

Tratamentul medicamentos al migrenei

S. Evers¹, J. Áfra², A. Frese^{1,3}, P. J. Goadsby⁴, M. Linde⁵, A. May⁶ and P. S. Sándor⁷

¹University of Munster, Germany; ²National Institute of Neurosurgery, Budapest, Hungary; ³Academy of Manual Medicine, Munster, Germany; ⁴University of California, San Francisco CA, USA and UCL, Institute of Neurology Queen Square, London, UK; ⁵Cephalea Headache Centre, Lakarhuset Sodra vagen, Gothenburg, Sweden; ⁶University of Hamburg, Germany; ⁷University of Zurich, Switzerland

Objective

Scopul acestor ghiduri este de a formula recomandări bazate pe dovezi referitoare la tratamentul medicamentos al atacurilor de migrenă și la tratamentul profilactic al migrenei. Tratamentul non-farmacologic (terapia comportamentală) nu va fi inclus, deși este considerat o componentă importantă a tratamentului migrenei. Vor fi luate însă în considerare atât sindroamele migrenoase specifice rare cât și anumite situații specifice cum ar fi sarcina și copilăria. Este inclusă o descriere clinică succintă a sindroamelor cefalgice. Definițiile urmăresc criteriile de diagnostic ale Societății Internaționale de Cefalee (International Headache Society - IHS).

Context

A doua ediție a clasificării Societății Internaționale de Cefalee (IHS) a oferit o nouă subclasificare a diferitelor sindroame migrenoase [1]. Criteriile de bază pentru atacul migrenos au rămas neschimbate în comparație cu prima ediție (cu excepția unei schimbări semantice). Diferitele sindroame migrenoase cu trăsături specifice ale aurei au fost însă clasificate într-un nou sistem.

Scopul acestei lucrări este de a oferi recomandări de tratament bazate pe dovezi pentru atacurile migrenoase și pentru profilaxia migrenei. Aceste recomandări se bazează pe dovezile științifice din studiile clinice și pe consensul experților grupului respectiv de lucru EFNS. Aspectele legale referitoare la prescrierea medicamentelor și disponibilitatea acestora în diferite țări europene nu vor fi luate în considerare. Nivelurile de recomandare au fost definite în conformitate cu criteriile EFNS [2].

Strategia de cercetare

S-a efectuat o cercetare a literaturii utilizând bazele de date MedLine, Science Citation Index și Cochrane Library; cuvintele cheie folosite au fost ‘migrenă’ și ‘aură’ (ultima căutare în ianuarie 2009). Au fost luate în considerare toate documentele publicate în limbile engleză, germană sau franceză care au prezentat un studiu clinic controlat sau o serie de cazuri despre tratamentul a cel puțin cinci pacienți. În plus, au fost luate în considerare un volum de revizuire [3] și recomandările germane de tratament pentru migrenă [4].

Metodele prin care s-a ajuns la un consens

Toți autorii au efectuat o cercetare independentă a literaturii. Prima schiță a manuscrisului a fost redactată de către președintele grupului de lucru. Toți ceilalți membri ai grupului de lucru au citit prima schiță și au discutat modificările prin intermediul poștei electronice. O a doua schiță a fost apoi redactată de către președinte și rediscutată prin intermediul poștei electronice. A fost necesar ca toate recomandările să fie aprobate de către toți membrii grupului de lucru în unanimitate. Cadrul strategiei de căutare și a metodelor de a ajunge la consens utilizate în această lucrare au fost descrise în recomandările EFNS [2].

Tabelul 10.1 Criteriile de diagnostic ale migrenei conform clasificării IHS (2004)

- | |
|---|
| <p>A. Cel puțin 5 atacuri ce îndeplinesc criteriile BD</p> <p>B. Cefalee cu durată 4 – 72h (netratată sau tratată fără succes)</p> <p>C. Cefaleea are cel puțin două din următoarele caracteristici:</p> <ol style="list-style-type: none">1. localizare unilaterală2. calitate pulsatilă3. intensitate a durerii moderată sau severă4. este agravată de sau duce la evitarea activității fizice de rutină (ex. mersul sau urcarea scării) <p>D. În timpul cefaleei cel puțin una din următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none">1. greață și/sau vărsături2. fotofobie și fonofobie <p>E. Nu este atribuită altei afecțiuni</p> |
|---|

Aspecte clinice

Migrena este o cefalee idiopatică caracterizată de atacuri de cefalee de obicei moderate până la severe, frecvent unilaterale și pulsatile, agravate de activitatea fizică și acompaniate de simptome vegetative precum greață, vărsături, fotofobie și fonofobie. Criteriile de diagnostic pentru atacurile de migrenă și aura migrenei sunt expuse în tabelul 10.1. Durata atacurilor este în mod tipic între 4 și 24h și este necesar să fi existat cel puțin cinci atacuri înainte ca diagnosticul să poată fi stabilit. Majoritatea pacienților suferă de atacuri migrenoase fără aură. Totuși, există câteva sindroame migrenoase cu trăsături specifice ale aurei și sindroame migrenoase cu evoluție neobișnuită sau complicații. Aceste sindroame au criterii proprii de diagnostic iar subclasificarea lor este expusă în tabelul 10.2 [1]. Criteriile de diagnostic pentru aceste sindroame migrenoase au fost publicate pe pagina WEB a HIS (www.i-h-s.org).

La copii, atacurile migrenoase pot fi mai scurte (chiar și 1 sau 2 ore) iar simptomele de acompaniere, ca migrena abdominală sau sindroamele periodice ale copilăriei, pot fi predominante [5-7].

Epidemiologie

Migrena este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cefalgice. Aproximativ 6-8% din bărbați și 12-14% din femei suferă de migrenă [8-11]. Prevalența pe viață a femeilor poate fi chiar mai mare, până la 25% [12]. Înainte de pubertate prevalența migrenei este de aproximativ 5%, atât la băieți cât și la fete. Incidența maximă a atacurilor migrenoase are loc între 35 și 45 de ani, cu o predominanță feminină de 3 la 1. Durata mediană a atacurilor migrenoase netratate este de 18 ore iar frecvența mediană a atacurilor este de un atac pe lună.

Tabelul 10.2 Subclasificarea migrenei conform clasificării IHS (2004)

- 1.1. Migrenă fără aură
- 1.2. Migrenă cu aură
 - 1.2.1 Aură tipică cu cefalee migrenoasă
 - 1.2.2 Aură tipică cu cefalee non-migrenoasă
 - 1.2.3 Aură tipică fără cefalee
 - 1.2.4 Migrenă hemiplegică familială
 - 1.2.5 Migrenă hemiplegică sporadică
 - 1.2.6 Migrenă bazilară
- 1.3. Sindroamele periodice ale copilăriei ce sunt de obicei precursori ai migrenei
 - 1.3.1 Vărsături ciclice
 - 1.3.2 Migrenă abdominală
 - 1.3.3 Vertij paroxistic benign al copilăriei
- 1.4. Migrena retiniană
- 1.5. Complicațiile migrenei
 - 1.5.1 Migrenă cronică
 - 1.5.2 Status migrenos
 - 1.5.3 Aură persistentă fără infarct
 - 1.5.4 Infarct migrenos
 - 1.5.5 Criză epileptică declanșată de migrenă
- 1.6. Migrena probabilă
 - 1.6.1 Migrenă probabilă fără aură
 - 1.6.2 Migrenă probabilă cu aură
 - 1.6.3 Migrenă probabilă cronică

Diagnostic

Diagnosticul migrenei se bazează pe istoricul tipic al pacientului și pe un examen neurologic normal. Investigații paraclinice suplimentare, în particular probe de imagistică cerebrală, sunt necesare dacă se suspectează o cefalee secundară (ex. caracteristicile cefaleei sunt atipice), dacă evoluția atacurilor de cefalee se schimbă sau dacă sunt prezente anomalii persistente neurologice sau psihopatologice [13]. În particular, este recomandată în migrenă imagistica prin rezonanță magnetică a creierului (și nu imagistica prin tomografie computerizată

sensibilitatea ei fiind inferioară în detectarea de anomalii vasculare și leziuni parenhimatoase) atunci când:

- examenul neurologic nu este normal
- atacurile migrenoase tipice apar pentru prima dată după vârsta de 40 de ani
- frecvența sau intensitatea atacurilor migrenoase crește constant
- se schimbă simptomele de acompaniere a atacurilor migrenoase
- apar noi simptome psihiatrice în relație cu atacurile.

Tratamentul medicamentos al atacurilor migrenoase

Mai multe studii randomizate, placebo-controlate au fost publicate pentru a stabili cele mai bune medicamente pentru managementul acut al migrenei. În cele mai multe dintre aceste studii, succesul tratamentului atacurilor migrenoase a fost definit prin următoarele criterii [14]:

- absența durerii după un interval de două ore
- îmbunătățirea cefaleei de la o formă moderată sau severă până la ușoară sau absentă după un interval de două ore [15]
- eficacitate susținută în două din trei atacuri
- absența recurenței cefaleei și absența administrării unui medicament pe parcursul a 24 de ore după tratamentul eficace (așa numita ameliorare susținută a durerii sau interval liber de durere)

Analgezicele

Analgezicele simple reprezintă medicamentele de primă alegere pentru atacurile migrenoase ușoare sau moderate. Dovada eficacității în tratamentul migrenei a fost obținută în cel puțin un studiu placebo-controlat pentru: acid acetilsalicilic (ASA) până la 1000 mg [16-19], ibuprofen 200-800 mg [17,19-21], diclofenac 50-100 mg [22-24], fenazonă 1000 mg [25], metamizol 1000 mg [26], acid tolfenamic 200 mg [27] și paracetamol 1000 mg [28]. În plus, combinația fixă de ASA, paracetamol și cafeină este eficientă în tratamentul acut al migrenei și este, de asemenea, mai eficientă decât fiecare compus singur sau în combinație dar fără cafeină [29-31]. ASA administrată intravenos a fost mai eficientă decât ergotamina administrată subcutanat [32]; metamizolul intravenos a fost superior față de placebo în migrena cu și fără aură [33]. Combinația ASA-lizină cu metoclopramid a avut o eficiență comparabilă cu sumatriptanul [18]. ASA efervescentă în doză de 1000 mg este probabil la fel de eficientă ca și ibuprofenul în doză de 400 mg sau sumatriptanul în doză de 50 mg [19,34,35].

De asemenea, inhibitorii COX-2 (coxibi) au fost investigați în studii clinice. Valdecoxibul 20-40 mg și rofecoxibul 25-50 mg (ultimul nu mai este disponibil pe piață) s-au demonstrat a fi eficiente în tratamentul acut al migrenei [36-39]. Totuși, coxibii nu sunt recomandați pentru tratamentul acut al migrenei datorită riscului lor încă nedeterminat pentru

evenimente vasculare atunci când sunt administrați o lungă perioadă de timp. Tabelul 10.3 prezintă un sumar al analgezicelor cu eficacitate în tratamentul acut al migrenei.

Pentru a preveni cefaleea datorată abuzului medicamentos, folosirea analgezicelor simple ar trebui restricționată la 15 zile pe lună, iar cea a analgezicelor combinate la 10 zile pe lună.

Tabelul 10.3 Analgezice folosite în tratamentul acut al migrenei cu dovada eficacității în cel puțin un studiu. Nivelul de recomandare ține seama și de efectele secundare și de consistența studiilor.

Substanța	Doza	Nivel de recomandare	Comentarii
Acid acetilsalicilic (ASA)	1000 mg (oral)	A	Efecte adverse gasto-intestinale
ASA	1000 mg (iv)	A	Risc de sângerare
Ibuprofen	200-800 mg	A	La fel ca la ASA
Naproxen	500-1000 mg	A	La fel ca la ASA
Diclofenac	50-100 mg	A	Inclusiv diclofenac-K
Paracetamol	1000 (oral)	A	Atenție în insuficiența renală și hepatică
	1000 (sup)	A	
AS plus	250 mg (oral)	A	La fel ca la ASA și paracetamol
	200-250 mg		
cafeină	50 mg		
Metamizol	1000 mg (oral)	B	Risc de agranulocitoză
	1000 mg (iv)	B	Risc de hipotensiune
Fenazona	1000 mg (oral)	B	Vezi paracetamol
Acid tolfenamic	200 mg (oral)	B	Efecte secundare ca la ASA

Antiemeticele

Folosirea antiemeticelelor în atacurile migrenoase acute este recomandată pentru a trata greața și potențialele vărsături și deoarece se presupune că aceste medicamente îmbunătățesc absorbția analgezicelor [40-42]. Totuși, nu există studii prospective placebo-controlate randomizate care să susțină această presupunere. Metoclopramidul are de asemenea un ușor efect analgezic atunci când este administrat oral [43] și o mai mare eficacitate atunci când este administrat intravenos [44]. Nu există dovezi că o combinație fixă între un antiemetic și un analgezic sau un triptan este mai eficientă decât analgezicul sau triptanul singur. Metoclopramidul în doză de 20 mg este recomandat pentru adulți și adolescenți; la copii ar trebui folosit domperidon 10 mg, datorită posibilelor efecte extrapiramidale ale metoclopramidului. Tabelul 10.4 prezintă antiemeticele recomandate în atacurile migrenoase.

Tabelul 10.4: Antiemeticele recomandate pentru tratamentul acut al atacurilor migrenoase

Substanța	Doza	Nivel de recomandare	Comentarii
Metoclopramid	10-20 mg (oral) 20 mg (supozitoare) 10 mg (intramuscular, intravenos, subcutan)	B	Efecte secundare: diskinezii; contraindicat la copii și în sarcină; are și efecte analgezice.
Domperidon	20-30 mg (oral)	B	Efecte secundare mai puțin severe decât metoclopramidul, poate fi administrat la copii

Alcaloizii de ergot

Există foarte puține studii clinice randomizate, placebo-controlate referitoare la eficacitatea alcaloizilor de ergot în tratamentul acut al migrenei; deși aceste substanțe sunt utilizate de o perioadă foarte lungă de timp, au fost raportate și evenimente foarte severe [45]. În studii comparative triptanii au arătat o eficacitate superioară față de alcaloizii de ergot [46-49]. Avantajul alcaloizilor de ergot este o rată de recurență mai scăzută la unii pacienți. De aceea aceste substanțe ar trebui restricționate la pacienții cu atacuri cu durată foarte lungă sau cu recurențe frecvente. Singurii compuși cu suficiente dovezi de eficiență sunt tartratul de ergotamină și dihidroergotamina 2 mg (oral și respectiv supozitoare). Alcaloizii de ergot pot induce cefalee prin exces de medicamente foarte rapid și la doze foarte mici [50]. De aceea utilizarea lor trebuie limitată la 10 zile pe lună. Efectele adverse majore ale acestora sunt greața, vărsăturile, paresteziile și ergotismul. Sunt contraindicați în bolile cardiovasculare și cerebrovasculare, boala Raynaud, hipertensiunea arterială, insuficiența renală, sarcină și alăptare.

Triptanii (agoniști 5HT_{1B/1D})

Agoniștii de receptori 5HT_{1B/1D}, sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan și frovatriptan (enumerați în funcție de anul în care au fost lansați pe piață), așa-zii triptani, reprezintă o medicație specifică pentru migrenă și nu ar trebui folosiți în tratamentul altor tipuri de cefalee cu excepția cefaleei de tip “cluster” (în “ciorchine”). Diferiții triptani folosiți în tratamentul migrenei sunt prezentați în tabelul 10.5. Eficacitatea tuturor triptanilor a fost demonstrată în studii mari placebo-controlate ale căror meta-analize au fost publicate [51,52]. Pentru sumatriptan [18,53] și zolmitriptan [54] există studii comparative cu ASA și metoclopramid. În aceste studii comparative, triptanii nu au fost mai eficienți, sau au fost cu foarte puțin mai eficienți în comparație cu ASA. În aproximativ 60% din cazurile neresponsive la AINS triptanii sunt eficienți [55]. Sumatriptanul 6 mg administrat subcutanat este mai eficient decât ASA 1000 mg administrată intravenos, însă are mai multe efecte adverse [56]. Tartratul de ergotamină a fost mai puțin eficient în studiile comparative cu sumatriptan [46], eletriptan [47] și almotriptan [48]. Dihidroergotamina administrată intramuscular este comparabilă ca eficacitate cu sumatriptanul administrat subcutan [57].

Triptanii pot fi eficienți în orice moment pe parcursul atacului migrenos. Totuși există dovezi că cu cât sunt administrați mai devreme, cu atât eficacitatea lor este mai mare [58-62], un fenomen legat probabil de severitatea atacului și nu de momentul administrării tratamentului [63]. Este încă în dezbatere dacă administrarea lor după debutul allodiniei în timpul atacului migrenos este mai puțin eficientă sau chiar ineficientă [59-64], studiile controlate randomizate nearătând o diferență pentru pacienții allodinici [62,65]. O strategie de administrare precoce poate totuși să ducă la o folosire excesivă a acestora, în anumite cazuri. Conform criteriilor IHS folosirea triptanilor este restricționată la maxim 9 zile pe lună; în studii epidemiologice riscul de cronicizare devine semnificativ după 12 zile de tratament lunar cu triptani [66]. Inducerea cefaleei prin exces de medicamente este posibilă în cazul tuturor triptanilor [50,67,68]. De aceea, în practica clinică, trebuie puse în balanță în mod rezonabil administrarea precoce și o frecvență de administrare cumpătată.

O problema tipică în ceea ce privește tratamentul atacului migrenos este reprezentată de recurența cefaleei. Aceasta este definită ca o agravare a cefaleei după un interval liber de durere sau după ce s-a ajuns la o durere ușoară după administrarea unui medicament, pe parcursul primelor 24 de ore [69]. Această problemă este mai evidentă la triptani și antiinflamatoare nesteroidiene decât la ergoți. Aproximativ 15-40% (în funcție de eficiența primară și durata tratamentului) din pacienții care sunt tratați cu triptani oral prezintă o recurență. O a doua doză de triptan este eficientă în cele mai multe cazuri [70]. Dacă prima doză de triptan nu a fost eficientă, o a doua doză este inutilă. Combinarea unui antiinflamator nesteroidian, cum ar fi naproxenul cu sumatriptanul în lucrarea publicată, reduce recurența cefaleei și este mai eficientă decât fiecare component separat [71]. Interesant este că rizatriptanul în combinație cu dexametazona par să fie semnificativ mai eficiente decât rizatriptanul singur, deși această combinație este asociată cu o rată mai mare de efecte adverse [73]. Ca alternativă, analgezicul poate fi administrat cu o întârziere temporală; totuși, nu există studii placebo-controlate pentru această procedură. Chiar dacă un triptan nu este eficace în trei atacuri consecutive un alt triptan ar putea fi eficace [74,75].

După administrarea de sumatriptan au fost raportate efecte adverse severe cum ar fi infarctul de miocard, aritmiile cardiace și accidentul vascular cerebral. Incidența acestor evenimente a fost de 1 la 1.000.000 [76,77]. Există raportări ale unor efecte adverse severe și în cazul altor triptani și pentru tartratul de ergotamină. Totuși, toți pacienții raportați aveau contraindicații pentru administrarea de triptani sau diagnosticul de migrenă era greșit. În studii populaționale nu a putut fi evidențiat un risc crescut de evenimente vasculare la pacienții ce folosesc triptani comparativ cu populația sănătoasă [78,79]. Astfel, contraindicațiile pentru folosirea triptanilor sunt: hipertensiunea arterială netratată, boala coronariană, boala Raynauld, istoricul de accident vascular cerebral ischemic, sarcina, lactația și insuficiența hepatică sau renală severe.

Din cauza aspectelor de siguranță, triptanii nu trebuie administrați în timpul aurei migrenoase deși nu s-au raportat efecte adverse specifice severe. Momentul optim pentru

administrarea acestora este chiar la debutul cefaleei. De altfel, aceștia nu sunt eficienți dacă sunt administrați în timpul aurei înainte de apariția cefaleei [80,81].

Tabelul 10.5 Diferenții triptani pentru tratamentul atacurilor migrenoase acute (ordinea în funcție de momentul apariției pe piață). Nu toate dozele și formele de administrare sunt disponibile în toate țările europene.

Substanța	Doza	Nivel	Comentarii
Sumatriptan	25, 50, 100 mg (oral inclusiv cu eliberare prelungită) 25 mg (supozitoare) 10, 20 mg (spray nazal) 6 mg (subcutan)	A A A A	100 mg sumatriptan este referința pentru toți triptanii
Zolmitriptan	2,5; 5 mg (oral inclusiv formă care se dezintegrează - orodispersibilă)	A A	
Naratriptan	2,5; 5 mg (spray nazal) 2,5 mg (oral)	A	Eficacitate mai mică dar mai îndelungată față de sumatriptan
Rizatriptan	10 mg (oral inclusiv formă de cașetă)	A	5mg în asociere cu propranololul
Almotriptan	12,5 mg (oral)	A	Probabil mai puține efecte adverse ca sumatriptanul
Eletriptan	20; 40 mg (oral)	A	Sunt permise 80 mg dacă 40 mg nu sunt eficiente
Frovatriptan	2,5 mg (oral)	A	Eficacitate mai mică dar mai îndelungată față de sumatriptan
Efecte adverse generale pentru toți triptanii: simptome toracice, greață, parestezii distale, oboseală. Contraindicații generale: hipertensiune arterială (netratată), boală coronariană, boală cerebrovasculară, sindrom Raynaud, sarcină și lactație, vârsta sub 18 ani (cu excepția sprayului nazal cu sumatriptan) și vârsta peste 65 ani, insuficiență hepatică sau renală severe.			

Comparație între triptani

Triptanii reprezintă un grup foarte omogen de medicamente pentru migrena acută, în ceea ce privește eficacitatea, farmacologia și siguranța. Totuși, există unele diferențe minore care vor fi discutate pentru a oferi o îndrumare referitoare la ce triptan să fie utilizat în cazul fiecărui pacient. Este important de observat că un triptan poate fi eficient chiar dacă un altul (sau mai mult de unul) nu a fost.

Sumatriptanul administrat subcutanat are cel mai rapid efect, în aproximativ 10 minute [82]. Rizatriptanul și eletriptanul administrați oral necesită aproximativ 30 minute până la instalarea efectului, sumatriptanul, almotriptanul și zolmitriptanul administrați oral necesită aproximativ 45-60 minute [51], iar naratriptanul și frovatriptanul au nevoie de aproximativ 4 ore pentru a deveni eficienți [83,84]. Zolmitriptanul spray nazal are o durată mai scurtă până ce devine eficient decât zolmitriptanul administrat oral [85]. Nu există dovezi

că diferite forme de administrare orală, cum ar fi cele cu dizolvare rapidă, cașetele sau cele cu eliberare rapidă [86], acționează mai devreme decât celelalte.

Cel mai important parametru de eficacitate, reprezentat de dispariția durerii după două ore, este îndeplinit de către sumatriptan administrat subcutanat la până la 80% din cazurile ce răspund la tratament [87]. Sumatriptanul spray nazal are aceeași eficacitate ca și cel administrat oral în doze de 50 sau 100 mg. Administrarea a 25 mg de sumatriptan oral este mai puțin eficientă decât dozele mai mari dar are mai puține efecte adverse [51]. Sumatriptan supozitoare este aproape la fel de eficient ca și cel oral în doză de 50mg sau 100 mg și ar trebui administrat pacienților care prezintă vărsături [88-90]. Naratriptanul și frovatriptanul (2,5 mg) sunt mai puțin eficiente decât sumatriptanul 50mg sau 100 mg însă au efecte secundare mai puține. Durata până la instalarea efectului este mai lungă la acești doi triptani în comparație cu toți ceilalți. Rizatriptanul în doză de 10 mg este un pic mai eficient față de sumatriptan 100 mg. Zolmitriptanul oral în doze de 2,5 sau 5 mg, almotriptanul oral în doză de 12,5 mg și eletriptanul oral în doză de 40 mg au eficacitate și efecte secundare similare [91-93]. Eletriptanul în doză de 80mg este cel mai eficient triptan oral dar are și cele mai multe efecte adverse [51].

Recurența cefaleei este o problemă majoră în practica clinică. Rata recurenței este între 15 și 40%. Cea mai mare rată de recurență este observată în cazul sumatriptanului administrat subcutanat. Naratriptanul și frovatriptanul au cele mai scăzute rate de recurență dar au rate scăzute de răspuns inițial. Frovatriptanul a fost comparat cu sumatriptanul dar ratele de recurență nu au fost niciodată făcute publice ceea ce pune sub semnul întrebării dacă întradevăr există o rată de recurență scăzută. Se poate ca triptanii care au un timp de înjumătățire mai lung să aibă și o rată de recurență mult mai scăzută [94], deși dacă frovatriptanul nu are o rată de recurență scăzută această ipoteză nu mai poate fi susținută. Dacă migrena revine după tratamentul de succes cu un triptan, o a doua doză de triptan poate fi administrată. O altă problemă întâlnită în practica clinică este inconsistența eficacității. Prin urmare, eficacitatea în numai două din trei atacuri este privită ca fiind bună.

Alte medicamente

Există dovezi că tratamentul intravenos cu acid valproic în doză de 300-800 mg este eficient în tratamentul acut al atacurilor migrenoase [95,96] și în mod similar există un studiu mai vechi cu flunarizină administrată intravenos [97]. Totuși, aceste studii au fost mici și nu au avut putere statistică de calcul. Tramadolul în combinație cu paracetamolul și-a demonstrat de asemenea eficiența în atacurile acute migrenoase [98]. Totuși, opioizii au doar o eficiență scăzută și nu există studii moderne controlate pentru aceste substanțe; opioizii și tranchilizantele nu ar trebui folosiți în tratamentul acut al migrenei. Antagoniștii de receptori CGRP sunt o nouă clasă de substanțe și au avantajul că nu cauzează vasoconstricție. Primele studii clinice placebo-controlate cu două substanțe diferite, olcegepant [99] și telcagepant [100,101] au fost pozitive.

Profilaxia migrenei

Există mai multe medicamente ce pot fi recomandate pentru tratamentul profilactic al migrenei. Substanțele cu eficacitate și tolerabilitate bune, ce dispun de dovezi ale eficacității sunt: betablocantele, blocantele canalelor de calciu, antiepilepticele, antiinflamatoarele nesteroidiene, antidepresivele și combinațiile medicamentoase. Folosirea acestor medicamente se bazează totuși mai mult pe date empirice decât pe concepte fiziopatologice dovedite. Decizia de a introduce un tratament profilactic trebuie discutată atent cu pacientul. Trebuie luate în considerare pentru fiecare pacient în parte eficiența medicamentelor, potențialele efecte adverse ale acestora și interacțiunile medicamentoase. Nu există o indicație comun acceptată în ceea ce privește inițierea tratamentului profilactic. În opinia grupului de lucru tratamentul profilactic al migrenei trebuie luat în considerare și discutat cu pacientul atunci când:

- Calitatea vieții, îndatoririle de serviciu sau prezența la școală sunt sever afectate
- Frecvența atacurilor pe lună este de două sau mai multe
- Atacurile migrenoase nu răspund la tratamentul acut medicamentos
- Există aure frecvente, foarte lungi sau incomode

Profilaxia antimigrenoasă este considerată de succes atunci când frecvența lunară a atacurilor scade cu cel puțin 50% în decursul a trei luni de la inițierea tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament este extrem de folositor un jurnal al migrenei. În următoarele paragrafe sunt rezumate studiile clinice placebo-controlate referitoare la profilaxia migrenei. Medicamentele recomandate de primă intenție, conform consensului grupului de lucru, sunt prezentate în tabelul 10.6. Tabelele 10.7 și 10.8 prezintă medicamentele considerate de a doua sau a treia linie, recomandate atunci când cele din tabelul 10.6 sunt ineficiente, contraindicate sau atunci când comorbiditățile pacientului indică mai degrabă un medicament de linia a doua sau a treia (ex. Amitriptilina pentru profilaxia migrenei la pacienții depresivi sau la pacienții cu tulburări de somn sau cu cefalee de tip tensional).

Tabelul 10.6 Substanțe recomandate (medicamente de primă alegere) pentru tratamentul medicamentos profilactic al migrenei

Substanța	Doza zilnică	Nivel
<i>Betablocante</i>		
Metoprolol	50–200 mg	A
Propranolol	40–240 mg	A
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Flunarizină	5–10 mg	A
<i>Medicamente antiepileptice</i>		
Acid valproic	500–1800 mg	A
Topiramet	25–100 mg	A

Tabelul 10.7 Medicamente de a doua alegere pentru profilaxia migrenei (dovezi de eficacitate, dar mai puțin eficiente sau cu mai multe reacții adverse decât medicamentele din tabelul 10.6)

Substanța	Doza zilnică	Nivel
Amitriptilina	50–150 mg	B
Venlafaxina	75–150 mg	B
Naproxen	2 x 250–500 mg	B
Petasites (extract de radacina de brusture)	2 x 75 mg	B
Bisoprolol	5–10 mg	B

Tabelul 10.8 Medicamente de a treia alegere (doar eficiență probabilă)

Substanța	Doza zilnică	Nivel
Acid acetilsalicilic	300 mg	C
Gabapentin	1200–1600 mg	C
Magneziu	24 mmol	C
Tanacetum parthenium	3 x 6.25 mg	C
Riboflavina	400 mg	C
Coenzima Q10	300 mg	C
Candesartan	16 mg	C
Lisinopril	20 mg	C
Methysergide	4–12 mg	C

Beta-blocantele

Betablocantele sunt în mod clar eficiente în profilaxia migrenei și au fost foarte bine studiate în multe studii clinice randomizate placebo-controlate. Cele mai bune dovezi au fost obținute pentru beta-blocantul selectiv metoprolol [102-106] și beta-blocantul neselectiv propranolol [102,103,107-113]. De asemenea, bisoprololul [106,114], timololul [108,115] și atenololul [116] pot fi eficiente dar dovezile sunt mai puțin convingătoare decât în cazul propranololului și metoprololului.

Blocantele canalelor de calciu

Flunarizina, un blocant nespecific al canalelor de calciu, s-a dovedit a fi eficientă în profilaxia migrenei în câteva studii [105,113,117-126]. Doza folosită este de 5-10 mg; pacienții de sex feminin par să aibă beneficii la doze mai mici decât cei de sex masculin [127]. Un alt blocant nespecific al canalelor de calciu, ciclandelatul, a fost de asemenea studiat dar cu rezultate contradictorii [122, 128-131]. Având în vedere că studiile cu un design mai bun au fost negative, ciclandelatul nu poate fi recomandat.

Medicamentele antiepileptice

Acidul valproic în doză de cel puțin 600 mg [132-135] și topiramatul în doze cuprinse între 25 și 100 mg [136-139] sunt cele două medicamente antiepileptice cu dovezi de eficacitate în mai mult de un studiu clinic placebo-controlat. Ratele de eficacitate sunt comparabile cu ale

metoprololului, propranololului și flunarizinei. Topiramatul este de asemenea eficient în profilaxia migrenei cronice și poate avea unele efecte și în migrena asociată cu abuz medicamentos [140, 141]. Alte medicamente anticonvulsivante studiate în profilaxia migrenei sunt lamotrigina și gabapentinul. Lamotrigina nu a redus frecvența atacurilor migrenoase fără aură, însă poate fi eficientă în reducerea frecvenței migrenei cu aură [142,143]. Gabapentinul, în doze cuprinse între 1200-1600 mg, și-a dovedit eficiența într-un studiu placebo-controlat, în care s-a utilizat analiza de tip “fără- intenție-de-a-trata” [144]. Oxcarbazepina nu a avut nici o eficacitate într-un studiu foarte recent [145]. Nici tonabersatul, blocantul de jonctiune GAP cu proprietăți anticonvulsivante, nu a avut nici o eficacitate [146].

AINS

În câteva studii comparative, ASA a fost echivalentă sau chiar inferioară unui comparator (cu eficiență cunoscută în migrenă) și niciodată nu a avut o eficiență mai bună decât placebo într-o comparație directă. În două studii mari de cohortă, ASA 200-300 mg a redus frecvența atacurilor migrenoase [147-148]. Naproxenul 1000 mg a fost superior placebo în trei studii clinice controlate [149-151]. De asemenea, acidul tolfenamic s-a dovedit eficient în două studii placebo-controlate [152-153]. Alte AINS studiate au fost ketoprofenul, acidul mefenamic, ibuprofenul, flurbiprofenul și rofecoxibul [154]. Totuși, toate studiile pentru ultimele substanțe au fost mici și au avut un design necorespunzător.

Antidepresivele

Singurul antidepresiv cu o eficiență consistentă în profilaxia migrenei este amitriptilina în doze cuprinse între 10 și 150 mg. Aceasta a fost studiată în patru studii mai vechi placebo-controlate, toate cu rezultate pozitive [155-158]. Având în vedere că studiile cu amitriptilină au fost studii mici și că au arătat că produce efecte secundare centrale, aceasta are o indicație de recomandare de nivel B. Pentru femoxetină s-au publicat două studii mici placebo-controlate cu rezultate pozitive [159,160]. Fluoxetina în doze cuprinse între 10 și 40 mg a fost eficientă în trei studii placebo-controlate [161-163] și ineficientă într-un altul [164]. Venlfaxina cu eliberare prelungită (doze între 75-150 mg) și-a dovedit eficiența într-un studiu placebo-controlat [165] și două studii deschise [166,167] și de aceea poate fi recomandată ca antidepresiv de a doua alegere în profilaxia migrenei.

Alte antidepresive ineficiente în studii placebo-controlate au fost: clomipramina și sertralina; pentru alte antidepresive sunt disponibile numai studii deschise sau non placebo-controlate [154].

Alte medicamente

Medicamentele antihipertensive lisinopril [168] și candesartan [169] și-au dovedit eficiența în profilaxia migrenei în câte un studiu clinic placebo-controlat. Totuși aceste rezultate trebuie confirmate înainte ca aceste medicamente să poată fi definitiv recomandate. Același lucru este valabil și în cazul dozelor mari de riboflavină (400mg) și coenzimă Q10, care și-au dovedit

eficiența în câte un studiu placebo-controlat [170,171]. Pentru magneziu administrat oral au fost publicate studii controversate (unul pozitiv și unul negativ) [172, 173]. Un medicament provenit din plante cu dovezi de eficacitate este extractul din rădăcină de brusture (*Petasites hybridus*). Administrat în doză de 75 mg (două tablete pe zi), acesta s-a dovedit a fi un remediu în două studii placebo-controlate [174, 175]. Un alt remediu din plante, extractul de iarbă moale (*Tanacetum parthenium*) a fost studiat în câteva studii placebo-controlate având rezultate controversate. De asemenea, două cele mai recente studii cu cel mai bun design au arătat un rezultat negativ [176] și unul pozitiv [177]; o revizuire Cochrane a dus la o meta-analiză a tuturor studiilor controlate cu *Tanacetum* cu rezultate negative [178]. Totuși, având în vedere că există studii pozitive placebo-controlate, *Tanacetum* poate fi încercat ca medicament de linia a treia (dar numai sub formă de preparat bazat pe extracția CO₂).

În studiile mai vechi clonidina, pizotifenul și metilsergida s-au dovedit eficiente în profilaxia migrenei. Studiile mai recente și mai bine concepute cu clonidină nu au confirmat vreo eficacitate. Metisergida, care este clar eficientă, poate fi recomandată numai ca tratament pe termen scurt (maxim 6 luni per perioadă de tratament) datorită potențialelor efecte secundare severe [179]. Poate fi reluată după o perioadă de pauză de 4-6 săptămâni. Pizotifenul nu este în general recomandat deoarece eficiența acestuia nu este mai bună decât a substanțelor menționate anterior iar efectele adverse (amețeală, creștere ponderală) sunt considerate de către grupul de lucru foarte severe [180]. Unii experți l-au găsit util în tratamentul migrenei la copii. Alcaloizii de ergot au fost de asemenea folosiți în profilaxia migrenei. Dovezile pentru dihidroergotamină sunt slabe, dat fiind că există atât rezultate pozitive cât și negative (pentru rezumat vezi [154]). Dihidroergocriptina s-a dovedit și ea eficientă într-un studiu mic placebo-controlat [181].

Toxina botulinică a fost studiată în șapte studii placebo-controlate publicate pentru tratamentul migrenei episodice [182-188]. Toate aceste studii placebo-controlate au fost negative; numai un studiu a arătat o eficacitate pentru tratamentul cu doză mică de toxină botulinică (dar nu și pentru doza mare) [182]. Într-un alt studiu, bazat pe o analiză 'post hoc' a unui subgrup de pacienți cu migrenă cronică fără tratament profilactic, s-a demonstrat beneficiul administrării toxinei botulinice de tip A [185]. Această indicație este în prezent evaluată într-un studiu. Un comunicat de presă a sugerat că două mari studii în migrena cronică au fost pozitive; aceste date necesită "peer review" înainte ca acest tratament să poată fi recomandat.

În încheiere, acele medicamente cu studii placebo-controlate, modern randomizate, dublu-oarbe, negative, nemenționate anterior sunt prezentate astfel: nu s-a observat nici un fel de eficacitate în profilaxia migrenei pentru remediile homeopatice [189-191], montelukast (antagonistul receptorilor cisteinil al leucotrienelor) [192], acetazolamidă 500 mg pe zi [193] și pentru antagonistul receptorilor neurokinin-1 lanepitant [194].

Situații speciale

Situații de urgență

Pacienții cu atacuri migrenoase severe, aflați într-o situație de urgență au încercat deja de obicei medicația orală fără vreun succes. În această situație tratamentul de primă intenție este ASA 1000mg intravenos cu sau fără metoclopramid [56]. Alternativ, pot fi administrate 6 mg de sumatriptan subcutanat. Pentru tratamentul statusului migrenos, prin consensul experților se recomandă administrarea de prednison 50-100 mg sau dexametazonă 10 mg. Totuși, în studiile placebo-controlate, nu există dovezi de eficacitate consistentă ale acestor medicamente în tratamentul acut al atacurilor de migrenă [195] sau în prevenirea recurențelor [196-199]. De asemenea, prin consensul experților susținut de rezultatele studiilor deschise, dihidroergotamina în doză de 2 mg (spray nazal sau supozitoare) este recomandată în atacurile migrenoase severe [38]. Metamizolul administrat intravenos este semnificativ superior față de placebo însă poate determina hipotensiune arterială severă și reacții alergice [33,200]. Administrarea de paracetamol intravenos în atacurile migrenoase acute nu a fost eficientă în studiile placebo-controlate [201].

Migrena menstruală

În cea de-a doua ediție recentă a clasificării IHS entitatea migrenei menstruale se află în appendix (nu în criteriile principale), reflectând un anumit grad de incertitudine legat de cele mai bune criterii. Cu toate acestea, diferite regimuri medicamentoase au fost studiate pentru a trata această entitate importantă în practica clinică. Pe de o parte, a fost studiat tratamentul acut al migrenei cu triptani, demonstrându-se aceeași eficacitate a triptanilor în atacurile de migrenă menstruală ca și în cazul atacurilor din cadrul migrenei non-menstruale. Pe de altă parte, a fost studiată profilaxia migrenei menstruale pe termen scurt.

S-a demonstrat că naproxenul sodic (550 mg de două ori pe zi) reduce durerea, inclusiv cefaleea, din sindromul pre-menstrual [202]. Au fost de asemenea evaluate efectele sale specifice asupra migrenei menstruale (550 mg de două ori pe zi) [203-205]. Într-un studiu [203], pacienții au raportat episoade de cefalee mai puține și mai puțin severe în săptămâna anterioară menstruației față de pacienții tratați cu placebo, însă numai severitatea a fost semnificativ redusă. În celelalte două studii placebo-controlate, naproxenul sodic administrat în săptămâna premenstruală și în cea de după menstruație, a dus la mai puține episoade de cefalee perimenstruală; într-un studiu nu a fost redusă severitatea cefaleei [205], însă în cel de-al doilea a fost redusă atât severitatea cât și necesitatea de tratament antialgic [204]. Chiar și triptanii au fost folosiți în profilaxia migrenei menstruale pe termen scurt. S-a dovedit superioritate față de placebo pentru naratriptan (2 x 1 mg pe zi timp de 5 zile începând cu două zile înainte de debutul presupus al menstriei) și frovatriptan (2 x 2,5mg pe zi pentru 6 zile perimenstrual) [206-208]; totuși, se poate întâmpla ca atacul de migrenă menstruală să fie întârziat și să apară într-o altă perioadă a ciclului menstrual [208].

Un alt regim de tratament profilactic este terapia de substituție estrogenică. Cele mai bune dovezi există pentru estradiol transdermic (nu mai puțin de 100 µg administrate 6 zile perimenstrual sub formă de gel sau patch), însă acesta nu este la fel de eficient ca beta-blocantele sau medicația de primă intenție în profilaxia migrenei [209-212]. Un studiu recent nu a evidențiat însă un beneficiu al substituției hormonale în ceea ce privește frecvența atacurilor migrenose pe perioada întregului ciclu menstrual [213].

Migrena în sarcină

Nu există studii clinice specifice care să evalueze tratamentul migrenei în timpul sarcinii iar majoritatea medicamentelor antimigrenoase sunt contraindicate. Din fericire, majoritatea pacientelor care suferă de migrenă au puține atacuri migrenoase pe parcursul sarcinii sau nu au deloc. Dacă apare migrena în timpul sarcinii, numai paracetamolul este permis pe tot parcursul perioadei. AINS pot fi administrate în trimestrul al doilea. Aceste recomandări sunt bazate pe sfatul autorităților de reglementare din cele mai multe țări europene. Pot exista diferențe în anumite privințe între țări (în particular AINS pot fi folosite și în primul trimestru).

Triptanii și alcaloizii de ergot sunt contraindicați. În ceea ce privește sumatriptanul, s-a întocmit un mare registru legat de sarcină, registru pe baza căruia s-a stabilit ca nu există efecte adverse sau complicații în timpul sarcinii care să poată fi atribuite sumatriptanului [214-218]. Rezultate similare au fost publicate și pentru rizatriptan [219]. Bazându-se pe datele publicate, administrarea triptanilor în primul trimestru de sarcină este recomandată prin consensul experților dacă copilul este supus unui risc mai mare prin atacuri migrenoase severe însoțite de vărsături decât prin potențialul impact al triptanilor. Pentru profilaxia migrenei în sarcină se pot folosi doar magneziul și metoprololul (nivel B de recomandare).

Migrena la copii și adolescenți

Singurele analgezice cu dovezi de eficiență pentru tratamentul acut al migrenei la copii și adolescenți sunt ibuprofenul 10 mg pe kg corp și paracetamolul 15 mg pe Kg corp [221]. Singurul medicament antiemetic ce poate fi folosit la copiii până la 12 ani este domperidonul. Sumatriptanul spray nazal în doză de 5-20 mg este singurul triptan cu studii placebo-controlate pozitive în tratamentul acut al migrenei la copii și adolescenți [222-224]; doza recomandată pentru adolescenții peste 12 ani este de 10 mg. Triptanii administrați oral nu au arătat o eficiență semnificativă în primele studii placebo-controlate pentru copii și adolescenți [225-227]. Acest lucru s-a întâmplat datorită răspunsului crescut la placebo, de aproximativ 50% în cadrul acestei grupe de vârstă. Însă în analizele 'post hoc', zolmitriptanul în doze de 2,5-5 mg a fost eficient la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani [228, 229]. În studii recente, zolmitriptanul administrat oral în doză de 2,5 mg [230], nazal în doză de 5mg [231] și rizatriptanul administrat oral în doză de 5-10 mg [232] au fost superioare administrării placebo în tratamentul acut al migrenei. Ergotamina nu ar trebui folosită la copii și

adolescenți. Atât copiii cât și adolescenții pot dezvolta cefalee indusă medicamentos datorită excesului de analgezice, ergotamină sau triptani.

Pentru profilaxia migrenei la copii și adolescenți cele mai eficiente s-au dovedit a fi flunarizina 10 mg și propranololul 40-80 mg pe zi [6,226]. Recent s-a dovedit că și topiramatul în doze cuprinse între 15 și 200 mg este eficient atât la copii cât și la adolescenți [233,234]. Alte medicamente nu au fost studiate sau nu și-au dovedit eficiența în studii adecvate.

Necesitatea de actualizare

Aceste recomandări ar trebui actualizate peste 3 ani și ar trebui completate cu recomandări pentru tratamentul non-farmacologic al migrenei.

Conflicte de interese

Actualul ghid a fost redactat fără sprijin financiar extern. Autorii au raportat următorul sprijin financiar:

Stefan Evers: Salariu de la University of Munster; onorarii și burse pentru cercetare plătite de Addex Pharm, AGA Medical, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, CoLucid, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Pharm Allergan, Pierre Fabre, Reckitt-Benckiser, UCB.

Judit Áfra: Salariu plătit de Ministerul Sănătății din Ungaria.

Achim Frese: Private Praxis; onorariu de la Berlin Chemie.

Peter J. Goadsby: Salariu de la University of California, San Francisco; onorarii și burse pentru cercetare în 2008 plătite de Almirall, Boston Scientific, Colucid, Eli-Lilly, GSK, J&J, MAP Pharmaceuticals MSD, Medtronic and Neuralieve.

Mattias Linde: Salariu plătit de Guvernul Suediei; onorarii de la AstraZeneca, Glaxo-SmithKline, MSD, Nycomed, Pfizer.

Arne May: Salariu de la University Hospital of Hamburg; onorarii de la Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, Pfizer.

Peter S. Sandor: Salariu de la University Hospital of Zurich; Onorarii de la AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Pfizer, Pharm Allergan.

Bibliografie

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalgia* 2004;24 (Suppl. 1):1-160.
2. Brainin M, Barnes M, Baron JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.
3. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; pp. 553-66.
4. Evers S, Kropp P, Pothmann R, Heinen F, Ebinger E Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und

Jugendalter. *Nervenheilkunde* 2008;27:1127-37.

5. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:628-36.
6. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63: 2215-24.
7. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 1997;48:602-7.
8. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
9. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7.
10. Lipton R, Scher A, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58:885-94.
11. Scher A, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38:497-506.
12. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
13. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology* 1994;44: 1353-4.
14. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.
15. Pilgrim AJ. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. *Headache* 1993;33:280-93.
16. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994;14: 297-300.
17. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995;15: 531-5.
18. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-6.
19. Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al., EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004;24:947-54.
20. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29:507-9.
21. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992;12:169-71.
22. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992;32:98-100.
23. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:117-23.
24. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-40.
25. Gobel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia* 2004;24:888-93.

26. Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, *et al.* The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol* 2004;19:197-202.
27. Myllyla W, Havanka H, Herrala L, *et al.* Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998;38: 201-7.
28. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-92.
29. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain - three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-7.
30. Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005;25:776-87.
31. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46: 444-53.
32. Limmroth V, May A, Diener HC. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999; 41:88-93.
33. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002; 42:862-71.
34. Diener HC, Eikermann A, Gessner U, *et al.* Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004;52:50-6.
35. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007;254: 705-12.
36. Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, *et al.* Valdecoxib for treatment of a single, acute, moderate to severe migraine headache. *Headache* 2005;45:1151-62.
37. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J* 2004;80:720-3.
38. Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, *et al.* Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 2006;46:264-75.
39. Silberstein S, Tepper S, Brandes J, *et al.* Randomised placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2004;62:1552-7.
40. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:777-85.
41. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984;4:85-90.
42. Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003; 43:729-33.
43. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22:191-5.
44. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, *et al.* A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64:463-8.
45. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, *et al.* Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and

European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.

46. The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:314-22.
47. Diener HC, Reches A, Pascual J, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ, Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergot-amine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Europ Neurol* 2002;47: 99-107.
48. Lainez MJ, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007;14:269-75.
49. Christie S, Gobel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M, Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49:20-9.
50. Evers S, Gralow I, Bauer B, *et al.* Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepid-miologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:201-6.
51. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358: 1668-75.
52. Goadsby PB, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002; 346:257-70.
53. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32: 177-84.
54. Geraud G, Compagnon A, Rossi A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.
55. Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache* 2004;44:209-16.
56. Diener HC, for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalalgia* 1999;19:581-8.
57. Winner P, Ricalde O, Force BL, Saper J, Margin B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996;53:180-4.
58. Pascual J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002;42:28-31.
59. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
60. Dowson A, Massiou H, Lainez J, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004;44:318-22.
61. Cady R, Martin V, Mauskop A, *et al.* Efficacy of rizatriptan 10mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006;46:914-24.
62. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, *et al.* Early versus non-early intervention in acute migraine - 'Act when Mild - AwM'. A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008;28:383-91.
63. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Almas M, Parsons B. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database. *Cephalalgia* 2008;28:35-40.
64. Linde M, Mellberg A, Dahlof C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. *Cephalalgia* 2006;26: 113-21.
65. Cady R, Martin V, Mauskop A, *et al.* Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment: results from the rizatriptan TAME studies. *Cephalalgia* 2007;27:1055-60.
66. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution

- from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-68.
67. Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmi-triptan and naratriptan. *Lancet* 1999;353:378.
 68. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57:1694-8.
 69. Ferrari MD. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999;19(Suppl. 23):2-8.
 70. Ferrari MD, James MH, Bates D, *et al.* Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994;14:330-8.
 71. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, *et al.* Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-54.
 72. Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008;48:921-30.
 73. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008;48:1286-93.
 74. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005;45: 874-82.
 75. Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000;40:513-20.
 76. O'Quinn S, Davis RL, Guttermann DL, *et al.* Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999;19:223-31.
 77. Welch KMA, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Sainers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000;20: 687-95.
 78. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44: 642-51.
 79. Hall G, Brown M, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-8.
 80. Bates D, Ashford E, Dawson R, *et al.* Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994;44: 1587-92.
 81. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Europ. J Neurol* 2004;11:671-7.
 82. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks - a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993;13:238-44.
 83. Goadsby PJ. Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalalgia* 1997;17:472-3.
 84. Markus F, Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:3029-33.
 85. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Farkkila M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs* 2003;17:653-67.
 86. Dahlof C, Cady R, Poole AC. Speed of onset and efficacy of sumatriptan fast-disintegrating/rapid release tablets: results of two replicate randomised, placebo-controlled studies. *Headache Care* 2004;1:277-80.
 87. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316-21.
 88. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;49:1225-30.
 89. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998;52:31-5.

90. Becker WJ, on behalf of the Study Group. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15(Suppl. 14):271-6.
91. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, *et al.* Crossover comparison of rizatriptan 5mg and 10mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache* 1998;38:737-47.
92. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, *et al.* Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998;38:748-55.
93. Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000;55(Suppl. 2):S19-24.
94. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003;43:376-88.
95. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache* 2001;41:976-80.
96. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005;45:42-6.
97. Soyka D, Taneri Z, Oestreich W, Schmidt R. Flunarizine i. v. in the acute treatment of the migraine attack. A double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl. 8):35-40.
98. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, *et al.* Tramadol/Acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1317-27.
99. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, *et al.* BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350: 1104-10.
100. Ho TW, Mannix LK, Fan X, *et al.* MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;70:1304-12.
101. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, *et al.* Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;372: 2115-23.
102. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4: 91-6.
103. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, *et al.* Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1984;70:160-8.
104. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988;28:15-23.
105. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, *et al.* Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31:650-7.
106. Worz R, Reinhardt-Benmalek B, Grottemeyer KH. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura - a randomized double-blind cross-over multicenter study. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl. 11):152-3.
107. Diamond S, Medina JL. Double blind study of propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1976;16:24-7.
108. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasniemi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs. propranolol vs. placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multi-center trial. *Acta Neurol Scand* 1984;69:1-8.
109. Nadelmann JW, Stevens J, Saper JR. Propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26:175-82.
110. Havanka-Kanninen H, Hokkanen E, Myllyla W. Long acting propranolol in the prophylaxis of migraine. Comparison of the daily doses of 80 mg and 160 mg. *Headache* 1988;28:607-11.
111. Ludin H-P. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29:218-23.
112. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-40.

- 113.Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci* 1992;19:340-5.
- 114.van de Ven LLM, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:596-9.
- 115.Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984;252:2576-80.
- 116.Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, *et al.* Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987;27:372-4.
- 117.Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine in migraine. *Headache* 1981; 21: 235-9.
- 118.Diamond S, Schenbaum H. Flunarizine, a calcium channel blocker, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983;23:39-42.
- 119.Amery WK, Caers LI, Aerts TJL. Flunarizine, a calcium entry blocker in migraine prophylaxis. *Headache* 1985; 25: 249-54.
- 120.Bono G, Manzoni GC, Martucci N, *et al.* Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 2):155-8.
- 121.Centonze V, Tesauro P, Magrone D, *et al.* Efficacy and tolerability of flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 2):163-8.
- 122.Nappi G, Sandrini G, Savoini G, Cavallini A, de Rysky C, Miceli G. Comparative efficacy of cyclandelate versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Drugs* 1987;33 (Suppl. 2):103-9.
- 123.Freitag FG, Diamond S, Diamond M. A placebo controlled trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1991;11 (Suppl. 11):157-8.
- 124.Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A. Low dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:390-2.
- 125.Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quart* 1993;4:169-72.
- 126.Balkan S, Aktekin B, Onal Z. Efficacy of flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Gazi Med J* 1994; 5: 81-4.
- 127.Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, *et al.* Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002;22:209-21.
- 128.Gerber WD, Schellenberg R, Thorn M, *et al.* Cyclandelate versus propranolol in the prophylaxis of migraine - a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 1995;10:27-35.
- 129.Diener LLC, Foh M, Iaccarino C, *et al.* Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. *Cephalalgia* 1996;16:441-7.
- 130.Siniatchkin M, Gerber WD, Vein A. Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate in migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 1998;13: 47-56.
- 131.Diener H, Krupp P, Schmitt T, Steitz G, Milde K, Freitag S, on behalf of the Study Group. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:66-70.
- 132.Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997;54:1141-5.
- 133.Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17: 103-8.
- 134.Silberstein SD, Collins SD, Carlson H. Safety and efficacy of once-daily, extended-release divalproex sodium monotherapy for the prophylaxis of migraine headaches. *Cephalalgia* 2000;20:269.
- 135.Freitag F, Collins S, Carlson H, *et al.* Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-9.
- 136.Brandes J, Saper J, Diamond M, *et al.* MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-73.

- 137.Diener H, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, *et al.* MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;251:943-50.
- 138.Mei D, Capuano A, Vollono C, *et al.* Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004;25:245-50.
- 139.Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-5.
- 140.Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-23.
- 141.Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, *et al.* Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-80.
- 142.Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-12.
- 143.Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura - a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:58-63.
- 144.Mathew NT, Rapoport A, Saper J, *et al.* Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-28.
- 145.Silberstein S, Saper J, Berenson F, Somogyi M, McCague K, D'Souza J. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008;70:548-55.
- 146.Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG. Randomized double blind, placebo-controlled proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2009;29:742-50.
- 147.Peto R, Gray R, Collins R, Wheatly K, Hennekens C, Jamrozik K. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in male British doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.
- 148.Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA* 1990;264:1711-3.
- 149.Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1985;42:582-4.
- 150.Welch KMA, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985;35: 1304-10.
- 151.Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30:710-5.
- 152.Mikkelsen BM, Falk JV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid: a comparative double-blind crossover study between tolfenamic acid and placebo. *Acta Neurol Scand* 1982;66:105-11.
- 153.Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. *Acta Neurol Scand* 1986;73:423-7.
- 154.Evers S, Mylecharane E. Nonsteroidal antiinflammatory and miscellaneous drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 2006; pp. 553-66.
- 155.Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36: 684-90.
- 156.Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979;36:695-9.
- 157.Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44: 486-9.
- 158.Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 1993;50:825-30.
- 159.Orholm M, Honore PF, Zeeberg I. A randomized general practice group-comparative study of femoxetine and placebo in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1986;74:235-9.
- 160.Zeeberg I, Orholm M, Nielsen JD, Honore PLF, Larsen JJV. Femoxetine in the prophylaxis of migraine - a randomised comparison with placebo. *Acta Neurol Scand* 1981;64: 452-9.

161. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:101-4.
162. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998;18:283-6.
163. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999;39:716-9.
164. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497-502.
165. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005;45:144-52.
166. Adelman LC, Adelman JU, von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000;40:572-80.
167. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107: 44-8.
168. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo-controlled, crossover trial. *BMJ* 2001;322:19-22.
169. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;289:65-9.
170. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis - a randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
171. Sandor PS, di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomised controlled trial. *Neurology* 2005;64:713-5.
172. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16:436-40.
173. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996;16:257-63.
174. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004;51:89-97.
175. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:2240-4.
176. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis - a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002;22:523-32.
177. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew C02-extract (MIG-99) in migraine prevention - a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005;25:1031-41.
178. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD002286.
179. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998;18:421-35.
180. Mylecharane EJ. 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy. *J Neurol* 1991;238(Suppl. 1):S45-52.
181. Canonico PL, Scapagnini U, Genazzani E, Zanotti A. Dihydroergokryptine (DEK) in the prophylaxis of common migraine: double-blind clinical study vs placebo. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):446-7.
182. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40:445-50.
183. Brin MF, Swope DM, O'Brian C, Abbasi S, Pogoda JM. Botox for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:421-2.

- 184.Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24:838-43.
- 185.Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD, BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005;45:315-24.
- 186.Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, VanDen-burgh AM, BoNTA-009 Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type a injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007;8:478-85.
- 187.Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenburg AM, BOTOX North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007;47:486-99.
- 188.Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C, European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 2007;27:492-503.
- 189.Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997;17: 600-4.
- 190.Walach H, Haeusler W, Lowes T, *et al*. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-26.
- 191.Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J* 2000;89:4-7.
- 192.Brandes JL, Visser WH, Farmer MV, *et al*, Protocol 125 study group. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004;44:581-6.
- 193.Vahedi K, Taupin P, Djomby R, *et al*, DIAMIG investigators. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol* 2002;249:206-11.
- 194.Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, *et al*. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 2001;21:102-6.
- 195.Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, *et al*. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007;69:2038-44.
- 196.Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2008;26:124-30.
- 197.Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. *CJEM* 1999;1:26-33.
- 198.Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008;48:333-40.
- 199.Baden EY, Hunter CJ. Intravenous dexamethasone to prevent the recurrence of benign headache after discharge from the emergency department: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *CJEM* 2006;8: 393-400.
- 200.Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache - a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:90-5.
- 201.Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, *et al*. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain* 2005;117:396-400.
- 202.Facchinetti F, Fioroni L, Sances G, Romano G, Nappi G, Genazzani AR. Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms: a placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:205-8.

- 203.Sargent J, Solbach P, Damasio H, *et al.* A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1985;25:320-4.
- 204.Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30:705-9.
- 205.Szekely B, Merryman S, Croft H, Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):452-3.
- 206.Newman L, Mannix LK, Landy S, *et al.* Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:248-56.
- 207.Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63:261-9.
- 208.Mannix LK, Savani N, Landy S, *et al.* Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007;47: 1037-49.
- 209.De Lignieres B, Mauvais-Javis P, Mas JML, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ* 1986;293:1540.
- 210.Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous oestradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988;2:113-20.
- 211.Smits MG, van den Meer YG, Pfeil JPJM, Rijniere JJMM, Vos AJM. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994;34:103-6.
- 212.Pradalier A, Vincent D, Beaulieu PH, Baudesson G, Launay J-M. Correlation between estradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. *Proc 10th Migraine Trust Symp* 1994;129-32.
- 213.MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006;67:2159-63.
- 214.O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999;263:7-12.
- 215.Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000;40:20-4.
- 216.Kallen B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001;41:351-6.
- 217.Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002;42: 8-15.
- 218.Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 2003;17:1-7.
- 219.Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008;42:543-9.
- 220.Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. The pregnant migraineur: what can be done? *Br Med J* 2008;336: 1502-4.
- 221.Evers S, May A, Fritsche G, *et al.* Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie *Nervenheilkunde* 2008;27: 933-49.
- 222.fjberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-10.
- 223.Winner P, Rothner AD, Saper J, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-97.
- 224.Ahonen K, Hamalainen M, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: a randomized trial. *Neurology* 2004;62: 883-7.
- 225.Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine attacks respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology* 1997;48:1100-3.

- 226.Evers S. Drug treatment of migraine in children. A comparative review. *Paediatr Drugs* 1999;1:7-18.
- 227.Winner P, Lewis D, Visser H, Jiang K, Ahrens S, Evans JK, Rizatriptan Adolescent Study Group. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.
- 228.Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;49:1219-25.
- 229.Tepper SJ, Donnan GA, Dowson AJ, *et al.* A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. *Curr Med Res Opin* 1999;15:254-71.
- 230.Evers S, Rahmann A, Kraemer C, *et al.* Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibupro-fen. *Neurology* 2006;67:497-9.
- 231.Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW, Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007;120:390-6.
- 232.Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-40.
- 233.Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12.
- 234.Winner P, Gendolla A, Stayer C, *et al.* Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006;46:1503-10.