
TERAPIA SINTOMATICA DELL'EMICRANIA: CLASSI FARMACOLOGICHE

AGONISTI 5-HT_{1B/1D} (TRIPTANI)

Dati di efficacia

- I risultati degli studi controllati condotti a riguardo hanno evidenziato l'efficacia degli agonisti 5-HT_{1B/1D} non solo sul dolore ma anche sui sintomi di accompagnamento (foto- e fonofobia, nausea e vomito) e sulla disabilità funzionale (1-64).
- È stata dimostrata la concordanza di efficacia dei triptani nel trattamento di attacchi multipli e l'efficacia a lungo termine (sumatriptan s.c. e compresse, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, eletriptan, almotriptan) (55-77).
- Sono state rilevate percentuali di risposta lievemente più elevate per la formulazione sottocutanea rispetto alle altre formulazioni di sumatriptan (78, 79).
- Nonostante la disponibilità di studi di confronto tra le formulazioni orali dei vari triptani non è possibile al momento identificare un parametro globale di efficacia che permetta di stabilire la superiorità di un triptano rispetto all'altro (80-90).
- Relativamente alla rapidità d'azione è da segnalare che una significatività del confronto dei parametri di efficacia rispetto al placebo è stata riportata intorno ai 15-30 minuti per il sumatriptan per via sottocutanea e tra 30 minuti-1 ora per i triptani nelle altre formulazioni (91, 92).
- Dati di efficacia sull'emicrania con aura sono disponibili per sumatriptan e zolmitriptan. Da essi è emerso che la somministrazione del sumatriptan durante l'aura non abbrevia la durata dell'aura stessa né previene la successiva cefalea (93). La somministrazione di zolmitriptan durante l'aura si è rivelata efficace sul dolore cefalico ma non sui sintomi dell'aura e non è stata accompagnata da effetti collaterali di rilievo (94). Non sono disponibili dati a riguardo per gli altri triptani.
- Le percentuali di recidiva della cefalea, emerse dai vari studi di efficacia, variano tra il 20% ed 40%, con valori lievemente superiori per il sumatriptan s.c. (95-97).

-
- Per tutti i triptani nelle varie formulazioni è stata dimostrata l'efficacia di una seconda dose sulle recidive della cefalea (98-102).
 - L'efficacia dei diversi triptani è stata confermata anche nel trattamento di attacchi correlati al ciclo mestruale (103-113).
 - Dati recenti ottenuti da due studi prospettici hanno dimostrato che l'assunzione precoce di un triptano per via orale determina una migliore risposta della cefalea (114, 115).
 - Uno studio ha evidenziato la possibilità di prevenire l'attacco durante la fase dei prodromi con l'assunzione del naratriptan (116).

Osservazioni

- a) Se dopo l'assunzione di un triptano, la cefalea ha un lieve miglioramento, è possibile assumere una seconda dose, non prima della seconda ora (117), mentre se non si osserva risposta entro le due ore è inutile somministrare una seconda dose.
- b) Sono disponibili formulazioni a rapida dissoluzione per rizatriptan e zolmitriptan. Esse hanno un'efficacia analoga a quella delle formulazioni in compresse dello stesso dosaggio ed i dati di farmacocinetica non suggeriscono il raggiungimento di livelli più elevati in tempi più brevi (118, 119). Tali formulazioni possono tuttavia rivelarsi utili ai fini della maggiore facilità di assunzione.
- c) È stato messo in evidenza la presenza di **non-responders** ai triptani nella percentuale del 25-35% dei pazienti. Questa percentuale potrebbe essere influenzata, in parte, dalla formulazione di diagnosi non corrette. Si è visto infatti che anche nei Centri Cefalee la diagnosi, in circa il 28% dei casi, non è in accordo con i Criteri IHS (120). In presenza di una diagnosi confermata di emicrania, quando si verifica la non risposta ad un triptano, si può considerare l'utilizzo di un altro triptano. Recenti studi in aperto hanno infatti dimostrato, nel caso di "non-responders" ad un determinato triptano, la possibilità di ricorrere ad un altro con successo (121, 122). Nel caso in cui non si osserva una risposta ad un triptano è necessario riconsiderare la diagnosi.
- d) Sono stati segnalati casi di uso quotidiano o abuso di triptani con

un potenziale rischio di cronicizzazione dell'emicrania (123-128). Si consiglia di non superare le dosi raccomandate.

- e) Sebbene le formulazioni orali dei vari triptani non siano raccomandate per soggetti al di sotto dei 18 anni, recenti lavori ne suggeriscono l'efficacia e la sicurezza d'uso (129-136).
- f) Non sono disponibili studi condotti specificamente sugli effetti dei vari triptani nel trattamento di crisi emicraniche durante la gravidanza, ad eccezione dei risultati di studi prospettici internazionali relativi al monitoraggio delle pazienti che hanno fatto uso di sumatriptan in gravidanza. Tali studi non hanno messo in evidenza una maggiore incidenza di malformazioni tra i figli di donne trattate con sumatriptan rispetto alla popolazione generale, ma da uno di questi è emerso che l'assunzione in gravidanza del sumatriptan è associata ad una maggiore percentuale di figli con peso minore alla nascita ed una maggiore incidenza di parti pretermine (137-139). I risultati attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive. Si sconsiglia pertanto l'uso dei triptani in gravidanza o nelle donne che hanno intenzione di intraprendere una gravidanza.
- g) Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza d'uso dei triptani dopo i 65 anni. Se ne sconsiglia pertanto l'utilizzo.

CONTROINDICAZIONI, EVENTI AVVERSI ED INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'uso dei triptani è controindicato nel caso di anamnesi positiva o sospetta di cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico, patologia cerebro-vascolare, in presenza di patologie vascolari periferiche, ipertensione non controllata, emicrania basilare o emiplegica (140). Recenti studi hanno evidenziato la non necessità di aggiustare le dosi di zolmitriptan in pazienti con ipertensione ed insufficienza renale lieve (141-143).

Nel sospetto di una patologia coronarica o di fattori di rischio per la stessa è necessario effettuare un'esame ECGrafico prima di iniziare il trattamento (144, 145).

Eventi avversi sono riportati con percentuali variabili, nei trial clinici e ne-

gli studi post marketing e tali percentuali sono comunque più elevate per il sumatriptan nella formulazione sottocute. Nella maggior parte dei casi essi sono di lievi entità, di scarsa rilevanza clinica e di breve durata (in genere 10–15 min.) (146-165). I più frequenti sono: reazioni locali in relazione alla via di somministrazione (via sottocutanea, rettale, spray nasale), sensazione di pressione o costrizione toracica, astenia, mialgie, sonnolenza, sensazione di caldo o di freddo alla testa e agli arti, parestesie, vampate di calore al volto ed in regione toracica, instabilità posturale, vertigini, talora dolore o sensazione di rigidità nucale. Tra gli eventi avversi gravi, rari e senza un sicuro rapporto di causalità, sono da segnalare casi di angina instabile, infarto del miocardio, arresto cardiaco ed ictus ischemico (166-171). Altri rari eventi avversi registrati sono acatisia, crisi distoniche, euforia.

In particolare la sensazione di costrizione toracica è riferita dal 4-5% dei pazienti trattati con sumatriptan per via sottocutanea e da percentuali più basse nei pazienti trattati con le altre formulazioni. Può in qualche caso mimare una crisi anginosa ed allarmare il paziente se non adeguatamente informato. Il meccanismo alla base di tali sintomi toracici non è noto: è stato chiamato in causa a tale riguardo uno spasmo della muscolatura esofagea (172-176). Raramente sono state invece segnalate modificazioni ECG (177). In uno studio recente condotto su volontari sani con tomografia ad emissione di positroni (PET) è stato mostrato che, dopo somministrazione di sumatriptan sottocute, non vi sono variazioni significative della perfusione miocardica (178).

Interazioni farmacologiche, più significative dal punto di vista clinico, sono da segnalare con derivati dell'ergot, SSRI, inibitori delle MAO, propranololo (rizatriptan) e farmaci metabolizzati dal CYP 450.

Relativamente ai derivati dell'ergot si consiglia di attendere almeno 24 ore dopo l'assunzione di ergotamini prima di assumere un triptano (139). Anche per l'assunzione di altri triptani si consiglia di attendere 24 ore. Nel caso di assunzione di un triptano è necessario invece attendere almeno 6 ore per l'assunzione di farmaco ergotaminico.

Nel caso di assunzione contemporanea di un triptano e di un antidepressivo della classe degli SSRI è stata osservata la possibile comparsa di una sin-

drome serotoninergica caratterizzata da incoordinazione motoria, astenia marcata ed ipereflessia (179-182).

Gli inibitori delle MAO-A dovrebbero essere sospesi almeno due settimane prima dall'inizio dell'assunzione di un triptano (183-187).

La somministrazione contemporanea di propranololo aumenta la concentrazione plasmatica di rizatriptan (188). Nel caso di contemporaneo utilizzo di propranololo, si consiglia la somministrazione di 5 mg come dose di attacco e 10 mg nelle 24 ore. Rizatriptan deve essere assunto almeno due ore dopo l'assunzione del propranololo.

Per rizatriptan e zolmitriptan è stata suggerita la teorica interazione con farmaci che utilizzano la via metabolica del CYP 450 (189, 190). È da chiarire la rilevanza clinica di tale osservazione.

Nella Tabella 1 sono riportate le modalità di somministrazione ed i dosaggi dei singoli triptani.

TABELLA 1: TRIPTANI: modalità di somministrazione e dosaggi #

FARMACO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONI E DOSAGGIO
Sumatriptan	<ul style="list-style-type: none">– <i>Sottocute</i>: fiale 6 mg; dose massima giornaliera: 12 mg.– <i>Per via orale</i>: compresse 50-100 mg; dose massima giornaliera: 200 mg.– <i>Per via rettale</i>: supposte 25 mg; dose massima giornaliera: 50 mg.– <i>Per via nasale</i>: spray monodose 20 mg intranasale; dose massima giornaliera: 40 mg.
Zolmitriptan	<ul style="list-style-type: none">– <i>Per via orale</i>: compresse 2,5 mg; dose massima giornaliera: 5 mg. wafer rapimelt 2,5 mg, dose massima giornaliera: 5 mg.
Rizatriptan	<ul style="list-style-type: none">– <i>Per via orale</i>: compresse 10 mg; dose massima giornaliera: 20 mg, wafer dissoluzione rapida, 10 mg RPD; dose massima giornaliera: 20 mg.
Naratriptan*	<ul style="list-style-type: none">– <i>Per via orale</i>: compresse 2,5 mg; dose massima giornaliera: 5 mg.
Eletriptan	<ul style="list-style-type: none">– Compresse 20, 40 mg cpr. La dose ottimale (miglior rapporto efficacia/tollerabilità) è 40 mg. La dose di 80 mg si raccomanda quando non si ottiene una risposta soddisfacente con il dosaggio di 40 mg in 2 di 3 attacchi e il farmaco è ben tollerato. Il dosaggio di 20 mg è raccomandato in caso di insufficienza renale ed epatica.
Almotriptan	<ul style="list-style-type: none">– Compresse 12,5 mg; dose massima giornaliera: 25 mg.

Sono in corso studi per la valutazione dell'efficacia di frovatriptan e donitriptan.

** Non disponibile in Italia.*

Per ogni farmaco verificare le norme ministeriali, fornite nelle confezioni del prodotto.

ANALGESICI ED ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Dati di efficacia

- Le evidenze più consistenti di efficacia sono attualmente disponibili per l'acido acetilsalicilico (ASA) ed i salicilati, il naprossene sodico, l'ibuprofene, il diclofenac potassico mentre più limitate o meno forti sono le evidenze relative agli altri FANS (191-232).
- Solo pochi studi hanno indagato l'efficacia degli analgesici e dei FANS sui sintomi associati e sulla disabilità funzionale. I dati più consistenti a favore di un effetto sui sintomi associati riguardano l'ASA, i salicilati, l'ibuprofene ed il diclofenac (197-199, 207, 208).
- Mancano studi che hanno indagato l'efficacia a lungo termine della maggior parte dei FANS. Un solo studio a riguardo è stato condotto sull'ASA ed ha dimostrato il mantenimento dell'efficacia nel trattamento di attacchi successivi (233).
- L'associazione dei vari FANS con metoclopramide, (aspirina, salicilati, acido tolfenamico etc.) o domperidone (paracetamolo) non ne migliora in maniera significativa l'effetto antiemicranico (194, 196, 199, 201, 202, 218, 222).
- L'associazione di alcuni FANS (es. acido acetilsalicilico, acido tolfenamico) con la caffeina non ne aumenta l'efficacia (220, 221, 234).
- Studi di confronto tra i vari FANS non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe (192, 193, 205, 221, 223). L'acido acetilsalicilico, il ketoprofene, il naprossene sodico e l'acido tolfenamico hanno rivelato una pari efficacia rispetto a composti contenenti ergotamina in associazione o meno con caffeina (190, 191, 213, 215, 217, 231, 235).
- L'assunzione di ASA è caratterizzata da una bassa percentuale di recidive (198, 200, 201). Per gli altri farmaci analgesici e FANS gli studi che ne supportano l'efficacia non hanno indagato la percentuale di recidive.
- Non è stata testata l'efficacia dell'ASA e di altri FANS sull'aura emicranica.
- Nell'emicrania associata al ciclo mestruale è stata testata l'efficacia dell'acido mefenamico che si è rivelato significativamente più attivo del placebo nel ridurre il dolore cefalico ed i sintomi associati (236).

Osservazioni

1. L'acido acetilsalicilico è consigliato nei pazienti con comorbidità cardio- e cerebro-vascolare.
2. Il paracetamolo è farmaco di prima scelta in gravidanza (237).
3. Sono disponibili studi, condotti in ambiente ospedaliero, su un numero limitato di pazienti e non vs placebo che supportano l'efficacia del ketorolac i.m. nel trattamento dell'attacco emicranico (226-228).
4. In un recente studio è stato messo in evidenza che la somministrazione di naprossene sodico in associazione con sumatriptan riduce la percentuale di recidive (238). Questo dato suggerisce il possibile vantaggio della somministrazione contemporanea di un FANS e di un triptano, sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare tale osservazione.
5. L'uso dell'acido acetilsalicilico nella formulazione a rapida dissoluzione, anche non in associazione con la metoclopramide, permette di raggiungere livelli plasmatici più elevati rispetto a quanto si osserva con la formulazione in compresse non masticabili (239-241).
6. L'assunzione quotidiana o quasi quotidiana di analgesici o FANS può portare alla cronicizzazione del dolore cefalico (242-246). Tale rischio è stato evidenziato anche in soggetti in età evolutiva (247). Sono stati segnalati casi di abuso di un prodotto di combinazione contenente indometacina, caffeina, proclorperazina associato a cefalea cronica quotidiana (248). Per questo prodotto esistono a tutt'oggi limitate evidenze di efficacia sull'attacco emicranico (249).

È da precisare che l'abuso di farmaci sintomatici negli emicranici, ad eccezione dei barbiturici e dei morfiniti, dipende in maggior misura dalla particolare personalità del paziente che dal farmaco.

Controindicazioni, eventi avversi ed interazioni farmacologiche

- **Gli analgesici ed i FANS sono controindicati**, oltre che nel caso di ipersensibilità nota a tali prodotti o a farmaci correlati, in pazienti con diatesi emorragica e patologie dell'emocoagulazione, ulcera gastrica o duodenale ed insufficienza grave epatica o renale (250-255). L'ibuprofene, il naprossene, l'acido tolfenamico, il piroxicam, il diclofenac ed il ketorolac

sono controindicati nel caso di scompenso cardio-congestizio. Non devono essere assunti durante la gravidanza (in particolare nel 1° trimestre). L'unico analgesico di cui esiste indicazione in gravidanza è il paracetamolo (237). Il paracetamolo non deve essere somministrato a pazienti con deficit della glucosio-6-fosfatodeidrogenasi ed in quelli con grave anemia emolitica. Molti FANS non possono essere utilizzati al di sotto dei 14 anni e particolare cautela deve essere posta nella loro somministrazione a pazienti anziani (249, 250). I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non dovrebbero essere utilizzati, soprattutto cronicamente, nei bambini, per la possibile insorgenza della rarissima Sindrome di Reye (252).

- **Le percentuali degli eventi avversi**, rilevate nei trial clinici volti a verificare l'efficacia nell'emicrania di analgesici e FANS, è di gran lunga inferiore a quelle ricavate negli studi a lungo termine sugli eventi avversi dovuti alla loro somministrazione cronica (252). Tali eventi avversi, occasionali nei pazienti emicranici nel caso di assunzione saltuaria, possono avere la stessa frequenza segnalata nell'uso cronico se vi è un'assunzione ricorrente di analgesici e FANS. Essi consistono in sintomi gastrointestinali quali gastralgia, bruciori gastrici, nausea, vomito, raramente ulcera gastrica e duodenale (253, 254). Rara è la comparsa di rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico (256-258). Meno frequentemente sono stati osservati sintomi come sonnolenza, astenia o alterazioni della crasi ematica (250). Per l'acido acetilsalicilico l'incidenza di tali eventi avversi dose-dipendenti può essere ridotta dall'utilizzo di formulazioni galeniche quali compresse effervescenti tamponate. La tolleranza renale ed epatica all'acido acetilsalicilico è buona ed è analoga a quella del paracetamolo (259-262). Quest'ultimo non è scevro da effetti epato- e nefrotossici (259-261). Altri eventi avversi, rari, sono stati segnalati in relazione all'assunzione o somministrazione dei singoli analgesici e FANS. In seguito alla somministrazione di ketorolac sono stati segnalati sedazione, poliuria e xerostomia. Il farmaco non può essere somministrato per più di 7 giorni continuativamente. Per il paracetamolo sono stati osservati, quali eventi avversi rari, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia e raramente necrosi epatica e renale (in seguito ad ingestioni massive). Dopo somministrazione di ketoprofene, flurbiprofene, diclofenac sono stati segnalati ritenzione idro-salina ed aumento della creatinina. Per l'acido tolfenamico/acido mefenamico sono stati osservati disturbi dell'alvo ed anemia emolitica autoimmune (250, 259). Riguardo

all'indometacina sono da menzionare disturbi della visione, soprattutto per trattamenti prolungati, disturbi a carico della crasi ematica (anemia aplastica o emolitica, agranulocitosi, leucopenia e porpora trombocitopenica), disturbi a carico del sistema nervoso centrale quali sensazione di confusione, stordimento, vertigini, ronzii e, meno frequentemente, edemi, iperglicemia, glicosuria.

- **Relativamente alle interazioni farmacologiche**, per il maggiore rischio di sanguinamento legato alla somministrazione, analgesici e FANS dovrebbero essere assunti con cautela nel caso di concomitante terapia con anticoagulanti (derivati cumarolici o eparina, ad eccezione di quella a basso peso molecolare) e steroidi. Il loro uso deve essere evitato in associazione all'alcool. Essi incrementano la concentrazione plasmatica di digossina, barbiturici e litio, mentre riducono l'effetto degli antagonisti dell'aldosterone e dei diuretici risparmiatori di potassio e degli antiipertensivi. Altre possibili interazioni farmacologiche sono tipiche dei singoli analgesici e FANS. Si rimanda, a riguardo, alle informazioni riportate nelle confezioni relative alle singole formulazioni.

Farmaci: modalità di somministrazione e dosaggi

In Tabella 2 sono riportate solo le formulazioni per le quali vi è evidenza di efficacia nel trattamento degli attacchi emicranici. Mancano studi che supportano l'efficacia di altre vie di somministrazione. Le formulazioni riportate possono essere usate sulla base delle indicazioni del medico curante o dello specialista.

TABELLA 2: Via di somministrazione e dosaggi degli analgesici e di farmaci antiinfiammatori non steroidei, inclusi i farmaci di combinazione disponibili in Italia

FARMACO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONI E DOSAGGIO	INDICAZIONE NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO
Acido acetilsalicilico	– <i>Per via orale</i> : cpr 500-1000 mg; dose massima giornaliera: 2000 mg di acido acetilsalicilico	È indicato genericamente per la cefalea.
Acetilsalicilato di lisina	<p>– <i>Per via orale</i>: bustine 900-1800 mg, (dosi equivalenti a 500-1000 mg di acido acetilsalicilico); dose massima giornaliera: dose equivalente a 2000 mg acido acetilsalicilico.</p> <p>– <i>Per via endovenosa</i>: fiale 900-1800 mg, (dose equivalente a 500-1000 mg acido acetilsalicilico); dose massima giornaliera 3600 mg: dose equivalente a 2000 mg acido acetilsalicilico.</p> <p>– <i>Per via intramuscolare</i>: fiale 900-1800 mg, (dose equivalente a 500-1000 mg acido acetilsalicilico); dose massima giornaliera 3600 mg: dose equivalente a 2000 mg acido acetilsalicilico.</p>	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Paracetamolo	– <i>Per via orale</i> : compresse 500 mg, compresse effervescenti 1000 mg, bustine effervescenti 125 mg, bustine 300 mg; dose massima giornaliera: 2000 mg.	È indicato genericamente per la cefalea.
Diclofenac	– <i>Per via orale</i> : compresse solubili 46,5 mg; dose massima giornaliera: 186 mg.	

Diclofenac sale potassico	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale:</i> compresse e bustine 50 mg; dose massima giornaliera: 200 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Diclofenac sale sodico	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale:</i> compresse gastroresistenti 50 mg, compresse 75 mg, compresse retard 100 mg; dose massima giornaliera: 200 mg. – <i>Per via rettale:</i> supposte 100 mg; dose massima giornaliera, 200 mg. – <i>Per via intramuscolare:</i> fiale 75 mg; dose massima giornaliera: 150 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Ketoprofene	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale:</i> compresse 25 mg, capsule 50-100-200 mg, capsule retard 200 mg; dose massima giornaliera: 200 mg. – <i>Per via rettale:</i> supposte 100-200 mg; dose massima giornaliera: 200 mg. – <i>Per via intramuscolare:</i> fiale 50-100 mg; dose massima giornaliera: 200 mg. – <i>Per via endovenosa:</i> fiale 100 mg; dose massima giornaliera: 200 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Ketoprofene sucralfato	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale:</i> compresse 225 mg; dose massima giornaliera: 450 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Ketorolac trometamina	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale:</i> compresse 10 mg; dose massima giornaliera: 30 mg. – <i>Per via rettale:</i> supposte 30 mg; dose massima giornaliera: 60 mg. – <i>Per via intramuscolare:</i> fiale 10-30 mg; dose massima giornaliera: 60 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.

Ibuprofene	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse effervescenti 200 mg, confetti 200 mg, compresse 400-600 mg, bustine 200-600 mg; dose massima giornaliera: 1800 mg. 	È indicato nell'emicrania nella formulazione in bustine, altrimenti ha l'indicazione generica per la cefalea. È indicato genericamente per la cefalea.
Ibuprofene sale sodico	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse effervescenti 200 mg; dose massima giornaliera: 1200 mg. – <i>Per via rettale</i>: supposte 600 mg; dose massima giornaliera: 1800 mg. 	È indicato genericamente per la cefalea.
Ibuprofene sale di lisina	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse 500 mg; dose massima giornaliera: 1500 mg. – <i>Per via intramuscolare</i>: 400 mg; dose massima giornaliera: 1200 mg. 	È indicato genericamente per la cefalea.
Ibuprofene/ arginina	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: bustine 400 mg; dose massima giornaliera: 1200 mg. 	È indicato genericamente per la cefalea.
Flurbiprofene	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse e capsule 100 mg; dose massima giornaliera: 300 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Naprossene	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse 250-500-750 mg, bustine 500 mg; dose massima giornaliera: 1500 mg. – <i>Per via rettale</i>: supposte 500 mg; dose massima giornaliera: 1500 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.

Naprossene sodico	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse 220-550 mg, capsule 275-550 mg, bustine 550 mg; dose massima giornaliera: 1650 mg. – <i>Per via rettale</i>: supposte 550 mg; dose massima giornaliera: 1650 mg. 	È indicato per l'emicrania.
Nimesulide	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse 100 mg, bustine 50-100 mg, capsule 100 mg; dose massima giornaliera: 300 mg. – <i>Per via rettale</i>: supposte 200 mg; dose massima giornaliera: 400 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Nimesulide betaciclodestrina	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: bustine 400 mg; dose massima giornaliera: 800 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Piroxicam	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: compresse 20 mg, compresse solubili 20 mg, capsule 20 mg; dose massima giornaliera: 40 mg. – <i>Per via intramuscolare</i>: fiale 20 mg; dose massima giornaliera: 40 mg. – <i>Per via rettale</i>: supposte 20 mg; dose massima giornaliera: 40 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Acido mefenamico	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: capsule 250 mg; dose massima giornaliera: 1500 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Indometacina	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: capsule 25-50 mg; dose massima giornaliera: 150 mg. – <i>Per via rettale</i>: supposte 50-100 mg; dose massima giornaliera: 150 mg. 	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.

Indometacina, sale di meglumina	– <i>Per via intramuscolare</i> : fiale 50 mg; dose massima giornaliera: 100 mg.	Non è indicato per la cefalea ed in particolare per l'emicrania.
Pirprofene	– <i>Per via orale</i> : compresse. Dose testata: 400 mg.	Non disponibile in Italia.
Acido tolfenamico	– <i>Per via orale</i> : compresse. Dosi testate: da 200 a 1000 mg.	Non disponibile in Italia.

Associazioni disponibili in Italia

FARMACO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONI E DOSAGGIO	INDICAZIONE NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO
Acetilsalicilato di lisina + metoclopramide	– <i>Per via orale</i> : cpr 1620 mg, (dose equivalente a 900 mg di acido acetilsalicilico) + 10 mg metoclopramide; dose massima giornaliera: 3240 mg (dose equivalente a 1800 mg di acido acetilsalicilico)+ 20 mg.	È indicato per l'emicrania.
Indometacina + proclorperazina + caffeina	– <i>Per via orale</i> : confetti 25 mg+ 2 mg + 75 mg; dose massima giornaliera: 100 mg + 8 mg + 300 mg. – <i>Per via rettale</i> : supposte, mite 25 mg + 4 mg + 75 mg e 50 mg + 8 mg + 150 mg; dose massima giornaliera: 100 mg + 16 mg + 300 mg.	È indicato per l'emicrania.

ANALGESICI DI COMBINAZIONE

- Hanno le stesse indicazioni degli analgesici semplici e dei FANS. Esistono pochi studi ben condotti a riguardo, e gran parte di essi è datato

(263-267). Solo per l'associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina sono disponibili i risultati di recenti studi che hanno dimostrato un'efficacia significativa di tale associazione sul sintomo dolore (268, 269). Il farmaco è stato somministrato in pazienti emicranici selezionati, con crisi d'intensità moderata e disabilità non grave, non accompagnate da vomito. Tale associazione si è dimostrata efficace anche nel trattamento di attacchi emicranici associati al ciclo mestruale (270).

- I prodotti disponibili in Italia sono associazioni tra acido acetilsalicilico, paracetamolo, indometacina con o senza caffeina o associazioni di acido acetilsalicilico, paracetamolo e propifenazone.
- Non è stata valutata l'efficacia, sugli attacchi emicranici, dell'associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo, propifenazone, sebbene tali farmaci, almeno in Italia, hanno l'indicazione generica per cefalea.
- Gli analgesici di combinazione presentano le stesse controindicazioni e gli effetti collaterali dei singoli componenti. La presenza di caffeina può indurre agitazione ed insonnia. Per le precauzioni d'uso si vedano i singoli principi attivi.
- È da segnalare il rischio di abuso che può portare alla cronicizzazione della cefalea (271).

DERIVATI DELL'ERGOT

Dati di efficacia

- L'ergotamina tartrato in associazione o meno con la caffeina si è rivelata significativamente efficace, in numerosi studi controllati, vs placebo o vs principio attivo, nel ridurre il sintomo dolore in corso di attacco emicranico (272-277). L'ergotamina tartrato non si è invece rivelata efficace sui sintomi associati nausea e vomito, anzi, a causa delle interazione con i recettori dopaminergici, essa stessa può indurre o accentuare la nausea ed il vomito.
- Mancano dati a supporto dell'efficacia dell'associazione ergotamina, caffeina ed aminofenazone.
- La sua somministrazione è associata ad una bassa incidenza di recidive (<30%).

-
- Il suo uso è controverso in corso di aura emicranica, ma mancano lavori scientifici a riguardo.
 - Fino all'avvento dei triptani la diidroergotamina per via parenterale (ora non più in commercio in Italia), è stata trattamento di elezione dell'attacco emicranico, perché più tollerata dell'ergotamina tartrato, specialmente in ambiente ambulatoriale, al pronto soccorso o in regime di ospedalizzazione. In studi condotti sia vs placebo che vs principi attivi la diidroergotamina si è dimostrata significativamente efficace sul dolore cefalico (278-283).
 - La diidroergotamina spray nasale si è rivelata efficace, con percentuali analoghe alla ergotamina più caffeina, nel ridurre il dolore cefalico in corso di attacco, con minori effetti collaterali (284-294).
 - Risultati meno conclusivi, sebbene indicativi di un'efficacia significativa nell'attacco, sono stati ottenuti con l'ergotamina per via i.m. o e.v. (282, 283).
 - La diidroergotamina, sia nella formulazione sottocute che in quella spray nasale, si è dimostrata meno efficace del sumatriptan s.c. nell'alleviare il dolore cefalico ed i sintomi di accompagnamento, ma la sua somministrazione era associata ad una minore percentuale di recidive (15).
 - Un singolo trial con diidroergotamina spray nasale ha dimostrato la sua superiorità, in termini statistici, rispetto al placebo nel ridurre i sintomi prodromici dell'emicrania (292).

Osservazioni

- a. La caffeina aumenta di circa il doppio la velocità di assorbimento ed incrementa il picco ematico dell'ergotamina. Ciò rende conto dello sviluppo di formulazioni di associazione.
- b. Poiché gli ergotaminici possono aumentare la nausea ed il vomito è indicata l'assunzione di un antiemetico.
- c. La formulazione spray nasale di diidroergotamina può rivelarsi più maneggevole se è presente nausea e vomito.
- d. In Italia non è disponibile la diidroergotamina nella formulazione e.v.. In America ed in altri paesi Europei tale trattamento viene consigliato per le crisi di cefalea resistenti, soprattutto in regime di ospedalizzazione e nei Dipartimenti di Emergenza, nel trattamento dello stato di male emicra-

nico e nel trattamento della cefalea cronica quotidiana associata ad abuso di analgesici e FANS (295, 296).

- e. Pazienti che assumono ergotaminici, regolarmente e per più di 2-3 giorni la settimana, possono sviluppare una cefalea da rebound (248, 297-300). L'abuso di ergotaminici può indurre un aumento della frequenza degli attacchi fino allo sviluppo di una cefalea cronica quotidiana.
- f. Non è consigliato il loro uso nelle crisi emicraniche a media/alta frequenza dato che la somministrazione cronica induce crisi di ergotismo ed abuso.

Controindicazioni, eventi avversi ed interazioni farmacologiche

L'ergotamina tartrato e la diidroergotamina sono controindicate in gravidanza, nell'ipertensione soprattutto se non controllata, shunt veno-atriali, stenosi mitralica, in presenza di cardiopatia ischemica o patologia cerebro-vascolare, insufficienza epatica o renale (301).

I principali eventi avversi conseguenti all'uso di ergotamina tartrato sono nausea e vomito (10%). Sono stati registrati anche dolori addominali, diarrea, crampi muscolari e raramente parestesie distali (302).

La somministrazione cronica può indurre ergotismo. In tal caso possono manifestarsi acrocianosi, necrosi ulcerose distali, neuropatie ischemiche, fibrosi pericardica, pleurica o retroperitoneale (303).

Gli eventi avversi conseguenti alla somministrazione di diidroergotamina sono analoghi a quelli dell'ergotamina tartrato ma si presentano meno frequentemente (304).

La formulazione spray nasale della diidroergotamina induce rari eventi avversi che includono ostruzione nasale e crampi muscolari (293).

Relativamente alle interazioni farmacologiche è da segnalare che la somministrazione di derivati dell'ergot non deve essere effettuata nelle 6 ore successive all'impiego di un triptano.

Un aumento del rischio di vasocostrizione periferica si può osservare in pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti; sebbene la

maggior parte dei pazienti sia in grado di tollerare bene tale associazione, è necessaria cautela in pazienti particolarmente sensibili.

La eritromicina, la josamicina, ed altri antibiotici macrolidi rallentano il metabolismo dei derivati dell'ergot, incrementando i loro livelli plasmatici. Sia l'ergotamina che la diidroergotamina non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente o in stretta relazione temporale con altri farmaci ad azione vasocostrittrice, inclusi i triptani.

Nella Tabella 3 sono riportati i farmaci ergotaminici con le modalità di somministrazione ed i dosaggi:

TABELLA 3: Farmaci: modalità di somministrazione e dosaggi

FARMACO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONI E DOSAGGIO
Ergotamina	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Per via orale</i>: compresse 1 mg; dose massima giornaliera: 6 mg da non ripetere nei quattro giorni successivi, non superare la dose di 10 mg/settimana. - <i>Per via rettale</i>: dose testata: 0,5-2 mg; dose massima giornaliera: 4 mg da non ripetere nei 4 giorni successivi, non superare la dose di 10 mg/settimana. - <i>Per via sottocutanea</i>: fiale 0,25 mg; dose massima giornaliera: 0,50 mg. - <i>Per via intramuscolare</i>: fiale 0,25-0,50 mg; dose massima giornaliera: 0,50 mg.
Diidroergotamina soluzione endonasale	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Per via nasale</i>: 1-2 mg (1 spray 0,5 mg per narice); se necessario ripetere dopo 10-15 minuti 1 spruzzo per narice; dose massima giornaliera: 2 mg.
Ergotaminici in associazione: Ergotamina + caffeina Ergotamina + caffeina + aminofenazone	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Per via orale</i>: cpr 1 mg + 100 mg; dose massima giornaliera: 4 mg + 400 mg. - <i>Per via rettale</i>: supposte 2 mg + 100 mg; dose massima giornaliera: 4 mg + 200 mg. - <i>Per via rettale</i>: supposte 0,50-2 mg + 100 mg + 250 mg; dose massima giornaliera: 4 mg + 200 mg + 500 mg.

ANTIEMETICI

Dati di efficacia

- Tale eterogenea classe di farmaci include principi attivi diversi dal punto di vista farmacologico per i quali sono disponibili pochi studi, in particolare per le formulazioni per via orale. Tali studi riguardano, nella maggior parte dei casi, associazioni con acido acetilsalicilico, salicilati ed altri FANS (naprossene, ketorolac, paracetamolo, acido tolfenamico) e diidroergotamina (64, 194, 196, 200, 201, 202, 220, 305-308). Questa associazione viene proposta per migliorare l'assorbimento dei farmaci sintomatici e come adiuvante per ridurre la nausea ed il vomito che accompagnano l'attacco.
- Per il domperidone, per via orale, vi sono dati, non recenti, condotti su un numero limitato di pazienti a favore di una possibile efficacia nel prevenire e nel ridurre l'intensità degli attacchi (309). Non vi sono evidenze in tal senso a favore di altri antiemetici.
- La metoclopramide e la proclorperazina per via rettale hanno dimostrato un blando effetto antiemicranico, oltre al chiaro effetto antiemetico (310-312).
- Un modesto effetto antiemicranico è stato evidenziato anche per la metoclopramide per via intramuscolare o endovenosa (313-316).
- Vi sono dati che supportano un parziale effetto antiemicranico della proclorperazina e clorpromazina per via intramuscolare ed endovenosa (317-322).

Osservazioni

- Le formulazioni di antiemetici per via orale e rettale sono da considerarsi adiuvanti della terapia sintomatica dell'emicrania. Le formulazioni per via intramuscolare e soprattutto endovenosa possono essere utilizzate per il trattamento di attacchi di intensità grave, in cui la nausea ed il vomito siano prevalenti e quando siano controindicati altri farmaci sintomatici o sia necessaria una sedazione. Possono essere inoltre considerate in monoterapia per il trattamento del dolore cefalico soprattutto in determinati setting clinici (Dipartimenti di Emergenza).

-
- Attualmente le evidenze disponibili non sono sufficienti a collocare farmaci della classe degli antagonisti 5-HT₃ (granisetron, zatoseptron) tra i trattamenti antiemcranici come monoterapia. In particolari setting clinici (Dipartimenti di Emergenza) ed in pazienti selezionati è possibile comunque considerare tali farmaci come adiuvanti nel controllo della nausea e del vomito (323, 324). È da ricordare la segnalazione di casi di cefalea indotta dalla somministrazione di ondansetron (325).

Controindicazioni, eventi avversi, interazioni farmacologiche

La metoclopramide è controindicata nei pazienti affetti da feocromocitoma, epilessia e nei pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente in grado di determinare reazioni extrapiramidali (inibitori delle MAO, neurolettici come fenotiazine, butirrofenoni). L'uso del domperidone è sconsigliato in pazienti con prolattinoma. L'uso della metoclopramide, clorpromazina e della proclorperazina deve essere limitato solo ai casi di estrema necessità in gravidanza e durante l'allattamento.

La comparsa di eventi avversi in seguito a somministrazione di metoclopramide sono rari e sono rappresentati da sintomi a carico del sistema extrapiramidale (in particolare distonia) (326). Tale evenienza non si verifica per il domperidone che non attraversa la barriera emato-encefalica (327). I principali eventi avversi, emersi dai vari studi dopo somministrazione di clorpromazina e proclorperazina, sono sonnolenza e sedazione (328, 329). Raramente sono state riscontrate crisi distoniche acute ed acatisia (330-333). Un evento avverso, riscontrato raramente con la clorpromazina, è l'ipotensione posturale, soprattutto se essa è utilizzata contemporaneamente ad una terapia antiipertensiva (334, 335).

La comparsa di eventi avversi dovuti ai fenotiazinici viene facilitata dall'assunzione di alcool o dalla somministrazione a scopo terapeutico di propranololo che ne innalza i livelli plasmatici (330).

Riguardo alle interazioni farmacologiche, sono da segnalare per la metoclopramide ed il domperidone quelle con farmaci anticolinergici, antiacidi, antisecretori che ne antagonizzano gli effetti sulla motilità gastrica. La metoclopramide, la proclorperazina e la clorpromazina non devono essere assunte contemporaneamente a farmaci analgesici narcotici,

sedativi, ipnotici e tranquillanti per l'effetto sinergico sul sistema nervoso centrale (SNC) (328).

La proclorperazina e la clorpromazina possono abbassare la soglia anticonvulsivante. Sono pertanto da usare con cautela nei pazienti epilettici (336). Per altre interazioni si rimanda alle informazioni relative ad ogni principio attivo.

Nella Tabella 4 sono riportati i farmaci antiemetici con le modalità di somministrazione ed i dosaggi.

TABELLA 4: Farmaci antiemetici: modalità di somministrazione e dosaggi

FARMACO	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONI E DOSAGGIO	INDICAZIONE NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO
Metoclopramide	<ul style="list-style-type: none">– <i>Per via orale</i>: compresse 10 mg, gocce 0,4%, sciroppo 0,1%, bustine granulari effervescenti 5 mg; dose massima giornaliera: 30 mg.– <i>Per via intramuscolare o endovenosa</i>: fiale 10 mg; dose massima giornaliera: 30 mg.	
Domperidone	<ul style="list-style-type: none">– <i>Per via orale</i>: compresse 10 mg, sciroppo 0,1%, bustine effervescenti 5 mg; dose massima giornaliera: 30 mg.– <i>Per via rettale</i>: supposte 30 mg; dose massima giornaliera: 30 mg.	
Proclorperazina	<ul style="list-style-type: none">– <i>Per via orale (dimaleato)</i>: in compresse da 5 mg, non testato nel trattamento sintomatico dell'emicrania.– <i>Per via rettale</i>: supposte 10 mg; dose massima giornaliera: 20 mg.– <i>Per via intramuscolare</i>: dose testata: 10 mg.– <i>Per via endovenosa</i>: dose testata: 10 mg.	I prodotti di associazione della proclorperazina con indometacina e caffeina sono riportati a pagina 57

Clorpromazina	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via orale</i>: disponibile in cpr da 25-50 mg, non testata nel trattamento sintomatico dell'emicrania. – <i>Per via intramuscolare</i>: dose testata: 0,1 mg /kg fino a 3 dosi ogni 30', massimo dosaggio somministrato: 1 mg/kg. – <i>Per via endovenosa</i>: dose testata: da 12,5 mg a 37,5 mg. 	
Granisetron	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via endovenosa</i>: dose testata: 40 mg/kg. 	
Zatosetron	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Per via endovenosa</i>: dose testata: 13 mg. 	Non disponibile in Italia

Commento: Altri agonisti 5-HT₃ non sono stati mai testati nel trattamento sintomatico dell'emicrania e non sono stati pertanto inseriti.

ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Analgesici oppioidi

Diversi studi controllati hanno dimostrato l'efficacia del paracetamolo in associazione con la codeina, o con doxilamina e buclizina sul dolore cefalico (223, 264-267). Tale associazione si è dimostrata tuttavia non significativamente superiore al paracetamolo da solo. In uno studio più recente il paracetamolo associato alla codeina non si è dimostrato più efficace dell'aspirina nel ridurre il dolore cefalico (195). Un ulteriore studio non ha dimostrato la superiorità dell'associazione dell'aspirina con destropropoxifene e fenazone rispetto all'ergotamina (275). Anche il butorfanolo (non disponibile in Italia) per via intramuscolare non si è rivelato più efficace della diidroergotamina somministrata sempre per via intramuscolare in associazione con la metoclopramide (280). Non sono disponibili studi di confronto tra butorfanolo spray nasale ed altri farmaci sintomatici per l'emicrania (337-340). Studi che hanno confrontato la mepiramina con il ketorolac per via intramu-

scolare, la diidroergotamina, la clorpromazina o la metrotrimetazina non hanno portato a risultati conclusivi sulla sua maggiore efficacia sul dolore cefalico (224, 225, 282, 284, 308, 341).

L'Ad Hoc Committee ha unanimamente stabilito, sulla base della assenza di una maggiore e più significativa risposta della cefalea rispetto a quella rilevata per altri farmaci sintomatici e per il potenziale rischio di cronicizzazione della cefalea, che tale classe di farmaci (342-344) non rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento di crisi emicraniche.

È da segnalare che pazienti che ricorrono frequentemente all'uso di analgesici oppioidi, consultando diversi medici per averne la prescrizione, sono in genere caratterizzati da una particolare struttura di personalità, che può contribuire a mantenere o peggiorare l'abuso ed, in tal senso, dovrebbero essere indirizzati e seguiti presso centri specializzati.

Barbiturici

Non sono disponibili dati a supporto dell'efficacia di tale classe di farmaci nel trattamento della crisi emicranica. Il loro uso dovrebbe essere evitato per il potenziale verificarsi di abuso, cefalea da rebound e cronicizzazione della cefalea.

Lidocaina

Non vi sono evidenze che supportano l'efficacia della lidocaina per via endovenosa nel trattamento dell'attacco emicranico. I risultati di due studi prospettici indicano una modesta ma significativa efficacia, sebbene essa sia accompagnata da recidive frequenti e precoci (345-347).

Desametasone o Idrocortisone e.v.

Sono stati condotti tre studi su gruppi limitati di pazienti che hanno fornito risultati contrastanti e che non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia dei cortisonici nel trattamento della crisi emicranica soprattutto nelle forme di cefalee resistenti al trattamento (348-351). È una delle opzioni terapeutiche per il trattamento dello stato di male emicranico.

Diazepam

È disponibile un solo trial che ha messo in evidenza che né il diazepam né il cloromezanone incrementano in maniera significativa l'effetto antiemicranico di una combinazione di metoclopramide per via intramuscolare e del

paracetamolo per via orale (352). L'Ad Hoc Committee concorda nel non raccomandare tale farmaco per l'attacco.

Isometeptene e composti di combinazione contenenti isometeptene mucato

L'isometeptene ha dimostrato una modesta efficacia nel trattamento di crisi emicraniche di intensità moderata in studi ormai datati (353-355). Un composto di associazione contenente isometeptene mucato, acetaminofene e diclorfenazone si è dimostrato più efficace dell'ergotamina in associazione con la caffeina nel ridurre il dolore cefalico, con una minore incidenza di effetti collaterali quali nausea e vomito (356-358). Tali composti non sono disponibili in Italia.

LIVELLI DI EVIDENZA, EFFETTO SCIENTIFICO, VALUTAZIONE CLINICA

I farmaci sintomatici dell'emicrania con i rispettivi livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza e valutazione clinica sono riportati nella Tabella 5. Nella stessa Tabella è riportata anche la frequenza degli eventi avversi, per i quali si rimanda, per maggiori dettagli, al testo relativo al capitolo delle classi farmacologiche. Sono inoltre riportate le osservazioni relative ai singoli farmaci e le controindicazioni, qualora non fossero trattate in dettaglio nel capitolo delle classi farmacologiche. Solo per i triptani di più recente introduzione sono disponibili studi post marketing che hanno preso in considerazione gruppi numerosi di pazienti emicranici. Per gli altri farmaci sintomatici sono disponibili solo le percentuali registrate nell'ambito dei trials clinici condotti su numeri limitati di pazienti. Tali percentuali potrebbero discostarsi, anche notevolmente, da quelle registrate per l'uso cronico di alcuni farmaci, come nel caso dei FANS.

Sulla base dei livelli di evidenza e della forza scientifica dell'evidenza sono state definiti dai Membri dell'Ad Hoc Committee 4 gruppi di raccomandazione dei farmaci sintomatici (Tabella 6). Nella Tabella 7 sono mostrate le principali interazioni farmacologiche, significative dal punto di vista clinico, dei farmaci sintomatici dell'emicrania.

Riferimenti bibliografici

1. Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. *J Neurol* 1991;238(Suppl. 1):S66-9.
2. Cady RK, Wendt JK, Kirschner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H Jr. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991;265(21):2831-5.
3. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325(5):316-21.
4. Sumatriptan Auto-Injector Study Group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991;31(5):323-31.
5. Mathew NT, Dexter J, Couch J, Flamenbaum W, Goldstein J, Rapoport A, Sheftell F, Saper J, Silberstein S, Solomon S, et al. for the US Sumatriptan Research Group. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol* 1992;49(12):1271-6.
6. Bousser MG, d'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early Morning Migraine Sumatriptan Study Group. *J Intern Med* 1993;234(2):211-6.
7. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993;43(7):1363-8.
8. Henry P, d'Allens H, for the French Migraine Network Bordeaux-Lyon-Grenoble. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. *Headache* 1993;33(8):432-5.
9. Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallet K, Cleal AL, Hassani H, for the United Kingdom Study Group. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. *Headache* 1994;34(10):559-63.
10. Russell MB, Holm-Thomsen OE, Rishoj Nielsen M, Cleal A, Pilgrim AJ, Olesen J. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. *Cephalalgia* 1994;14(4):291-6.
11. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, Krois EH, Pedersen OS. Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. *Cephalalgia* 1995;15(5):423-9.
12. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, Volinsky FG, Brickman K, Davis RL, Gilbert C, Asgharnejad M. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995;25(4):464-9.
13. Mushet GR, Cady RK, Baker CC, Clements B, Gutterman DL, Davis R. Effi-

-
- cacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. *Clin Ther* 1996;18(4):687-99.
14. Cady RC, Ryan R, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1998;158(9):1013-8.
 15. Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, Ashford E, Bes A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996;47(2):361-5.
 16. 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(6):581-8.
 17. The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan – an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991;31(5):300-5.
 18. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31(5):306-13.
 19. Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, Roncolato M, Zerbini O. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994;241(3):138-44.
 20. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, Zerbini O, Bamfi F, for the Oral Sumatriptan Italian Study Group. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. *J Int Med Res* 1995;23(2):96-105.
 21. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995;45(8 Suppl. 7):S10-40.
 22. Centonze V, Polito MB, Di Bari M, Fabbri L, Cassiano MA, Bassi A, Albano O. Evaluation of the efficacy of oral sumatriptan in the management of migraine attacks. Clinical results. *Clin Ter* 1995;146(11):721-8.
 23. Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995;45(8Suppl. 7):S5-9.
 24. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998;38(3):184-90.
 25. Moschiano F, D'Amico D, Grazi L, Leone M, Bussone G. Sumatriptan in the acute treatment of migraine without aura: efficacy of 50-mg dose. *Headache* 1997;37(7):421-3.

-
26. Savani N, Brautaset NJ, Reunanen M, Szirmai I, Ashford EA, Hassani H, Saiers J. A double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of 50 mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. Sumatriptan Tablets S2CM07 Study Group. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;105:7-15.
 27. Pini LA, Fabbri L, Cavazzuti L. Efficacy and safety of sumatriptan 50 mg in patients not responding to standard care, in the treatment of mild to moderate migraine. The Sumatriptan 50 mg Italian Study Group. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19(2):57-64.
 28. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31(5):332-8.
 29. Salonen R, Ashford E, Dahlof C, Dawson R, Gilhus NE, Luben V, Noronha D, Warter JM, for the International Intranasal Sumatriptan Study Group. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994;241:463-9.
 30. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology* 1997;49(5):1225-30.
 31. Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, Dahlof C, Hassani H, Salonen RJ. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. *Eur J Neurol* 1999;6(1):43-9.
 32. Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 2000;54(5):281-6.
 33. Dahlof C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999;19(9):769-78.
 34. Dahlof C. Clinical efficacy and tolerability of sumatriptan tablet and suppository in the acute treatment of migraine: a review of data from clinical trials. *Cephalalgia* 2001;21(Suppl. 1):S9-12.
 35. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. S2B351 Study Group. *Int J Clin Pract* 1998;52(1):31-5.
 36. Bertin L, Brion N, Farkkila M, Gobel H, Wessely P. A dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1999;53(8):593-8.
 37. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994;47(4):622-51.
 38. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intra-

-
- nasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998;18(8):532-8.
39. Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996;46(2):522-6.
 40. Lobo BL, Cooke SC, Landy SH. Symptomatic pharmacotherapy of migraine. *Clin Ther* 1999;21(7):1118-30.
 41. Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, Wilkinson M, Sweet RM, Klein KB. Zolmitriptan, a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *Eur J Neurol* 1998;5(6):535-43.
 42. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60(6):1259-87.
 43. Cutler NR, Claghorn J, Sramek JJ, Block G, Panebianco D, Cheng H, Olah TV, Reines SA. Pilot study of MK-462 in migraine. *Cephalalgia* 1996;16(2):113-6.
 44. Gijsman H, Kramer MS, Sargent J, Tuchman M, Matzura-Wolfe D, Polis A, Teall J, Block G, Ferrari MD. Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1997;17(6):647-51.
 45. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, Jiang K, Reines S, Block G, for the Rizatriptan 022 Study Group. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. *Headache* 1998;38(4):281-7.
 46. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A, for the Naratriptan S2WA3001 Study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Headache* 1997;37(10):640-5.
 47. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A, for the Naratriptan S2WA3003 Study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;49(6):1485-90.
 48. Havanka H, Dahlof C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, Hassani H. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther* 2000;22(8):970-80.
 49. Färkkilä M. A dose-finding study of eletriptan (UK-116,044) (5-30 mg) for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996;16:387-8.

-
50. Diener HC, McHarg A. Pharmacology and efficacy of eletriptan for the treatment of migraine attacks. *Int J Clin Pract* 2000;54(10):670-4.
 51. Wells NE, Steiner TJ. Effectiveness of eletriptan in reducing time loss caused by migraine attacks. *Pharmacoeconomics* 2000;18(6):557-66.
 52. Gobel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, Mihout B, Niewold J, Topping J. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. *Naratriptan International Recurrence Study Group. Clin Ther* 2000;22(8):981-9.
 53. Goadsby PJ. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a Phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia* 2002; In press.
 54. Dahlof C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2001;57(10):1811-7.
 55. Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, Ferrer P, Luria X, Segarra R, Zayas JM. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000;20(6):588-96.
 56. Ryan R, Keywood C. A preliminary study of frovatriptan (VML251), a potent cerebroselective 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1B/1D} agonist for the acute treatment of migraine. *Eur J Neurol* 1998;5(Suppl. 3):S46.
 57. Easthope SE, Goa KL. Frovatriptan. *CNS Drugs* 2001;15(12):969-76.
 58. 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(9294):1668-75.
 59. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomised, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31(5):314-22.
 60. The Multinational Oral Sumatriptan and Aspirin Plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-84.
 61. Pfaffenrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995;15(Suppl. 15):S14-20.
 62. Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, Vapaatalo H, Eskerod O. 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(3):201-7.
 63. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of mi-

-
- graine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19(4):232-40.
64. Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 2000;16(3):190-7.
 65. Gobel H, Heinze A, Stolze H, Heinze-Kuhn K, Lindner V. Open-labeled long-term study of the efficacy, safety, and tolerability of subcutaneous sumatriptan in acute migraine treatment. *Cephalalgia* 1999;19(7):676-83.
 66. Zagami AS. 311C90: long-term efficacy and tolerability profile for the acute treatment of migraine. International 311C90 Long-Term Study Group. *Neurology* 1997;48(3 Suppl. 3):S25-8.
 67. 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, randomized, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47(2):88-98.
 68. The International 311C90 Long-term Study Group. The long-term tolerability and efficacy of oral zolmitriptan (Zomig, 311C90) in the acute treatment of migraine. An international study. *Headache* 1998;38(3):173-83.
 69. Tepper SJ, Donnan GA, Dowson AJ, Bomhof MA, Elkind A, Meloche J, Fletcher PE, Millson DS. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. *Curr Med Res Opin* 1999;15(4):254-71.
 70. Tuchman M, Edvinsson L, Geraud G, Korczyn A, Mauskop A, Pfaffenrath V. Zolmitriptan provides consistent migraine relief when used in the long-term. *Curr Med Res Opin* 1999;15(4):272-81.
 71. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, Getson A, Amaraneni PG, Solbach MP, McHugh W, Feighner J, Silberstein S, Reines SA, for the Rizatriptan Multiple Attack Study Group. A placebo-controlled, crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurology* 1998;51(3):773-81.
 72. Block GA, Goldstein J, Polis A, Reines SA, Smith ME. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long-term treatment for migraine. Rizatriptan Multicenter Study Groups. *Headache* 1998;38(10):764-71.
 73. Silberstein SD. Rizatriptan versus usual care in long-term treatment of migraine. *Neurology* 2000;55(9 Suppl. 2):S25-8.
 74. Dahlof CG, Lipton RB, McCarroll KA, Kramer MS, Lines CR, Ferrari MD. Within-patient consistency of response of rizatriptan for treating migraine. *Neurology* 2000;55(10):1511-6.
 75. Saper JR. The use of rizatriptan in the treatment of acute, multiple migraine attacks. *Neurology* 2000;55(9 Suppl. 2):S15-8.

-
76. Heywood J, Bomhof MA, Pradalier A, Thaventhiran L, Winter P, Hassani H. Tolerability and efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine attacks for 1 year. Naratriptan Long-Term Study Group. *Cephalalgia* 2000;20(5):470-4.
 77. Cabarrocas X, Esbri R, Peris F, Ferrer P. Long-term efficacy and safety of oral almotriptan: interim analysis of a 1-year open study. *Headache* 2001;41(1):57-62.
 78. Carpay HA, Matthijsse P, Steinbuch M, Mulder PG. Oral and subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine: an open randomized cross-over study. *Cephalalgia* 1997;17(5):591-5.
 79. Gruffydd-Jones K, Hood CA, Price DB. A within-patient comparison of subcutaneous and oral sumatriptan in the acute treatment of migraine in general practice. *Cephalalgia* 1997;17(1):31-6.
 80. Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener HC, Sweet R. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia* 2000;20(1):30-8.
 81. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD, for the Dutch/US Rizatriptan Study Group. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch Neurol* 1996;53(11):1132-7.
 82. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobazzo M, Paz J, Malbecq W, Block GA, Reines SA, Visser WH. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998;38(10):748-55.
 83. Gallagher RM, Dennish G, Spierings EL, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000;40(2):119-28.
 84. Lines C, Visser WH, Vandormael K, et al. Rizatriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg in the acute treatment of migraine. *Headache* 1997;37:319-20.
 85. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, Lines C. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache* 1998;38(10):737-47.
 86. Tfelt-Hansen P, Ryan RE Jr. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000;55(9 Suppl. 2):S19-24.
 87. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, Poole PH, for the Eletriptan Steering Committee. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54(1):156-63.

-
88. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia* 2000;20(5):455-61.
 89. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol* 1999;42(3):173-9.
 90. Deleu D, Hanssens Y. Current and emerging second-generation triptans in acute migraine therapy: a comparative review. *J Clin Pharmacol* 2000;40(7):687-700.
 91. Marcus DA. Establishing a standard of speed for assessing the efficacy of the serotonin (1B/1D) agonists (triptans). *Arch Neurol* 2001;58(7):1056-8.
 92. Klapper JA, O'Connor S. Rizatriptan wafer-sublingual vs. placebo at the onset of acute migraine. *Cephalalgia* 2000;20(6):585-7.
 93. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994;44(9):1587-92.
 94. Dowson A. Can oral 311C90, a novel 5-HT_{1D} agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? *Eur Neurol* 1996;36(Suppl. 2):S28-31.
 95. Solomon GD, Frizelis K, Becker J, Kunkel RS. Dosing of oral sumatriptan: a review of our first 104 patients. *Headache* 1998;38(5):349-51.
 96. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients. *Cephalalgia* 1996;16(4):264-9.
 97. Cull RE, Price WH, Dunbar A. The efficacy of subcutaneous sumatriptan in the treatment of recurrence of migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(5):490-5.
 98. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA, Nappi G. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994;14(5):330-8.
 99. Scott RJ, Aitchison WR, Barker PR, McLaren GI. Oral sumatriptan in the acute treatment of migraine and migraine recurrence in general practice. *QJM* 1996;89(8):613-22.
 100. Rapoport AM, Visser WH, Cutler NR, Alderton CJ, Paulsgrove LA, Davis RL, Ferrari MD. Oral sumatriptan in preventing headache recurrence after treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan. *Neurology* 1995;45(8):1505-9.
 101. Mauskop A, Farkkila M, Hering-Hanit R, Rapoport A, Warner J. Zolmitriptan is effective for the treatment of persistent and recurrent migraine headache. *Curr Med Res Opin* 1999;15(4):282-9.

-
102. Spencer CM, Gunasekara NS, Hills C. Zolmitriptan: a review of its use in migraine. *Drugs* 1999;58(2):347-74.
 103. Solbach MP, Waymer RS. Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):769-72.
 104. Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A, for the Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 1995;86(6):911-6.
 105. Gross M, Barrie M, Bates D, Dowson A, Erlington G. The efficacy of sumatriptan in menstrual migraine. A prospective study. *Cephalalgia* 1995;15(Suppl. 14):S227.
 106. Leira R, Suarez C, Castillo J, Lema M, Noya M. Sumatriptan subcutáneo en el tratamiento de las crisis de migraña. Análisis de eficacia y tolerancia a largo plazo. *Rev Neurol* 1995;23(122):752-5.
 107. Salonen R, Saiers J. Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia* 1999;19(1):16-9.
 108. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, Earl NL. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49(5):1210-8.
 109. 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. The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49(5):1219-25.
 110. Silberstein S, Norman B, Jiang K, et al. Rizatriptan is effective in menstrual migraine. *Neurology* 1999;52(Suppl. 2):A208.
 111. Silberstein SD, Massiou H, Le Jeune C, Johnson-Pratt L, McCarroll KA, Lines CR. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):237-42.
 112. Massiou H, Pitei D, Poole PH, Sikes C. Efficacy of eletriptan for the treatment of migraine in women with menstrually associated migraine, and in women on contraceptives or hormone replacement therapy: meta-analyses of randomized clinical trials. Pfizer 2000. (Data on file).
 113. Pitei D, Hettiarachchi J. Efficacy of eletriptan in treating women with menstrually associated migraine and women on oral contraceptive hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000;95(4 Suppl. 1):S32.
 114. Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treat-

-
- ment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000;40(10):792-7.
115. Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, O'Quinn S, Pharmd, Jones M, Putnam DG, Crisp A, Metz A, McNeal S. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Ther* 2000;22(9):1035-48.
 116. Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* 2000;20(2):122-6.
 117. Millson DS. Rational migraine management: optimising treatment with the triptans. *Funct Neurol* 2000;15(Suppl. 3):S182-91.
 118. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, Visser WH. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. *Cephalalgia* 1999;19(5):525-30.
 119. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Rizatriptan for acute migraine (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD003221.
 120. Gallai V, Sarchielli P, Alberti A, Rossi C, Cittadini E, and the Collaborative Group for the Application of IHS Criteria of the Italian Society for the Study of Headache. Application of the 1988 IHS criteria in the clinical setting: results from 10 Italian headache centers using a reliable and simple computerized record. 2002; In press.
 121. 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(7):513-20.
 122. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000;40(6):464-5.
 123. Sullivan JT, Preston KL, Testa MP, Busch M, Jasinski DR. Psychoactivity and abuse potential of sumatriptan. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(6):635-42.
 124. Osborne MJ, Austin RC, Dawson KJ, Lange L. Is there a problem with long-term use of sumatriptan in migraine. *BMJ* 1994;308(6921):113.
 125. Catarci T, Lenzi GL, Cerbo R, Fieschi C. Sumatriptan and daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(4):508.
 126. Ottervanger JP, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Pattern of sumatriptan use and overuse in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(5):353-5.
 127. Goadsby PJ. Sumatriptan is not the only analgesic used inappropriately. *BMJ* 1998;317(7164):1016.

-
128. Limmroth V, Kazarawa Z, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999;353(9150):378.
 129. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994;34(10):581-2.
 130. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology* 1997;48(4):1100-3.
 131. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996;36(7):419-22.
 132. Dixon R, Engleman K, Kemp J, Ruckle JL. A comparison of the pharmacokinetics and tolerability of the novel antimigraine compound zolmitriptan in adolescents and adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(1):35-42.
 133. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52(7):1507-10.
 134. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, Peykamian M. A randomized, double-blind placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106(5):989-97.
 135. Rothner AD, Winner P, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, Peykamian M. One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. *Clin Ther* 2000;22(12):1533-46.
 136. Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *Int J Clin Pract* 2000;54(7):466-9.
 137. 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(1-2):7-12.
 138. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000;40(1):20-4.
 139. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt. 1):159-63.
 140. Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1998;32(1):33-8.
 141. Dixon R, French S, Kemp J, Sellers M, Leclerc V, Delvaux M, Rautureau J.

-
- Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of zolmitriptan. *J Clin Pharmacol* 1998;38(8):694-701.
142. Gillotin C, Bagnis C, Mamet JP, Peck RW, Deray G. No need to adjust the dose of 311C90 (zolmitriptan), a novel anti-migraine treatment, in patients with renal failure not requiring dialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(11):522-6.
 143. Smith DA, Cleary EW, Watkins S, Huffman CS, Dilzer SC, Lasseter KC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolmitriptan in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1998;38(8):685-93.
 144. Evans RW, Martin V. Expert opinion: assessing cardiac risk prior to use of triptans. *Headache* 2000;40(7):599-602.
 145. Hedenmalm K. (Cardiovascular side-effects of triptans in migraine exist but are rare. 5-HT receptor mediated extracranial vasoconstriction is the most common cause.) *Lakartidningen* 2000;97(25):3078-84. (Articolo in Svedese).
 146. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *Eur Neurol* 1991;31(5):339-44.
 147. Grundemar L. (Sumatriptan and cardiac complaints. Careful cardiac anamnesis is needed prior to treatment.) *Lakartidningen* 1994;91(17):1701-2. (Articolo in Svedese).
 148. Marterer A, Wober C, Schnider P, Aull S, Wessely P. (Sumatriptan-side effects and problems in routine clinical practice.) *Med Klin* 1995;90(11):628-33. (Articolo in Tedesco).
 149. Ottervanger JP, van Witsen TB, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Adverse reactions attributed to sumatriptan. A post marketing study in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47(4):305-9.
 150. Perry CM, Markham A. Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs* 1998;55(6):889-922.
 151. Welch KM, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and postmarketing experience. *Cephalalgia* 2000;20(8):687-95.
 152. Geraud G, Valette C. (Sumatriptan nasal spray 20 mg: efficacy, tolerance and quality of life in migraine patients.) *Rev Neurol (Paris)* 2000;156(6-7):646-53. (Articolo in Francese).
 153. Moore KH, Hussey EK, Shaw S, Fuseau E, Duquesnoy C, Pakes GE. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of sumatriptan in healthy subjects following ascending single intranasal doses and multiple intranasal doses. *Cephalalgia* 1997;17(4):541-50.
 154. Kunka RL, Hussey EK, Shaws S, Warner P, Aubert B, Richard I, Fowler PA,

-
- Pakes GE. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of sumatriptan suppositories following single and multiple doses in healthy volunteers. *Cephalalgia* 1997;17(4):532-40.
155. Gobel H, Boswell D, Winter P, et al. A comparison of the efficacy, safety and tolerability of naratriptan and sumatriptan. *Cephalalgia* 1997;17:426.
 156. Pfaffenrath V, Diener HC. Side effects and tolerability of sumatriptan (review article). *Munch Med Wochenschr* 1994;136:560-5.
 157. Goa KL, Balfour JA. Management of acute migraine attack: defining the role of sumatriptan. *Dis Manage Health Outcomes* 1997;2(3):141-55.
 158. Edmeads JG, Millson DS. Tolerability profile of zolmitriptan (Zomig; 311C90), a novel dual central and peripherally acting 5HT_{1B/1D} agonist. International clinical experience based on >3000 subjects treated with zolmitriptan. *Cephalalgia* 1997;17(Suppl. 18):S41-52.
 159. Earl NL. Clinical safety of 311C90: aggregated data from patients and volunteers to date. *Eur Neurol* 1996;36(Suppl. 2):S8-12.
 160. Schoenen J, Klein KB. Multinational Oral 311C90 and Sumatriptan Comparative Study Group. 311C90 and sumatriptan produce indistinguishable CNS adverse event profiles. *Cephalalgia* 1996;16:389-90.
 161. Zeneca Pharmaceuticals. Zomig (zolmitriptan) tablets: professional information brochure. Zeneca Pharmaceuticals. Wilmington, Delaware, USA. 1997.
 162. Sakai F. Safety and tolerability of rizatriptan. *Cephalalgia* 2000;20(Suppl. 1):S16-8.
 163. Fox AW. Comparative tolerability of oral 5-HT_{1B/1D} agonists. *Headache* 2000;40(7):521-7.
 164. Deleu D, Hanssens Y. Profiles of 5-HT_{1B/1D} agonists in acute migraine with special reference to second generation agents. *Acta Neurol Belg* 1999;99(2):85-95.
 165. Tepper SJ. Safety and rational use of the triptans. *Med Clin North Am* 2001;85(4):959-70.
 166. Lippolis A, Castini D, Cirino D, Ornaghi M. (Coronary vasospasm secondary to subcutaneous administration of sumatriptan.) *G Ital Cardiol* 1994;24(7):883-6. (Articolo in Italiano).
 167. Walton-Shirley M, Flowers K, Whiteside JH. Unstable angina pectoris associated with Imitrex therapy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;34(2):188.
 168. Mueller L, Gallagher RM, Ciervo CA. Vasospasm-induced myocardial infarction with sumatriptan. *Headache* 1996;36(5):329-31.
 169. O'Connor P, Gladstone P. Oral sumatriptan-associated transmural myocardial infarction. *Neurology* 1995;45(12):2274-6.
 170. Kelly KM. Cardiac arrest following use of sumatriptan. *Neurology* 1995;45(6):1211-3.

-
171. Tfelt-Hansen P, Ferrari MD, Olesen J. Association between sumatriptan and stroke. *Lancet* 1993;342(8866):303.
 172. Ottervanger JP, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Characteristics and determinants of sumatriptan-associated chest pain. *Arch Neurol* 1997;54(11):1387-92.
 173. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1996;16(8):554-9.
 174. Foster JM, Houghton LA, Whorwell PJ. Further evidence that sumatriptan induced chest pain is oesophageal in origin: effect on oesophageal visceral sensation. *Gut* 1997;40(Suppl. 1):A31.
 175. Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ, Morris J, Fowler P. Is chest pain after sumatriptan oesophageal in origin? *Lancet* 1994;344(8928):985-6.
 176. Foster JM, Houghton LA, Whorwell PJ. Sumatriptan at a therapeutic dose alters oesophageal motility. *Gut* 1997;40(Suppl. 1):A44.
 177. Pearce H, Shakir S, Wright S, et al. Postmarketing surveillance of sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Pharmacoepidemiol Drugs Saf* 1996;5(Suppl. 1):S86.
 178. Lewis PJ, Barrington SF, Marsden PK, Maisey MN, Lewis LD. A study of the effects of sumatriptan on myocardial perfusion in healthy female migraineurs using ¹³NH₃ positron emission tomography. *Neurology* 1997;48(6):1542-50.
 179. Van Hecken AM, Depre M, De Schepper PJ, Fowler PA, Lacey LF, Durham JM. Lack of effect of flunarizine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sumatriptan in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34(1):82-4.
 180. Blier P, Bergeron R. The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(2):106-9.
 181. Szabo CP. Fluoxetine and sumatriptan: possibly a counterproductive combination. *J Clin Psychiatry* 1995;56(1):37-8.
 182. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalalgia* 1996;16(5):323-7.
 183. Diamond S. The use of sumatriptan in patients on monoamine oxidase inhibitors. *Neurology* 1995;45(6):1039-40.
 184. Van Haarst AD, Van Gerven JM, Cohen AF, De Smet M, Sterrett A, Birk KL, Fisher AL, De Puy ME, Goldberg MR, Musson DG. The effects of moclobemide on the pharmacokinetics of the 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(2):190-6.
 185. Williams P, Fuseau E, Cosson V, et al. Sumatriptan pharmacokinetics are significantly altered by monoamine oxidase inhibitor co-administration. *Cephalalgia* 1997;17:408.

-
186. Rolan P. Potential drug interactions with the novel antimigraine compound zolmitriptan (Zomig, 311C90). *Cephalalgia* 1997;17(Suppl. 18):S21-7.
 187. Shadle CR, Liu G, Goldberg MR. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effect of oral doses of rizatriptan 10 mg on oral contraceptive pharmacokinetics in healthy female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40(3):309-15.
 188. Wild MJ, McKillop D, Butters CJ. Determination of the human cytochrome P 450 isoforms involved in the metabolism of zolmitriptan. *Xenobiotica* 1999;29(8):847-57.
 189. Dooley M, Faulds D. Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs* 1999;58(4):699-723.
 190. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartrate, acetylsalicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks. *Headache* 1978;18(1):35-9.
 191. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. A comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol* 1980;20(10):590-5.
 192. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Paracetamol (acetaminophen) versus acetylsalicylic acid in migraine. *Eur Neurol* 1980;19(3):163-5.
 193. Peters BH, Fraim CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1,000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 1983;74(6A):36-42.
 194. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4(2):107-11.
 195. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg – codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994;14(2):156-61.
 196. Henry P, Hiesse-Provost O, Dillenschneider A, Ganry H, Insuasty J. Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine-metoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura essai randomisé en double aveugle contre placebo. *Presse Méd* 1995;24:254-8.
 197. Multicentre, randomised, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel-group study on the analgesic efficacy of acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (2x500 mg) in patients with acute migraine attacks. *Medical Research Report, Bayer, Leverkusen, Germany, 1999.*
 198. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind,

-
- single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000;20(7):663-7.
199. 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(4):297-300.
200. 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(8980):923-6.
201. Tfelt-Hansen P. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide (Migpriv) in the treatment of migraine attacks. Comparison with placebo and oral sumatriptan. *Funct Neurol* 2000;15(Suppl. 3):S196-201.
202. Le Jeune C, Gomez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano H, Henry P, Lainez JM, Geraud G. Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999;41(1):37-43.
203. Taneri Z, Petersen-Braun M. Therapie des akuten Migräneanfalls mit intravenös applizierter Acetylsalicylsäure. Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie. *Der Schmerz* 1995;9:124-9.
204. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999;19(6):545-51.
205. Pearce I, Frank GJ, Pearce JM. Ibuprofen compared with paracetamol in migraine. *Practitioner* 1983;227(1377):465-7.
206. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29(8):507-9.
207. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992;12(3):169-71.
208. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T, Cooper SA. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000;20(4):233-43.
209. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, Maresca V. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. *J Int Med Res* 1987;15(1):44-8.
210. 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(2):98-100.

-
211. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13(2):117-23.
 212. McNeely W, Goon KL. Diclofenac potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999;57(6):991-1003.
 213. Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia* 1985;5(2):107-13.
 214. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985;5(1):5-10.
 215. Sargent JD, Baumel B, Peters K, Diamond S, Saper JR, Eisner LS, Solbach P. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache*. 1988;28(4):263-6.
 216. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1989;9(1):29-32.
 217. Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992;32(6):280-2.
 218. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila F, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48(1):103-7.
 219. 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(22):3486-92.
 220. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984;4(4):253-63.
 221. Hakkarainen H, Parantainen J, Gothoni G, Vapaatalo H. Tolfenamic acid and caffeine: a useful combination in migraine. *Cephalalgia* 1982;2(4):173-7.
 222. Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, Olesen J. Randomized double-blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. *Acta Neurol Scand* 1990;81(5):464-7.
 223. Gawel MJ, Szalai JF, Stiglick A, Aimola N, Weiner M. Evaluation of analgesic agents in recurring headache compared with other clinical pain models. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47(4):504-8.
 224. Larkin GL, Prescott JE. A randomized, double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. *Ann Emerg Med* 1992;21(8):919-24.
 225. Duarte C, Dunaway F, Turner L, Aldag J, Frederick R. Ketorolac versus me-

-
- peridine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: a randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 1992;21(9):1116-21.
226. Davis CP, Torre PR, Williams C, Gray C, Barrett K, Krucke G, Peake D, Bass B Jr. Ketorolac versus meperidine-plus-promethazine treatment of migraine headache: evaluations by patients. *Am J Emerg Med* 1995;13(2):146-50.
227. Kinnunen E, Erkinjuntti T, Färkkilä M, Palomäki H, Porrás J, Teirmaa H, Freudenthal Y, Andersson P. Placebo-controlled double-blind trial of pirofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks. *Cephalalgia* 1988;8(3):175-9.
228. Awidi AS. Efficacy of flurbiprofen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind cross-over study. *Curr Ther Res* 1982;32(3):492-7.
229. Micieli G, Iannacchero R, Tassorelli C, Russano G, Sibilla L, Nappi G. Effetto antalgico del complesso piroxicam-beta-ciclodestrina nel trattamento dell'emicrania comune. Studio controllato vs. naprossene sodico a dosaggio elevato (550 mg). *G Neuropsicofarmacol* 1989;11(4):170-3.
230. Nappi G, Micieli G, Tassorelli C, Viotti E, Altavilla T. Effectiveness of a piroxicam fast dissolving formulation sublingually administered in the symptomatic treatment of migraine without aura. *Headache* 1993;33(6):296-300.
231. Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992;231(5):551-4.
232. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1997;37(1):12-4.
233. Hugues FC, Lacoste JP, Danchot J, Joire JE. Repeated doses of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Headache* 1997;37(7):452-4.
234. Engelhardt G, Mauz AB, Pairet M. Role of caffeine in combined analgesic drugs from the point of view of experimental pharmacology. *Arzneimittelforschung* 1997;47(8):917-27.
235. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979;2(8138):326-8.
236. Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *Eur J Med Res* 2000;5(4):176-82.
237. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998;19(5):383-8.

-
238. Krymchantowski AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2B):428-30.
 239. Cooke AR, Hunt JN. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *Am J Dig Dis* 1970;15(2):95-102.
 240. 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(6):777-85.
 241. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J* 1974;4(5939):265-8.
 242. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989;236(1):9-14.
 243. Edmeads J. Analgesic-induced headaches: an unrecognized epidemic. *Headache* 1990;30(9):614-5.
 244. Adelman JU. Analgesic induced headache. *N C Med J* 1991;52(7):345-6.
 245. Dowson A. Drug-induced headaches. *Lancet* 1999;354(9174):254-5.
 246. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000;13(3):277-83.
 247. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Twelve cases of analgesic headache. *Arch Dis Child* 1998;78(6):555-6.
 248. Bonuccelli U, Nuti A, Lucetti C, Pavese N, D'Agnello G, Muratorio A. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia* 1996;16(3):198-200.
 249. Tassorelli C, Cavallini A, Iannacchero R, Blandini F, Micieli G, Rollero M. Terapia e profilassi del mal di testa di tipo emicranico: efficacia dell'indometacina-caffeina-proclorfenazina (Difmetrè). Studio clinico in doppio cieco cross-over versus indometacina a differenti dosaggi. *Clin Trials J* 1984;26(5):345-55.
 250. Gray RN, McCrory DC, Eberlein K, Westman EC, Hasselblad V. Self-administered drug treatments for acute migraine headache. Technical review. 1999 (Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service, NITS accession no. 127854).
 251. Pradalier A, Vincent D. (Migraine and non-steroidal anti-inflammatory agents.) *Pathol Biol (Paris)* 1992;40(4):397-405. (Articolo in Francese).
 252. de Almeida MA, Gaspar AP, Carvalho FS, Nogueira JM, Pinto JE. Adverse reactions to acetaminophen, ASA, and NSAIDs in children: what alternatives? *Allergy Asthma Proc* 1997;18(5):313-8.
 253. Henry D, Lim LL, Garcia LA, Gutthann SP, Carson JL, Griffin M, Savage R, Moride Y, Logan R, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of ga-

-
- strointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
254. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119(2):521-35.
255. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 1998;105(5A):S17-21.
256. Ayonrinde OT, Saker BM. Anaphylactoid reactions to paracetamol. *Postgrad Med J* 2000;76(898):501-2.
257. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(6 Pt. 1):508-11.
258. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118(5):1470-6.
259. McCarthy DM. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1999;107(6A):S37-46.
260. Lindgren A, Aldenborg F, Norkrans G, Olaison L, Olsson R. Paracetamol-induced cholestatic and granulomatous liver injuries. *J Intern Med* 1997;241(5):435-9.
261. McClain CJ, Price S, Barve S, Devalarja R, Shedlofsky S. Acetaminophen hepatotoxicity: an update. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(1):42-9.
262. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am Med J* 1999;106(5B):S13-24.
263. General Practitioner Research Group. Migraine treated with an antihistamine-analgesic combination. *Practitioner* 1973;211(263):357-61.
264. Somerville BW. Treatment of migraine attacks with an analgesic combination (Mersyndol). *Med J Aust* 1976;1(23):865-6.
265. Carasso RL, Yehuda S. The prevention and treatment of migraine with an analgesic combination. *Br J Clin Pract* 1984;38(1):25-7.
266. Uzogara E, Sheehan DV, Manschreck TC, Jones KJ. A combination drug treatment for acute common migraine. *Headache*. 1986;26(5):231-6.
267. Adam EI. A treatment for the acute migraine attack. *J Int Med Res* 1987;15(2):71-5.
268. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, 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(2):210-7.
269. Goldstein J, Hoffman HD, Armellino JJ, Battikha JP, Hamelsky SW, Couch J, Blumenthal H, Lipton RB. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three

-
- randomized, placebo-controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine. *Cephalalgia* 1999;19(7):684-91.
270. Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD, Battikha JP, Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 1999;21(3):475-91.
271. Evans RW. Warning: the excedrin migraine warning label is inadequate to warn consumers of the risk of medication rebound headache. *Headache* 1999;39(9):679-80.
272. Yuill GM, Swinburn WR, Liversedge LA. A double-blind crossover trial of isometheptene mucate compound and ergotamine in migraine. *Br J Clin Pract* 1972;26(2):76-9.
273. Hakkarainen H, Allonen H. Ergotamine vs metoclopramide vs their combination in acute migraine attacks. *Headache* 1982;22:10-2.
274. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123(Pt. 1):9-18.
275. Waters WE. A randomized controlled trial of ergotamine tartrate. *Br J Prev Soc Med* 1970;24(1):65.
276. Friedman AP, Di Serio FJ, Hwang DS. Symptomatic relief of migraine: multicenter comparison of Cafergot P-B, Cafergot, and placebo. *Clin Ther* 1989;11(1):170-82.
277. Ryan RE. Double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of ergostine-caffeine, ergotamine-caffeine, and placebo in migraine headache. *Headache* 1970;9(4):212-20.
278. Callahan M, Raskin N. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache* 1986;26(4):168-71.
279. Belgrade MJ, Ling LJ, Schleevoigt MB, Ettinger MG, Ruiz E. Comparison of single-dose meperidine, butorphanol, and dihydroergotamine in the treatment of vascular headache. *Neurology* 1989;39(4):590-2.
280. Klapper JA, Stanton JS. Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches. *Headache* 1991;31(8):523-4.
281. Mathew NT. Dosing and administration of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *Headache* 1997;37(Suppl. 1):S26-32.
282. Klapper JA, Stanton J. Current emergency treatment of severe migraine headaches. *Headache* 1993;33(10):560-2.
283. Carleton SC, Shesser RF, Pietrzak MP, Chudnofsky CR, Starkman S, Morris DL, Johnson G, Rhee KJ, Barton CW, Chelly JE, Rosenberg J, Van Valen MK. Double-blind, multicenter trial to compare the efficacy of intramuscular

-
- dihydroergotamine plus hydroxyzine versus intramuscular meperidine plus hydroxyzine for the emergency department treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1998;32(2):129-38.
284. Boussier MG, Loria Y. Efficacy of dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 3):S554-5.
285. Krause KH, Bleicher MA. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 3):S138-9.
286. Hirt D, Lataste X, Taylor P. A comparison of the DHE nasal spray and cafergot in acute migraine. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):S410-1.
287. Massiou H. Dihydroergotamine nasal spray in prevention and treatment of migraine attacks: two controlled trials versus placebo. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 3):S131-3.
288. Paiva T, Esperanca P, Marcelino L, Assis G. A double-blind trial with dihydroergotamine nasal spray in migraine crisis. *Cephalalgia* 1985; 5(Suppl. 3):S140-1.
289. Rohr J, Dufresne J. Dihydroergotamine nasal spray for the treatment of migraine attacks: a comparable double-blind crossover study with placebo. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 3):142-3.
290. Tulunay FC, Karan O, Aydin N, Culcuoglu A, Guvener A. Dihydroergotamine nasal spray during migraine attacks. A double-blind crossover study with placebo. *Cephalalgia* 1987;7(2):131-3.
291. DiSerio F, Patin J, Friedman A. USA trials of dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine headache. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):S344-5.
292. Ziegler D, Ford R, Kriegler J, Gallagher RM, Peroutka S, Hammerstad J, Saper J, Hoffert M, Vogel B, Holtz N, et al. Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44(3 Pt. 1): 447-53.
293. Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of dihydroergotamine nasal spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35(4):177-84.
294. Gallagher RM and the Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996;53(12):1285-91.
295. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache* 1990;30(6):334-9.
296. Silberstein SD. Status migrainosus. In: Gilman S, Goldstein GW, Waxman SG (eds). *Neurobase*. Arbor, La Jolla, 1995.
297. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(4):201-6.

-
298. Zed PJ, Loewen PS, Robinson G. Medication-induced headache: overview and systematic review of therapeutic approaches. *Ann Pharmacother* 1999;33(1):61-72.
 299. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol* 1999;246(9):802-9.
 300. Evers S, Schmidt F, Bauer B, Voss H, Grotemeyer KH, Husstedt IW. The impact of ergotamine-induced headache and ergotamine withdrawal on information processing. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;142(1):61-7.
 301. Lipton RB. Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate: safety profiles. *Headache* 1997;37(Suppl. 1):S33-41.
 302. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia* 1996;16(1):5-10.
 303. Enriquez E, Rangel A, Velasco CE, Basave MN, Lopez-Rodriguez R. (Ergotism caused by automedication.) *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(6):603-8. (Articolo in Spagnolo).
 304. Scott AK. Dihydroergotamine: a review of its use in the treatment of migraine and other headaches. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(4):289-96.
 305. Saadah HA. Abortive migraine therapy with oral naproxen sodium plus metoclopramide plus ergotamine tartrate with caffeine. *Headache* 1992;32(2):95-7.
 306. Becker A, Berner G, Leuschner F, Vogtle-Junkert U. (Pharmacokinetic aspects of a combination of metoclopramide and paracetamol. Results of a human kinetic study and consequences for migraine patients.) *Arzneimittelforschung* 1992;42(4):552-5. (Articolo in Tedesco).
 307. Pradalier A, Guerard des Lauriers A, Scheck F, Peraudeau P, Lacoste JP, Caffinger F. (Calcium carbasalate-metoclopramide combination versus dihydroergotamine in the treatment of migraine attacks.) *Pathol Biol (Paris)* 1995;43(9):806-13. (Articolo in Francese).
 308. Scherl ER, Wilson JF. Comparison of dihydroergotamine with metoclopramide versus meperidine with promethazine in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35(5):256-9.
 309. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984;4(2):85-90.
 310. Amery WK, Waelkens J. Prevention of the last chance: an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 1983;23(1):37-8.
 311. Bell R, Montoya D, Shuaib A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1990;19(10):1079-82.
 312. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide

-
- in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22(2):191-5.
313. Coppola M, Yearly DM, Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26(5):541-6.
314. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2(7):597-602.
315. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990;19(10):1083-7.
316. Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Veilis B. A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(4):369-71.
317. Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, Grillo JA, Elswick RK Jr. Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;24(2):237-41.
318. McEwen JI, O'Connor HM, Dinsdale HB. Treatment of migraine with intramuscular chlorpromazine. *Ann Emerg Med* 1987;16(7):758-63.
319. Shrestha M, Singh R, Moreden J, Hayes JE. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura. A prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1996;156(15):1725-8.
320. Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997;14(4):209-11.
321. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996;14(3):262-4.
322. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med* 1989;18(4):360-5.
323. Rowat BM, Merrill CF, Davis A, South V. A double-blind comparison of granisetron and placebo for the treatment of acute migraine in the emergency department. *Cephalalgia* 1991;11(5):207-13.
324. Chappell AS, Bay JM, Botzum GD, Cohen ML. Zatosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist in a multicenter trial for acute migraine. *Neuropharmacology* 1994;33(3-4):509-13.
325. Veneziano M, Framarino Dei Malatesta M, Bandiera AF, Fiorelli C, Galati M, Paolucci A. Ondansetron-induced headache. Our experience in gynecological cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16(3):203-7.

-
326. Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989;71(264):307-11.
 327. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine 2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1999;33(4):429-40.
 328. Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996;51(6):895-930.
 329. Green JF, McElholm A, King DJ. A comparison of the sedative and amnestic effects of chlorpromazine and lorazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128(1):67-73.
 330. Olsen JC, Keng JA, Clark JA. Frequency of adverse reactions to prochlorperazine in the ED. *Am J Emerg Med* 2000;18(5):609-11.
 331. Drotts DL, Vinson DR. Prochlorperazine induces akathisia in emergency patients. *Ann Emerg Med* 1999;34(4 Pt.1):469-75.
 332. Higgins BC. Emergency! Prochlorperazine-induced dystonia. *Am J Nurs* 1999;99(11):34.
 333. Pesola GR, Quinto C. Prochlorperazine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Emerg Med* 1996;14(6):727-9.
 334. White WB. Hypotension with postural syncope secondary to the combination of chlorpromazine and captopril. *Arch Intern Med* 1986;146(9):1833-4.
 335. Byrne A, Zibin T, Chimich W, Hnatko G. Severe hypotension associated with combined lithium and chlorpromazine therapy: a case report and a review. *Can J Psychiatry* 1994;39(5):294-6.
 336. Markowitz JC, Brown RP. Seizures with neuroleptics and antidepressants. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9(2):135-41.
 337. Elenbaas RM, Iacono CU, Koellner KJ, Priddle JP, Gratton M, Racz G, Evens RP. Dose effectiveness and safety of butorphanol in acute migraine headache. *Pharmacotherapy* 1991;11(1):56-63.
 338. Diamond S, Freitag FG, Diamond ML, Urban G. Transnasal butorphanol in the treatment of migraine headache pain. *Headache Q* 1992;3(2):164-71.
 339. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, Elkind AH, Goldstein J, Kohlerman NJ 3rd, Saper JR, Solomon S. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35(2):65-9.
 340. Melanson SW, Morse JW, Pronchik DJ, Heller MB. Transnasal butorphanol in the emergency department management of migraine headache. *Am J Emerg Med* 1997;15(1):57-61.
 341. Linbo L, Bartleson JD, Morgan-Thompson D, Greff L, Naessens JM. Acute treatment of periodic severe headache: comparison of three outpatient care facilities. *Headache* 1998;38(2):105-11.
 342. Ziegler DK. Opioids in headache treatment. Is there a role? *Neurol Clin* 1997;15(1):199-207.

-
343. Donnadieu S, Djian MC. (Pain therapy.) *Presse Med* 1998;27(39):2062-9. (Articolo in Francese).
 344. Ducharme J. Canadian Association of Emergency Physicians Guidelines for the acute management of migraine headache. *J Emerg Med* 1999;17(1):137-44.
 345. Reutens DC, Fatovich DM, Steward-Wynne EG, Prentice DA. Is intravenous lidocaine clinically effective in acute migraine? *Cephalalgia* 1991;11(6):245-7.
 346. Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996;276(4):319-21.
 347. Maizels M. Intranasal lidocaine for migraine in an outpatient population. *Headache* 1998;38(5):391.
 348. Kozubski W. Metamizole and hydrocortisone for the interruption of a migraine attack-preliminary study. *Headache Q* 1992;3(3):326-8.
 349. Klapper J, Stanton J. The emergency treatment of acute migraine headache: a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl. 11):S159-60.
 350. Saadah HA. Abortive migraine therapy in the office with dexamethasone and prochlorperazine. *Headache* 1994;34(6):366-70.
 351. Gallagher R. Emergency treatment of intractable migraine. *Headache* 1986;26(2):74-5.
 352. Tfelt-Hansen P, Jensen K, Vendsborg P, Lauritzen M, Olesen J. Chlormezonone in the treatment of migraine attacks: a double-blind comparison with diazepam and placebo. *Cephalalgia* 1982;2(4):205-10.
 353. Ogden HD. Controlled studies of a new agent in vascular headache. *Headache* 1963;3(1):29-31.
 354. Ryan RE. A study of midrin in the symptomatic relief of migraine headache. *Headache* 1974;14(1):33-42.
 355. Diamond S, Medina JL. Isometheptene: a non-ergot drug in the treatment of migraine. *Headache* 1975;15(3):211-3.
 356. Behan PO. Isometheptene compound in the treatment of vascular headache. *Practitioner* 1978;221(1326):937-9.
 357. Diamond S. Treatment of migraine with isometheptene, acetaminophen, and dichloralphenazone combination: a double-blind, crossover trial. *Headache* 1976;15(4):282-7.
 358. Freitag FG, Cady R, DiSerio F, Elkind A, Gallagher RM, Goldstein J, Klapper JA, Rapoport AM, Sadowsky C, Saper JR, Smith TR. Comparative study of a combination of isometheptene mucate, dichloralphenazone with acetaminophen and sumatriptan succinate in the treatment of migraine. *Headache* 2001;41(4):391-8.