤患者无需调整给药剂量;重度肾功能损伤及重度肝功能损害(Child - PughC 级)患者药物暴露量显著升高,但终末期肾病及透析患者因缺乏相关研究,暂不建议使用。

未来,瑞美吉泮的研究方向应聚焦于精准治疗,

可以利用偏头痛的血清标志物、遗传学、蛋白组学及多模态神经影像学生物标志物等多组学数据,结合患者临床特征,构建药物应答预测模型,实现对药物应答人群的精准分层。另外,需明确瑞美吉泮在各类特殊人群中的疗效、安全性及影响因素,包括老年群体、妊娠期及哺乳期妇女、儿童及青少年群体,以及合并心脑血管疾病、糖尿病和精神疾病等基础疾病的偏头痛患者,填补当前研究空白。在此基础上,为不同患者制定个性化治疗方案,进一步提升瑞美吉泮的治疗效能,改善偏头痛患者的临床预后。

参考文献:

- [1] 于生元, 万琪, 王伟, 等. 偏头痛非药物防治中国专家共识[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(1): 1—5.
- [2] BENEMEI S, DUSSOR G. TRP channels and migraine: Recent developments and new therapeutic opportunities [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(2): 54.
- [3] DIENER H C. The risks or lack thereof of migraine treatments in vascular disease[J]. *Headache*, 2020, 60(3): 649—653.
- [4] DIENER H C, HOLLE D, DRESLER T, et al. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115(22): 365—370.
- [5] IANNONE L F, VAGHI G, SEBASTIANELLI G, et al. Effectiveness and tolerability of rimegepant in the acute treatment of migraine: A real-world, prospective, multicentric study (GAINER study)[J]. *J Headache Pain*, 2025, 26(1): 4.
- [6] YU S, GUO A, WANG Z, et al. Rimegepant orally disintegrating tablet 75 mg for acute treatment of migraine in adults from China: A subgroup analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 57.
- [7] PELLESI L, JEDIE B, BARHUM F, et al. Head-to-head relief: Ubrogapant, rimegepant, and zavegepant in migraine treatment[J]. *Pain Manag*, 2025, 15(5): 279—284.
- [8] KOPRUSZINSKI C M, LINLEY J E, THORNTON P, et al. Efficacy of MEDI0618, a pH-dependent monoclonal antibody targeting PAR2, in preclinical models of migraine[J]. *Brain*, 2025, 148(4): 1345—1359.
- [9] CHARLES A, POZO-ROSICH P. Targeting calcitonin gene-related peptide: A new era in migraine therapy[J]. *Lancet*, 2019, 394(10210): 1765—1774.
- [10] RAFFAELLI B, DO T P, CHAUDHRY B A, et al. Activation of ATP-sensitive potassium channels triggers migraine attacks independent of calcitonin gene-related peptide receptors: A randomized placebo-controlled trial[J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(1): 3331024231222916.
- [11] TALWALKAR A, HADEN G, DUNCAN K A. Chondroitin sulfate proteoglycans mRNA expression and degradation in the zebra finch following traumatic brain injury[J/OL]. *J Chem Neuroanat*, 2024, 138: 102418. 2024-04-15[2025-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38621597/>.
- [12] YANG S, ORLOVA Y, PARK H, et al. Cardiovascular safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in older adults or adults with disability with migraine[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(2): 132—141.
- [13] RUSSO A F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine[J/OL]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 533—552. 2014-10-08[2025-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340934/>.
- [14] CHIANG C C, SCHWEDT T J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—the monoclonal antibodies and gepants[J/OL]. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 143—170. 2020-06-22[2025-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008505/>.
- [15] IYENGAR S, JOHNSON K W, OSSIPOV M H, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine[J]. *Headache*, 2019, 59(5): 659—681.
- [16] MARTAMI F, HOLTON K F. Unmasking the relationship between CGRP and glutamate: From peripheral excitation to central sensitization in migraine[J]. *J Headache Pain*, 2025, 26(1): 101.
- [17] YUASA G H, COSTA N L V K, LOPES R V, et al. Role of endothelin in the pathophysiology of migraine: A new view on an old player[J/OL]. *Neuropeptides*, 2022, 96: 102286. 2022-09-07[2025-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36108557/>.
- [18] ANTONOVA M, WIENECKE T, OLESEN J, et al. Prostaglandin E₂ induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(11): 822—833.
- [19] KARATAS H, ERDENER S E, GURSOY-ÖZDEMİR Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels[J]. *Science*, 2013, 339(6123): 1092—1095.
- [20] KAAG RASMUSSEN M, MØLLGÅRD K, BORK P A R, et al. Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model[J]. *Science*, 2024, 385(6704): 80—86.
- [21] LIPTON R B, CROOP R, STOCK E G, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2): 142—149.
- [22] AILANI J, BURCH R C, ROBBINS M S, et al. The american headache society consensus statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice[J]. *Headache*, 2021, 61(7): 1021—1039.
- [23] KWON T, TRUJILLO J D, CAROSSINO M, et al. Pigs are highly susceptible to but do not transmit mink-derived highly pathogenic avian influenza virus H5N1 clade 2.3.4.4b[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2353292.
- [24] MICHELINI S, MUSA F, VETRANO M, et al. Defocused and radial shock wave therapy, mesotherapy, and kinesio taping effects in patients with lipedema: A pilot study[J]. *Lymphology*, 2023, 56(1): 13—26.
- [25] NELSON N, MILLER V, BAUMANN N, et al. Experience-dependent remodeling of juvenile brain olfactory sensory neuron synaptic connectivity in an early-life critical period[J/OL]. *J*

- Vis Exp*, 2024,205;. 10.3791/66629. 2024 – 03 – 01 [2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38497653/>.
- [26] MAHMOUD M, MOSSAD M, MAHANNA H. Degradation of levofloxacin using electro coagulation residuals – alginate beads as a novel heterogeneous electro – fenton composite[J/OL]. *J Environ Manage*, 2024, 359: 120972. 2024 – 04 – 27 [2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38678901/>.
- [27] ZHOU F, GUO Y X, GAO R, *et al.* Quercetin regulates dendritic cell activation by targeting STAT4 in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis [J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 488: 116980. 2024 – 05 – 31 [2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823456/>.
- [28] CROOP R, BHARDWAJ R, ANDERSON M S, *et al.* Bioequivalence of rimegepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, administered as an oral tablet, a sublingual orally disintegrating tablet, and a supralingual orally disintegrating tablet: Two phase 1 randomized studies in healthy adults[J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(2): 3331024231219505.
- [29] SZKUTNIK – FIEDLER D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug – drug interactions of new anti – migraine drugs – lasmiditan, gepants, and calcitonin – gene – related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibodies [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12): 1180.
- [30] BHARDWAJ R, MORRIS B, MATSCHKE K T, *et al.* Characterization of rimegepant drug – drug interactions using the cytochrome P450 probe drugs, itraconazole, rifampin, fluconazole, and midazolam[J]. *Headache*, 2025, 65(2): 291—302.
- [31] BHARDWAJ R, IVANS A, STRINGFELLOW J, *et al.* Rimegepant 75 mg in subjects with hepatic impairment: Results of a phase 1, open – label, single – dose, parallel – group study [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2023, 12(8): 790—800.
- [32] EDVINSSON L. Rimegepant for the acute and preventive treatment of migraine: A narrative review of the evidence [J]. *Expert Rev Neurother*, 2024, 24(12): 1141—1155.
- [33] YANG C P, LIANG C S, CHANG C M, *et al.* Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: A systematic review and Meta – analysis [J/OL]. *JAMA Network Open*, 2021, 4(10): e2128544. 2021 – 10 – 01 [2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34633423/>.
- [34] 王珊珊, 章超凡, 范超云, 等. 瑞美吉泮在神经性疼痛疾病中的药理作用研究进展 [J]. *中南药学*, 2025, 23(6): 1771—1773.
- [35] LIPTON R B, BLUMENFELD A, JENSEN C M, *et al.* Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials [J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(2): 3331024221141686.
- [36] TEPPER S J, JENKINS A, HENRIKSEN C, *et al.* A comparison of the persistence of acute treatment with rimegepant versus oral triptans in patients with migraine: A retrospective analysis of US claims data[J]. *Cephalalgia*, 2025, 45(7): 3331024251352849.
- [37] MOHAJER A, SCRIPTURE J, L'ITALIEN G, *et al.* Reduction in opioid prescription fills and morphine milligram equivalent dispensed following initiation of nurtec ODT treatment – a real world administrative claims study (S31.010) [J]. *Neurology*, 2022, 98(18-supplement): 3807.
- [38] ROSEN N, JENKINS A, HYGGE BLAKEMAN K, *et al.* Reduction of opioid and barbiturate use following initiation of rimegepant for migraine in the United States[J]. *Headache*, 2026, 66(4): 835—845.
- [39] FULLERTON T, PIXTON G. Long – term use of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine is associated with a reduction in the utilization of select analgesics and antiemetics[J/OL]. *J Pain Res*, 2024, 17: 1751—1760. 2024 – 05 – 15 [2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38764606/>.
- [40] LI M, HUANG S, LI J, *et al.* Health technology assessment: evaluation of 8 CGRP – targeted therapy drugs for the treatment of migraine[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 1231—1247. 2025 – 02 – 19 [2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39991088/>.
- [41] TEPPER S J, PAVLOVIC J M, YU S, *et al.* Efficacy and safety of rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine: A pooled analysis of four randomized, placebo – controlled trials[J]. *Postgrad Med*, 2025, 137(6): 503—513.
- [42] S Y, BK K, A G, *et al.* Safety and efficacy of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine in China and South Korea: A phase 3, double – blind, randomised, placebo – controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6): 476—484.
- [43] BARNES S, ALDOUS L, JENKINS B. Calcitonin gene – related peptide – targeted therapies for migraine[J]. *Aust Prescr*, 2025, 48(2): 40—46.
- [44] ROBBLEE J, DEVICK K L, MENDEZ N, *et al.* Real – world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine[J]. *Headache*, 2020, 60(9): 2014—2025.
- [45] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(12): 881—898.
- [46] AILANI J, PAVLOVIC J, PIXTON G C, *et al.* Rimegepant safety and patient – reported outcomes among triptan – naïve, triptan – using, and triptan – failure participants: Subgroup analysis of an open – label, multicenter study[J]. *Cephalalgia*, 2025, 45(7): 3331024251343309.
- [47] KUDROW D, CROOP R S, THIRY A, *et al.* A 52 – week open – label extension study to evaluate the safety and efficacy of oral rimegepant for the preventive treatment of migraine[J]. *Headache*, 2026, 66(2): 407—416.
- [48] CHARLES A C, DIGRE K B, GOADSBY P J, *et al.* Calcitonin gene – related peptide – targeting therapies are a first – line option for the prevention of migraine: An american headache society position statement update [J]. *Headache*, 2024, 64(4): 333—341.
- [49] SCHWEDT T J, MYERS OAKES T M, MARTINEZ J M, *et al.* Comparing the efficacy and safety of galcanezumab versus rimegepant for prevention of episodic migraine: Results from a randomized, controlled clinical trial [J]. *Neurol Ther*, 2024, 13(1): 85—105.

- [50] WELLS – GATNIK W D, PELLESI L, MARTELLETTI P. Rimegepant and atogepant: Novel drugs providing innovative opportunities in the management of migraine [J]. *Expert Rev Neurother*, 2024, 24(11): 1107—1117.
- [51] VIG S J, GARZA J, TAO Y. The use of erenumab for migraine prophylaxis during pregnancy: A case report and narrative review [J]. *Headache*, 2022, 62(10): 1256—1263.
- [52] BANDATMAKUR A S M, DAVE P, KERR M, *et al.* Effectiveness and tolerability of anti – calcitonin gene – related peptide therapy for migraine and other chronic headaches in adolescents and young adults: A retrospective study in the USA[J]. *Brain Sci*, 2024, 14(9): 879.
- [53] PFIZER. A phase 3, randomized, double – blind, placebo – controlled study to evaluate the efficacy and safety of rimegepant in migraine prevention in children and adolescents ≥ 6 to <18 years of age [EB/OL].
- [54] LIM C N, MO G, BHARDWAJ R, *et al.* A phase 1, multicenter, open – label study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single dose of rimegepant in children (aged ≥ 6 to <12 years) with a history of migraine[J]. *Headache*, 2026, 66(1): 202—212.
- [55] BHARDWAJ R, MORRIS B, BERTZ R, *et al.* The pharmacokinetics, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg are similar in elderly and nonelderly adults: A phase 1, open – label, parallel – group, single – dose study [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2024, 13(1): 37—44.
- [56] TRUE D, MULLIN K, CROOP R. Safety of rimegepant in adults with migraine and cardiovascular risk factors: Analysis of a multicenter, long – term, open – label study[J]. *Pain Ther*, 2024, 13(5): 1203—1218.
- [57] BHARDWAJ R, MORRIS B, MATSCHKE K, *et al.* A drug – drug interaction study to evaluate the impact of rimegepant on OCT2 – and MATE1 – mediated transport of metformin in healthy participants [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2024, 13(5): 465—473.
- [58] CROOP R, BERMAN G, KUDROW D, *et al.* A multicenter, open – label long – term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine [J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(4): 3331024241232944.
- [59] SONG Q, GAO S, TAN Y. Adverse events associated with gepants: A pharmacovigilance analysis based on the FDA adverse event reporting system[J]. *J Headache Pain*, 2025, 26(1): 147.
- [60] CROOP R, GOADSBY P J, STOCK D A, *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.
- [61] IKEDA K, MATSUMORI Y, KUDO M, *et al.* Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine in Japan: A dose – ranging, double – blind, randomized controlled trial [J]. *Headache*, 2025, 65(10): 1811—1820.
- [62] BREEN I D, BRUMFIEL C M, PATEL M H, *et al.* Evaluation of the safety of calcitonin gene – related peptide antagonists for migraine treatment among adults with raynaud phenomenon [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4): e217934. 2021 – 04 – 01[2025 – 09 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871613/>.
- [63] MAASSENVANDENBRINK A, MEIJER J, VILLALÓN C M, *et al.* Wiping out CGRP: Potential cardiovascular risks[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(9): 779—788.
- [64] 周丽, 尹文洁, 夏洪颖, 等. 基于 FAERS 数据库的瑞美吉泮不良事件信号挖掘与分析[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(9): 2408—2413.
- [65] BAKER T E, CROOP R, KAMEN L, *et al.* Human milk and plasma pharmacokinetics of single – dose rimegepant 75 mg in healthy lactating women [J]. *Breastfeed Med*, 2022, 17(3): 277—282.
- [66] CROOP R, LIPTON R B, KUDROW D, *et al.* Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: A phase 2/3, randomised, double – blind, placebo – controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10268): 51—60.
- [67] ANTINEW J, FOUNTAINE R J, LOPRINZO V, *et al.* A phase 4, 24 – week, open – label study to evaluate the safety and tolerability of once – daily dosing of 75 mg rimegepant for episodic migraine prevention[J]. *J Headache Pain*, 2025, 27(1): 17.
- [68] BERTZ R, BHARDWAJ R, MORRIS B A, *et al.* A placebo – controlled, randomized, single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of rimegepant in healthy participants [J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(6): 3331024231179131.
- [69] DENG X, ZHOU L, LIANG C, *et al.* Comparison of effectiveness and safety of lasmiditan and CGRP – antagonists for the acute treatment of migraine in adults: Systematic review and network Meta – analysis of randomised trials[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 16.
- [70] TIAN S, YANG Y, TAN S, *et al.* Cost – effectiveness analysis of rimegepant for on – demand acute treatment of migraine in China[J/OL]. *Frontiers in Neurology*, 2024, 15: 1411576. 2024 – 08 – 23[2025 – 09 – 22]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411576>.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025 – 09 – 22)