

LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DELLE CEFALEE PRIMARIE 2011



SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE

Maxalt RPD™ 10
(rizatriptan, MSD)

Da oggi in commercio **MAXALT RPD 10 mg**
NUOVA CONFEZIONE da 6 compresse

Per una **migliore continuità terapeutica**



Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto accluso.

Rimborsabile Classe A - RR

Prezzo al pubblico: 6 liofilizzati 10 mg € 37,24

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.



www.msd-italia.it www.contattamsd.it info@contattamsd.it www.univadis.it

10-12-MXT-2010-IT-4192-J Dep. AIFA 11.10.2010

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE



LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DELLE CEFALEE PRIMARIE

2011



COPYRIGHT 2011

Roberto Calzetti Editore

Via Del Sottopasso, 7
06089 Ferriera di Torgiano (PG)

Tel (+39) 075 5997310 / 5990017
Fax (+39) 075 5990491

e-mail: sport@calzetti-mariucci.it
www.calzetti-mariucci.it

Copertina

Progetto grafico e impaginazione
Dino Festa

Stampa
Tipografia Futura (San Giustino)

È severamente vietata la riproduzione totale o parziale di questo volume anche con supporti informatici senza l'autorizzazione degli Autori e dell'Editore.

AD HOC COMMITTEE

Si ringraziano:

Allena Marta

Amenta Vincenzo

Capo Giuseppe

Caproni Salvatore

Caputi Claudio Antonio

Cavestro Cinzia

Ciccone Biagio

Condello Cecilia

Conte Fernando

Corbelli Ilenia

Costa Alfredo

D'Agati Alfio

D'Antonio Giovanni

Dainese Filippo

Dalla Volta Giorgio

De Caro Emilio

De Cesaris Francesco

De Marinis Milena

Devetag Flavio

Di Meo Graziella

Di Palma Franco

Di Trapani Girolamo

Firetto Vincenzo

Ferrante Enrico

Giorgetti Andrea

Gori Sara

Grappiolo Enrico

Lanaia Filippo

La Pegna Giovanni Battista

Lisotto Carlo

Maggioni Ferdinando

Mainardi Federico

Miccoli Annamaria

Mongini Franco

Morandi Cesare

Moro Gianni

Mucchiut Marco

Palmieri Antonio

Panicucci Patrizia

Relja Giuliano

Rossi Paolo

Rota Eugenia

Salvadori Francesco

Savarese Mariantonietta

Sciruicchio Vittorio

Tassorelli Cristina

Testa Lucia

Trucco Marco

Membri Laici:

Piperni Angela

Radaelli Barbara

Tazzioli Gianfranco

Volume a cura di:

Franco Ganella

Maria Pia Prudenzeno

Paola Sarchielli

PRESIDENTI AD HOC COMMITTEE

Prof. Luigi Alberto Pini
Prof. Lorenzo Pinessi
Prof. Vincenzo Guidetti
Prof. Giorgio Zanchin

COORDINAMENTO DI SOTTOCOMITATI:

Dott.ssa Paola Sarchielli

RESPONSABILI SOTTOCOMITATI:

Diagnosi e terapia sintomatica dell'emicrania:

Prof. Giorgio Zanchin
Prof. Giorgio Sandrini
Dott.ssa Paola Sarchielli

Terapia di profilassi dell'emicrania:

Prof. Franco Granella
Prof. Luigi Alberto Pini

Diagnosi e terapia dell'attacco e di profilassi della cefalea di tipo tensivo:

Prof. Mario Guazzelli
Dott.ssa Maria Pia Prudenzeno

Terapia acuta e di profilassi della cefalea a grappolo:

Prof. Marcello Fanciullacci
Dott. Massimo Alessandri

Altre TACs:

Prof. Fabio Antonaci

Terapia delle altre cefalee primarie:

Prof. Giuseppe Nappi, Dott.ssa Cristina Tassorelli – versione in inglese pubblicata sul The Journal of Headache and Pain
Dott.ssa Paola Sarchielli, Dott.ssa Cristina Tassorelli – versione in italiano tratta dai testi in inglese e integrata con riferimenti 2010

Terapia delle cefalee croniche primarie e dell'abuso:

Dott.ssa Anna Ferrari
Dott.ssa Grazia Sances

Terapia non farmacologica delle cefalee primarie:

Dott.ssa Lidia Savi

INDICE

Prefazione	7
Metodologia	8
Terapia dell'emicrania: principi generali	11
Terapia della cefalea di tipo tensivo	28
Terapia della cefalea a grappolo	35
Altre cefalee unilaterali con segni autonomici (TACs)	48
Altre cefalee primarie	49
Gestione delle cefalee primarie in condizioni particolari	51
Bibliografia	54
Tabelle	72

PREFAZIONE

A distanza di 10 anni dalla precedente edizione i membri dell'Ad Hoc Committee della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) hanno sentito l'esigenza di aggiornare il documento delle Linee Guida diagnostico-terapeutiche delle cefalee primarie includendo nel documento attuale anche l'aggiornamento delle linee guida della cefalea di tipo tensivo il cui testo era stato redatto nel 1998, in lingua italiana, e da allora mai aggiornato. Sono stati inoltre inseriti gli orientamenti terapeutici per le nuove categorie diagnostiche delle TACs e delle altre cefalee primarie. Per queste ultime la valutazione dei lavori disponibili in letteratura non ha permesso di definire livelli di evidenza e di forza scientifica dell'evidenza adeguati e per molti farmaci la scelta è stata affidata al giudizio clinico. Rispetto alla precedente edizione sono state prese in considerazione anche condizioni particolari come gravidanza e allattamento, età anziana, gestione delle forme primarie in Pronto Soccorso. Come nella precedente edizione non è stata considerata l'età evolutiva che sarà oggetto di un documento a parte. In questa pubblicazione vengono illustrati in maniera sintetica solo gli aspetti terapeutici facendo riferimento alla II Edizione della Classificazione del 2004 per la diagnosi e alla sua Appendice per alcune entità nosografiche non ancora riconosciute come l'emicrania mestruale. Per l'aggiornamento sono stati analizzati tutti gli studi pubblicati dal 2001 al 2010 e per ogni principio attivo sono stati definiti i livelli di evidenza, la forza scientifica dell'evidenza, la valutazione clinica, gli eventi avversi e i livelli di raccomandazione secondo i criteri utilizzati nella precedente pubblicazione a cui si rimanda per una descrizione dettagliata (1). L'aggiornamento riguarda anche la terapia non farmacologica che negli ultimi dieci anni si è arricchita di nuove tecniche che offrono promettenti opzioni riservate a forme particolarmente refrattarie al trattamento farmacologico. Il Comitato di Esperti è stato costituito secondo un'ottica multidisciplinare e i principali fruitori della linee guida sono specialisti delle cefalee delle varie discipline. Come nel documento del 2001, sono stati invitati a far parte dell'Ad Hoc Committee alcuni pazienti che hanno fornito il loro parere sui percorsi terapeutici suggeriti contribuendo, in maniera incisiva, alla definizione dei livelli di raccomandazione. Le differenze con le altre linee guida riguardano diversi aspetti e alcune raccomandazioni rispecchiano le differenze di approccio e di gestione che caratterizzano i singoli Paesi. L'indicazione su cui tutti concordano è quella di evitare l'uso eccessivo di farmaci sintomatici, in particolare quelli di combinazione o contenenti oppioidi o barbiturici che possono contribuire alla cronicizzazione della cefalea.

METODOLOGIA

Criteri per la definizione dei Livelli di evidenza, Forza scientifica dell'evidenza, Valutazione clinica dell'efficacia dei trattamenti farmacologici e non farmacologici e Livelli di raccomandazione dei trattamenti farmacologici.

Livelli di evidenza

- Livello A)** Due o più studi clinici controllati secondo le norme di GCP (controllati, randomizzati, in doppio cieco vs placebo o vs principio attivo di cui sia stata provata l'efficacia).
- Livello B)** Uno studio clinico controllato secondo le norme di GCP o – Uno o più studi clinici ben controllati di tipo caso-controllo o – Studi di coorte.
- Livello C)** Parere favorevole dei due terzi del Comitato di esperti, controlli storici, studi non randomizzati, case reports.

Forza scientifica dell'evidenza

- +++ La differenza dei parametri di efficacia per il farmaco in studio rispetto al placebo o ad un principio attivo è statisticamente significativa con un notevole livello di significatività ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$). Gli eventi avversi sono rari o occasionali e non gravi.
- ++ La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo è statisticamente significativa con il minimo livello di significatività ($p < 0,05$) o viene raggiunto il livello minimo clinicamente significativo (differenza dei parametri utilizzati $< 15\%$)*.
- +
- La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo non è statisticamente significativa.
- 0 Il farmaco è inefficace o è caratterizzato da eventi avversi gravi.

** in questo gruppo vengono inclusi anche farmaci per i quali le differenze dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo sono superiori al minimo livello di significatività statistica, ma per i quali sono riscontrati eventi avversi frequenti, non gravi.*

Valutazione clinica dell'efficacia

Terapia sintomatica

- +++ La maggioranza dei pazienti (più del 60%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi più del 30% è libero dal dolore.
- ++ Una discreta percentuale di pazienti (dal 40 al 60%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi dal 20 al 30% è libero dal dolore.
- +
- Alcuni pazienti (dal 20 al 40%) ottengono un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi fino al 20% è libero dal dolore.
- 0 Meno del 20% dei pazienti trattati ottiene un beneficio clinico.
- ? Indica l'impossibilità del Comitato ad esprimere un giudizio clinico per non esperienza al riguardo.

Terapia di profilassi

+++	La maggioranza dei pazienti (più del 50%) presenta una riduzione di almeno il 50% della frequenza (e dell'intensità) delle crisi.
++	Una discreta percentuale dei pazienti (dal 30% al 50%) presenta una riduzione di almeno il 50% della frequenza (e dell'intensità) delle crisi.
+	Alcuni pazienti (dal 20% al 30%) presentano una riduzione di almeno il 50% della frequenza (e dell'intensità) delle crisi.
0	Meno del 20% dei pazienti ottiene un beneficio clinico.
?	Indica l'impossibilità del Comitato ad esprimere un giudizio clinico per non esperienza al riguardo.

LIVELLI DI RACCOMANDAZIONE

Livello I: Elevata efficacia supportata da una notevole significatività statistica (evidenza da almeno due studi controllati con placebo o vs principio attivo di cui è provata l'efficacia) e ottimo beneficio clinico secondo il parere degli esperti e con eventi avversi lievi o moderati.

Livello II: L'efficacia è supportata da valori di significatività statistica meno elevata rispetto al gruppo I e con un beneficio clinico meno significativo secondo il parere degli esperti e con eventi avversi di lieve o moderata intensità.

Livello III: L'efficacia è evidente dal punto di vista statistico ma non clinico o vi è una modesta efficacia clinica ma che non è significativa dal punto di vista statistico (risultati conflittuali o evidenze non conclusive). Non esistono trial randomizzati o controllati a supporto dell'efficacia, ma vi è il consenso dei Membri dell'Ad Hoc Committee.

Si distinguono due sottotipi:

- a) presenza di eventi avversi non gravi.
- b) dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.

Livello IV: Provata l'efficacia ma con frequenti e gravi eventi avversi oppure efficacia non provata dal punto di vista clinico o statistico (non differenza rispetto al placebo) oppure non è noto il beneficio clinico o la significatività statistica dell'efficacia (non disponibilità di dati o insufficienti evidenze a riguardo).

Nota: I farmaci con livello di raccomandazione I e II sono riportati in tabelle specifiche per l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo. Per le stesse forme i farmaci con livello di raccomandazione III e IV sono elencati al termine del paragrafo relativo alla classe di appartenenza. Riguardo alla cefalea a grappolo le tabelle non riportano i farmaci con livello di raccomandazione IV.

TERAPIA DELL'EMICRANIA: PRINCIPI GENERALI

Il trattamento farmacologico dell'emicrania prevede una terapia dell'attacco o terapia sintomatica e una terapia di profilassi.

La sola terapia sintomatica è indicata: se una cefalea disabilitante è presente meno di 4 giorni/mese (2).

La terapia di profilassi è indicata: accanto alla terapia sintomatica, se sono presenti almeno 4 giorni/mese di cefalea disabilitante e in caso di attacchi che si verificano meno di 4 giorni al mese ma che non rispondono alla terapia sintomatica.

RACCOMANDAZIONI GENERALI NEL TRATTAMENTO DELL'ATTACCO EMICRANICO

La strategia terapeutica che trova più largo consenso è l'**approccio stratificato** che si fonda sulla somministrazione di analgesici o FANS nelle crisi medio-lievi e di triptani in quelle medio-forti e che presuppone l'educazione del paziente ad adottare la terapia più adeguata (3-5).

Il farmaco più appropriato deve essere assunto al minor dosaggio utile a raggiungere la completa risoluzione delle crisi e il più precocemente possibile per garantirne il massimo dell'efficacia. È consigliabile assumere formulazioni contenenti un solo principio attivo.

È raccomandabile prescrivere al paziente alternative terapeutiche per crisi di differente intensità.

È importante che i pazienti imparino a distinguere attacchi di diverso tipo (emicrania e cefalea di tipo tensivo) che spesso sono presenti nello stesso paziente, al fine di scegliere il farmaco sintomatico più adeguato.

È opportuno prescrivere al paziente un farmaco di soccorso da utilizzare nel caso in cui il farmaco indicato come prima scelta non sia efficace.

Deve essere evitata l'assunzione contemporanea di un triptano e di un derivato dell'ergot.

L'efficacia della terapia prescritta deve essere monitorata nel tempo con l'uso del diario per valutare l'efficacia sul dolore e sui sintomi di accompagnamento, la presenza di recidive, il consumo del farmaco/dei farmaci prescritti, l'uso di farmaci di salvataggio e i possibili eventi avversi.

FARMACI SINTOMATICI

Sono disponibili numerosi farmaci specifici (triptani e derivati dell'ergot) e non specifici (analgesici e FANS, antiemetici) (6, 7).

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

Indicazioni Sono farmaci di prima scelta per il trattamento di crisi emicraniche di intensità grave (grado 3) o moderata (grado 2) (8-10) (Livello di raccomandazione I per tutti i triptani).

Dati di efficacia Tutti i triptani si sono dimostrati efficaci non solo sul dolore ma anche sui sintomi di accompagnamento (foto- e fonofobia, nausea e vomito) e sulla disabilità correlata all'attacco (11-37).

L'efficacia è stata confermata nel trattamento di più attacchi (costanza dell'effetto) e a lungo termine (assenza di tachifilassi) nonché nel trattamento degli attacchi correlati al ciclo mestruale (38-63).

Gli studi di confronto tra le formulazioni orali dei vari triptani non consentono di stabilire con certezza la superiorità di un triptano rispetto all'altro nella pratica clinica (64-95). Al di fuori delle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche, i dati di preferenza suggeriscono che non esiste un triptano ideale, ma che la terapia deve essere adattata ad ogni singolo attacco e ad ogni singolo paziente (63-106). La percentuale di recidiva della cefalea varia dal 25% al 40% (107-118). Quando un triptano viene assunto precocemente sembra possedere una maggiore efficacia (119-134).

Il sumatriptan offre la più ampia gamma di formulazioni (sottocutanea, compresse, spray nasale, supposte). Le percentuali di risposta più elevate sono state ottenute con la formulazione sottocutanea (18, 53, 135, 136). Rizatriptan e zolmitriptan sono disponibili in formulazioni a rapida dissoluzione orale che hanno un'efficacia analoga a quella delle formulazioni in compresse della stessa dose; i dati di farmacocinetica non evidenziano livelli ematici più elevati in tempi più brevi. Tali formulazioni possono tuttavia rivelarsi utili per la facilità di assunzione, che non necessita di acqua (41, 137-139).

Osservazioni Circa il 25%-35% dei pazienti emicranici non risponde in maniera soddisfacente ad un triptano (140-142). In questi casi si può considerare l'utilizzo di un altro farmaco della classe, che può rivelarsi efficace.

Nel caso di una risposta insoddisfacente ad un triptano o di una recidiva del dolore, può essere usato un FANS (143).

L'assunzione contemporanea di un triptano e di un analgesico (rizatriptan e paracetamolo) o di un FANS (sumatriptan e naprossene; rizatriptan e acido tolfenamico) ha maggiore efficacia rispetto al solo triptano e permette un ritorno più rapido al normale funzionamento del paziente (144-156).

Il sumatriptan per via s.c. si è dimostrato superiore all'ASA in termini di efficacia. In diversi studi tuttavia le formulazioni orali di triptani non si sono dimostrate superiori in termini di efficacia a FANS, analgesici semplici o di combinazione (157-167).

Le formulazioni orali dei triptani sono superiori all'ergotamina per via orale che ha una bassa biodisponibilità (<1%). Per via rettale o iniettiva l'ergotamina e la diidroergotamina hanno una efficacia analoga a quella dei triptani, ma presentano maggiori eventi avversi (93, 168-171).

L'uso eccessivo di triptani comporta un potenziale rischio di cronicizzazione dell'emicrania. Si consiglia pertanto di non assumere triptani per più di 10 giorni al mese (172-175).

Controindicazioni Cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico, patologia cerebrovascolare, patologie vascolari periferiche, ipertensione non controllata, emicrania di tipo basilare o emiplegica (176-180).

Avvertenze Gravidanza e allattamento. Dai dati ottenuti dai registri è emerso un maggior numero di figli nati pretermine e/o sottopeso in seguito all'assunzione di sumatriptan in gravidanza. Non vi è aumentato rischio di malformazioni in caso di assunzioni ripetute nel primo trimestre ma l'assunzione al 2° e al 3° trimestre è associata a atonia uterina e perdita ematica durante il parto >500 ml. Le informazioni relative alla sicurezza d'uso dei triptani durante l'allattamento al seno sono limitate ma rassicuranti, poiché le quantità minime escrete nel latte sono insufficienti a dare eventi avversi al bambino (181-187).

La normativa ministeriale vieta l'uso dei triptani al di sopra dei 65 anni. Essi possono essere usati solo con un piano terapeutico approvato dal Comitato Etico e con Consenso Informato (188-189).

L'uso dei triptani è vietato al di sotto dei 18 anni ad eccezione del sumatriptan spray nasale 10 mg per il quale la normativa ministeriale consente l'utilizzo al di sopra dei 12 anni (190-196).

Per l'eletriptan nel caso di insufficienza renale deve essere utilizzato il dosaggio di 20 mg (197).

Eventi avversi Sono riportati con percentuali variabili nei trial clinici e negli studi post-marketing; le percentuali più elevate sono state rilevate per il sumatriptan nella formulazione sottocute (15, 19, 22, 26, 28, 37, 82, 198-202).

I più frequenti eventi avversi sono di lieve entità, scarsa rilevanza clinica e breve durata (in genere 10-15 min). Sono reazioni locali in relazione alla via di somministrazione (via sottocutanea, rettale, spray nasale) sensazione di pressione o costrizione cervicale, toracica e alla gola (sindrome da triptani; 4-5% dei pazienti trattati con sumatriptan per via sottocutanea e 2-4% dei pazienti trattati con le altre formulazioni che può mimare una crisi anginoso e allarmare il paziente se non adeguatamente informato), vampate di calore al volto e in regione toracica: astenia, mialgie, sonnolenza, sensazione di caldo o di freddo alla testa e agli arti, parestesie, vertigini, instabilità posturale (203-206).

Eventi avversi gravi, rari e senza sicuro rapporto di causalità con la somministrazione di un triptano sono: casi di angina instabile, infarto del miocardio, arresto cardiaco e ictus ischemico. Altri rari eventi avversi sono acatisia, crisi distoniche, euforia. Raramente sono state invece segnalate modificazioni ECG (179, 207-224).

Interazioni farmacologiche

Derivati dell'ergot: si consiglia di attendere almeno 24 ore dall'assunzione di ergotaminici prima di assumere un triptano. Nel caso si sia assunto un triptano è necessario invece attendere almeno 6 ore per assumere un farmaco ergotaminico (225).

Antidepressivi della classe degli SSRI: è stata osservata la possibile comparsa di una sindrome serotoninergica caratterizzata da incoordinazione motoria, astenia marcata e ipereflessia (226, 227).

Inibitori delle MAO-A: dovrebbero essere sospesi almeno due settimane prima dell'inizio dell'assunzione di un triptano (225, 228).

Propranololo: aumenta la concentrazione plasmatica di rizatriptan. In caso di utilizzo di propranololo, si consiglia la somministrazione di 5 mg di rizatriptan come dose di attacco e 10 mg come dose massima nelle 24 ore. Rizatriptan deve essere assunto almeno due ore dopo l'assunzione del propranololo (229).

Farmaci che utilizzano la via metabolica del CYP 450: per eletriptan, rizatriptan e, zolmitriptan è stata suggerita la teorica interazione con tali farmaci (anticoncezionali orali, antimicotici). È da chiarire la rilevanza clinica di queste osservazioni (230).

ANALGESICI E ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Indicazioni Sono indicati per il trattamento di attacchi di intensità lieve o moderata (grado 1 e 2) e in caso di controindicazioni o inefficacia dei triptani. Per alcuni farmaci di questa classe è possibile l'automedicazione e l'utilizzo nelle formulazioni da banco e senza obbligo di prescrizione (93, 231, 232).

Dati di efficacia Le evidenze di efficacia più consistenti sono attualmente disponibili per acido acetilsalicilico (ASA), salicilato di lisina, naprossene sodico, ibuprofene, diclofenac sodico e potassico, metamizolo e ketorolac mentre più limitate o meno forti sono le evidenze relative agli altri FANS (233-247).

Pochi studi hanno indagato l'efficacia degli analgesici e dei FANS sui sintomi associati e sulla disabilità funzionale. Vi sono evidenze solo per ASA, salicilati, ibuprofene e diclofenac (165, 167, 248, 249).

L'associazione dei vari FANS con metoclopramide (aspirina, salicilati, acido tolfenamico, ecc.) o domperidone (paracetamolo) non ne migliora in maniera significativa l'effetto antiemcranico (233, 250-255).

Studi di comparazione tra FANS non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe (256-258).

Per la maggior parte dei FANS gli studi che ne supportano l'efficacia non hanno indagato né la costanza di effetto nel tempo né la percentuale di recidive.

Non è stata testata l'efficacia dell'ASA e di altri FANS sull'aura emicranica.

Osservazioni L'acido acetilsalicilico è consigliato nei pazienti con comorbidità cardio- e cerebrovascolare (259). Il paracetamolo è farmaco di prima scelta in gravidanza (260).

L'assunzione quotidiana o quasi quotidiana di analgesici semplici o di combinazione e FANS può portare alla cronicizzazione dell'emicrania. Si parla di uso eccessivo di analgesici semplici nel caso di assunzione per 15 giorni al mese o più per oltre 3 mesi (Classificazione ICHD II) (173, 261).

Per il ketorolac e.v. vi sono esperienze in Pronto Soccorso che ne riportano l'efficacia nel trattamento di attacchi emicranici anche se i dati sono meno favorevoli di quelli della proclorperazina. Tale farmaco si è dimostrato invece più efficace del sumatriptan nella formulazione spray nasale (244, 262, 263).

Il metamizolo, sia per via orale che e.v., si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco anche se deve essere tenuto in considerazione il rischio di agranulocitosi e ipotensione (247, 264).

Controindicazioni Ipersensibilità nota ai FANS, diatesi emorragica e patologie dell'emocoagulazione, ulcera gastrica o duodenale (265, 266); insufficienza epatica o renale (267, 268), scompenso cardiaco (ibuprofene, naprossene, acido tolfenamico, piroxicam, diclofenac e ketorolac) (269-272), gravidanza (specie 1° trimestre) (273), deficit della G6-P deidrogenasi e grave anemia emolitica (paracetamolo) (274).

Avvertenze Pochi FANS possono essere utilizzati al di sotto dei 14 anni (ibuprofene, ketoprofene, morniflumato). I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti anziani (188, 192).

Eventi avversi Le percentuali di eventi avversi rilevate nei trial clinici sull'utilizzo dei FANS nell'attacco di emicrania sono di gran lunga inferiori a quelle riportate negli studi di somministrazione cronica.

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 frequente di analgesici e FANS.

Eventi avversi più frequenti sono: gastralgia, nausea, vomito, gastrite erosiva, raramente ulcera gastrica e duodenale (275), rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico (rare) (276, 277), sonnolenza o astenia (rare) (206), alterazioni della crisi ematica (rare) (206).

Interazioni farmacologiche

Derivati cumarolici o eparina (ad eccezione di quella a basso peso molecolare) e steroidi: maggiore rischio di sanguinamento legato alla somministrazione contemporanea di analgesici e FANS (278, 279).

Alcool: deve essere evitato l'uso contemporaneo di un analgesico o di un FANS.

Digossina, barbiturici e litio: incremento della concentrazione plasmatica (280, 281).

Antagonisti dell'aldosterone e diuretici risparmiatori di potassio e antiipertensivi: ne riducono l'efficacia (279, 282).

Avvertenze Altre possibili interazioni farmacologiche sono tipiche dei singoli analgesici e FANS. Si rimanda, a riguardo, alle informazioni riportate nelle confezioni relative alle singole formulazioni.

FANS con livello di raccomandazione III o IV

Indometacina per os (25-50 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Indometacina per via rettale (50-100 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Nimesulide per os (100 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione IV.*

Paracetamolo per os (650-1000 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Piroxicam a rapida dissoluzione per os (40 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

DERIVATI DELL'ERGOT

Indicazioni Sono indicati per il trattamento di attacchi invalidanti che non rispondono ad altri farmaci sintomatici e a bassa frequenza (1-2 mese) per il potenziale rischio di abuso (283-285).

Dati di efficacia L'ergotamina tartrato con o senza caffeina e la diidroergotamina si sono rivelate efficaci verso placebo o vs principio attivo, nel ridurre il dolore emicranico (286-289). Non si sono invece rivelate efficaci su nausea e vomito, anzi, a causa delle interazioni con i recettori dopaminergici, esse possono indurre o accentuare la nausea e il vomito dell'attacco emicranico (290, 291).

Il loro uso è controverso in corso di aura emicranica, ma mancano studi a riguardo.

La loro somministrazione è associata ad una bassa incidenza di recidive (<30%) (290, 291).

Osservazioni La caffeina aumenta di circa il doppio la velocità di assorbimento e incrementa il picco ematico dell'ergotamina. Ciò rende conto dello sviluppo di formulazioni di associazione (170, 292, 293).

Poiché i derivati dell'ergot possono aumentare la nausea e il vomito è indicata l'assunzione con un antiemetico (294).

Pazienti che fanno un uso eccessivo di ergotaminici possono sviluppare cefalee da **rebound**. L'uso eccessivo di ergotaminici induce un aumento di frequenza degli attacchi fino alla cefalea cronica; pertanto è raccomandabile utilizzarli solo in caso di attacchi sporadici, non più di 10 giorni al mese (295, 296).

Controindicazioni Gravidanza, ipertensione specie se non controllata; shunt veno-atriali; stenosi mitralica; cardiopatia ischemica; patologia cerebro-vascolare; insufficienza epatica o renale (297-299).

Eventi avversi I più frequenti sono nausea e vomito. Sono stati registrati anche dolori addominali, diarrea, crampi muscolari e raramente parestesie distali (300). La somministrazione cronica di ergotaminici può indurre ergotismo. In tal caso possono manifestarsi acrocianosi, necrosi ulcerose distali, neuropatie ischemiche, fibrosi pericardica, pleurica o retroperitoneale (301-304). È stato dimostrato un effetto teratogenico dell'ergotamina (305).

Interazioni farmacologiche

Triptani: la somministrazione di derivati dell'ergot non deve essere effettuata nelle 6 ore successive all'impiego di un triptano (306).

Beta-Bloccanti: un aumento del rischio di vasocostrizione periferica si può osservare in pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti. La maggior parte dei pazienti è in grado di tollerare bene tale associazione, ma è necessaria cautela in pazienti particolarmente sensibili.

Ergotaminici con livello di raccomandazione III o IV

Ergotamina+caffeina per os, via rettale (2+200 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

ANALGESICI DI COMBINAZIONE

Indicazioni Hanno le stesse indicazioni degli analgesici semplici e dei FANS.

Dati di efficacia Esistono pochi studi ben condotti a riguardo, e la maggior parte di essi è datata.

Recenti studi hanno dimostrato un'efficacia significativa della associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina in pazienti emicranici con crisi d'intensità moderata e disabilità non grave, non accompagnate da vomito e nel trattamento di attacchi emicranici associati al ciclo mestruale (307-313).

I prodotti disponibili in Italia sono associazioni tra acido acetilsalicilico, paracetamolo, indometacina con o senza caffeina o associazioni di acido acetilsalicilico, paracetamolo e propifenazone e associazioni tra paracetamolo e codeina. I dosaggi testati per i singoli principi attivi sono lievemente diversi rispetto a quelli dei prodotti di combinazione disponibili in Italia.

Non è stata valutata l'efficacia sugli attacchi emicranici dell'associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo, propifenazone, sebbene tali farmaci, almeno in Italia, abbiano l'indicazione generica per cefalea.

In Italia è disponibile una associazione tra butalbital, propifenazone e caffeina in confetti (50+125+25 mg) e supposte (150+375+75 mg) di cui non è stata valutata l'efficacia in studi controllati.

Dati recenti suggeriscono risposte di efficacia per la combinazione indometacina/caffeina/proclorperazina simili a quelle ottenute con i triptani ma occorrono ulteriori ricerche in merito (163, 166, 314).

Osservazioni I farmaci di combinazione con analgesici, barbiturici e caffeina devono essere usati con cautela per il possibile rischio di abuso e quindi di induzione della cronicizzazione della cefalea (315-318). **L'assunzione deve essere limitata a meno di 10 al mese (Classificazione ICHD-II).** Alcuni pazienti che ricorrono frequentemente all'uso di analgesici oppioidi, consultando diversi medici per averne la prescrizione, presentano particolari aspetti psicopatologici che possono contribuire a mantenere o peggiorare l'abuso, pertanto dovrebbero essere indirizzati e seguiti da Centri Specializzati (319-321).

Controindicazioni e eventi avversi Gli analgesici di combinazione presentano le stesse controindicazioni e gli effetti collaterali dei singoli componenti. Per le precauzioni d'uso si vedano i singoli principi attivi (322).

Analgesici di combinazione con livello di raccomandazione III o IV

Butalbital+propifenazone+caffeina per os (50-150+125 mg; 175+25-75 mg) Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica non applicabile; Eventi avversi: si vedano i singoli principi attivi; Livello di raccomandazione IV.

FARMACI ANTIEMETICI

Indicazioni Sono indicati come adiuvanti quando siano prevalenti la nausea e il vomito (93, 294, 323).

Dati di efficacia I pochi studi disponibili riguardano, nella maggior parte dei casi, associazioni con acido acetilsalicilico, salicilati e altri FANS (naprossene, paracetamolo, acido tolfenamico) e diidroergotamina (233, 254, 255, 324, 325) proposte per migliorare l'assorbimento dei farmaci sintomatici e come adiuvanti per ridurre la nausea e il vomito (326, 327). L'uso di un antiemetico può inoltre migliorare l'efficacia dei triptani (328).

Dati non recenti, condotti su un numero limitato di pazienti, suggeriscono l'efficacia del domperidone, per via orale, nel prevenire e ridurre l'intensità degli attacchi (329-331).

La metoclopramide e la proclorperazina per via rettale hanno dimostrato anche un blando effetto antiemicranico, oltre al chiaro effetto antiemetico (332, 333).

Un modesto effetto antiemicranico è stato evidenziato per la metoclopramide per via i.m. o e.v. (332, 334).

La proclorperazina e clorpromazina i.m. e e.v. in studi condotti in Pronto Soccorso hanno mostrato una modesta efficacia antiemicranica. La proclorperazina agirebbe anche nella formulazione orale (333-336).

Le formulazioni i.m. e soprattutto e.v. possono essere utilizzate per il trattamento di attacchi di intensità grave, in cui la nausea e il vomito siano prevalenti e quando siano controindicati altri farmaci sintomatici o sia necessaria una sedazione (337-342). Possono essere inoltre considerate in monoterapia per il trattamento del dolore cefalico soprattutto in determinati setting clinici (Pronto Soccorso).

Controindicazioni La metoclopramide è controindicata nei pazienti affetti da feocromocitoma, epilessia e nei pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente in grado di determinare segni extrapiramidali (antimonoaminoossidasi, neurolettici come fenotiazine, butirrofenoni) (343, 344).

Gli antiemetici sono sconsigliati in pazienti con prolattinoma (345, 346).

L'uso della metoclopramide, clorpromazina e proclorperazina deve essere limitato solo ai casi di estrema necessità in gravidanza e durante l'allattamento (347).

Eventi avversi Metoclopramide: raramente distonia, discinesia tardiva e acatisia (348, 349).

Clorpromazina e proclorperazina: sonnolenza e sedazione. Raramente crisi distoniche acute e acatisia, ipotensione posturale, in particolare se utilizzata contemporaneamente a terapia antiipertensiva (350).

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 (350).

La metoclopramide, la proclorperazina e la clorpromazina non devono essere assunte contemporaneamente a narcotici, sedativi, ipnotici e tranquillanti per l'effetto sinergico sul sistema nervoso centrale.

La proclorperazina e la clorpromazina possono abbassare la soglia convulsivante; vanno pertanto usate con cautela nei pazienti con epilessia (351).

Interazioni farmacologiche Per la metoclopramide e il domperidone è da segnalare l'interazione con anticolinergici, antiacidi e antisecretori che ne antagonizzano gli effetti sulla motilità gastrica (352).

Antiemetici con livello di raccomandazione III o IV

Metoclopramide per os (10 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica +; Eventi avversi infrequenti; Livello di raccomandazione IV.*

Metoclopramide per via rettale o im (10 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica 0/+; Eventi avversi infrequenti; Livello di raccomandazione III B.*

Proclorperazina per via rettale (20 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi infrequenti; Livello di raccomandazione IV.*

Clorpromazina i.m. (0,1 mg/kg fino a 3 dosi ogni 30') *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali da medi a moderati; Livello di raccomandazione IV.*

Clorpromazina e.v. (12,5-37,5 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali da medi a moderati; Livello di raccomandazione III.*

Domperidone per os (10 mg) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari (sedazione); Livello di raccomandazione IV.*

ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

ANALGESICI OPIOIDI SEMPLICI E IN COMBINAZIONE

Studi controllati hanno dimostrato che il paracetamolo in associazione con codeina, o doxilamina o buclizina ha efficacia non superiore al paracetamolo da solo nel dolore cefalico. In uno studio più recente il paracetamolo associato alla codeina non si è dimostrato più efficace dell'aspirina (353). L'associazione di aspirina con destropropoxifene e fenazone non ha efficacia superiore rispetto all'ergotamina (354). 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 (355-358). Non sono disponibili studi di confronto tra butorfanolo spray nasale e altri farmaci sintomatici non oppioidi per l'emicrania. Studi che hanno confrontato la mepiramina con il ketorolac per via intramuscolare, la diidroergotamina, la clorpromazina o la metrotrimetazina non hanno portato a risultati conclusivi sulla sua maggiore efficacia sul dolore cefalico (359). Più recentemente il tramadolo per via endovenosa da solo o in combinazione con il paracetamolo si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco emicranico (360, 363).

Avvertenze

L'Ad Hoc Committee ha unanimemente stabilito, sulla base dell'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 non rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento di crisi emicraniche (319, 364, 365).

Analgesici oppioidi per os con livello di raccomandazione III o IV

Meperidina (50-100 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Tramadol (100 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Tramadol + paracetamol (37,5+325 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

ALTRI FARMACI

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 (6, 319, 366, 367). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica 0/+; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione IV.*

Lidocaina Evidenze limitate supportano l'efficacia della lidocaina per via endovenosa nel trattamento dell'attacco emicranico e nelle forme croniche e refrattarie ad altri trattamenti con e senza abuso di farmaci sintomatici (368). I risultati degli studi randomizzati in doppio cieco indicano una modesta ma significativa efficacia, sebbene con recidive frequenti e precoci (369-374). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, potenzialmente gravi; Livello di raccomandazione IV.*

Corticosteroidi I dati disponibili sono contrastanti e non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia dei cortisonici nel trattamento della crisi emicranica soprattutto nelle forme resistenti al trattamento e nell'intento di ridurre le recidive (375-382). Sono indicati per il trattamento dello stato di male emicranico (375, 383, 384). Il consenso degli esperti raccomanda 10 mg di desametasone e.v. o 50-100 mg di prednisone per os nel trattamento dello stato emicranico sebbene non emergano dati concordi dai trial controllati con placebo. Dati limitati sono disponibili per il metilprednisolone (385, 386). In uno studio è stata dimostrata la superiorità dell'associazione tra desametasone e un triptano verso il solo triptano nel trattamento dell'attacco di emicrania mestruale (56). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Acido valproico Per via e.v. al dosaggio di 300-800 mg si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco emicranico ma i riscontri promettenti a riguardo devono essere confermati da studi in doppio cieco vs placebo coinvolgenti campioni più numerosi di pazienti (325, 387-394). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Al momento nessuno di questi farmaci è disponibile e non è ancora prevedibile l'immissione in commercio per l'utilizzo in ambito clinico.

GEPANTI

Partendo dai dati preclinici e clinici che suggeriscono un ruolo per il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP, da calcitonin gene-related peptide) nel determinismo degli attacchi emicranici, nel corso degli ultimi anni sono stati sviluppati antagonisti selettivi di tale sostanza: il telcagepant, MK-0974, efficace dopo somministrazione orale a dosaggi variabili da 50 a 300 mg (395-397), e l'MK-3207, che in uno studio condotto su oltre 500 soggetti ha evidenziato un'efficacia superiore al placebo, associata ad una buona tollerabilità (398). Anche il BI 44370, alla dose di 400 mg, ha mostrato efficacia superiore al placebo nel trattamento acuto dell'emicrania in uno studio di fase II ed è attualmente in corso di valutazione in studi clinici controllati di fase III (399). Sono attualmente in fase di sviluppo altre varianti molecolari di antagonisti del CGRP, per cui appare prevedibile una notevole espansione in questo specifico settore terapeutico (400). Al momento nessuno di questi farmaci è disponibile e non è ancora prevedibile l'immissione in commercio per l'utilizzo in ambito clinico.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELL'ATTACCO EMICRANICO

MANOVRE NORMALMENTE UTILIZZATE DAI PAZIENTI

Includono: applicazioni locali calde o fredde, compressione, massaggio della zona interessata, ecc.

In un gruppo di 200 soggetti emicranici, l'8% di quelli con emicrania senza aura e il 4% di quelli con emicrania con aura hanno riferito beneficio con queste tecniche, nel 79% di entrambe le forme si è osservato un miglioramento temporaneo (401) e nei casi restanti esse sono risultate inefficaci. *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica 0; Eventi avversi -.*

AGOPUNTURA

In uno studio è stata confrontata con il sumatriptan dimostrando un'efficacia praticamente sovrapponibile (402). Un'importante limitazione applicativa è data dalla difficoltà di impiegare questa tecnica in coincidenza con il momento della comparsa della crisi. *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari.*

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)

Applicata come impulso singolo (sTMS) o come treno di impulsi ripetitivi (rTMS); è risultata sicura, ma da evitare in persone portatrici di elementi ferromagnetici intracranici. Nell'emicrania con aura è stata osservata una riduzione o interruzione del dolore nel 69% dei casi a due ore dalla sTMS vs 48% nella pratica sham, con 32% dei pazienti ancora liberi da dolore a 24h e riduzione dell'uso di analgesici del 25%. In uno studio condotto su un ampio campione di soggetti emicranici (201 pazienti, randomizzati, in doppio cieco), è stata osservata la scomparsa del dolore nel 39% dei pazienti trattati vs il 22% dei sottoposti a pratica sham. I sintomi associati all'emicrania (foto/fonofobia, nausea) regredivano più facilmente con il placebo (403-406). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.*

Altre terapie non farmacologiche

Alcuni studi mostrano l'efficacia del **blocco anestetico del nervo grande occipitale (in certi casi associato al blocco del nervo sovraorbitario)** (407). Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari. Uno studio multicentrico, randomizzato dimostra l'efficacia di un particolare dispositivo, che esercita una **compressione meccanica della regione soprastante l'arteria temporale**, nell'emicrania con aura. Il 12% dei soggetti trattati vs l'1.6% del gruppo di controllo risultano liberi dal dolore dopo due ore dall'applicazione, 9.6% contro 0% dopo 24 ore (408). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica 0; Eventi avversi -.*

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA SINTOMATICA DELL'EMICRANIA

	Farmaco	Dosaggio	Livello di raccomandazione	Osservazioni
AGONISTI 5HT _{1B/1D}	Sumatriptan		I	
	Fiale sottocute	6 mg		Maggiore rapidità di azione.
	Compresse	50-100 mg		
	Supposte	25 mg		Utili nel caso non si possa ricorrere alla via orale.
	Spray nasale monodose	20 mg		Utile quando non si voglia/possa ricorrere alla via orale.
	Zolmitriptan		I	Rapidità di azione.
	Compresse	2,5 mg		
	Compresse orodispersibili	2,5 mg		
	Rizatriptan		I	Rapidità di azione. La dose ottimale è 10 mg. Nei pazienti in terapia con propranololo (che aumenta la concentrazione plasmatica di rizatriptan), il dosaggio raccomandato è 5 mg.
	Compresse	5-10 mg		
	Compresse orodispersibili	5-10 mg		
	Eletriptan		I	
	Compresse	20, 40 mg		La dose ottimale è 40 mg (miglior rapporto efficacia/tollerabilità). Il dosaggio di 20 mg è raccomandato in caso di insufficienza renale o epatica.
	Almotriptan		I	
	Compresse	12,5 mg		Buona tollerabilità.
	Frovatriptan		I	
	Compresse	12,5 mg		Lunga emivita, buona tollerabilità.
ALCALOIDI D'ERGOTE E ERGODERIVATI	Ergotamina per os, via rettale, s.c.	1-2 mg	II	Indicata per il trattamento di attacchi moderati/gravi a bassa frequenza. Rischio di abuso e cronicizzazione. Nel caso di abuso si può manifestare ergotismo.
ANALGESICI E FANS	Acido acetilsalicilico (ASA) per os	500-1000 mg	I	Buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
	Acetilsalicilato di lisina per os	500-1000 mg	I	Buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
	Acetilsalicilato di lisina e.v.	1000 mg	I	Da utilizzare in ambiente medico. Rischio di sanguinamento.
	Diclofenac-K + per os	100 mg	II	
	Diclofenac-Na + i.m.	75 mg	II	
	Flurbiprofene per os	100-300 mg	II	
	Ibuprofene per os	400-1200 mg	I	
	Ibuprofene per os	200 mg	II	
	Ketoprofene i.m.	100 mg	II	
	Ketorolac i.m. o e.v.	30-60 mg	II	Gli studi a riguardo sono stati effettuati in determinati setting clinici (Pronto Soccorso).
	Metamizolo (dipirone) e.v. o per os	1000 mg	II	Efficace anche sui sintomi di accompagnamento. Possibile rischio di agranulocitosi >0,1% e di ipotensione nella formulazione e.v.
	Naprossene per os	500-1500 mg	I	
	Naprossene-Na + per os	550-1500 mg	I	
	Acido mefenamico per os	500 mg	II	Efficacia nel trattamento dell'emicrania mestruale.
ANALGESICI DA COMBINAZIONE	Paracetamolo + acido acetilsalicilico+ caffeina per os	500 mg + 500 mg + 130 mg	II	È indicata per attacchi lievi e moderati. Efficace anche nell'emicrania mestruale. Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione.
	Indometacina + proclorperazina + caffeina per os	25 mg + 2 mg + 75 mg	I	Rischio di abuso e cronicizzazione della cefalea nel caso di emicrania ad alta frequenza di attacchi.
	Indometacina + proclorperazina + caffeina, via rettale	25-50 mg + 4-8 mg + 75-150 mg	II	Vedi sopra.
	Paracetamolo + codeina, per os	400-650 mg + 6-25 mg	II	Vedi sopra.
ANTI EMETICI	Metoclopramide e.v.	0,1 mg/kg da 1 a 3 dosi	II	Da utilizzare in Pronto Soccorso o in regime di ospedalizzazione.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PREVENZIONE DELL'EMICRANIA

REGOLE GENERALI

Prima di intraprendere un trattamento di profilassi è buona norma cercare di identificare tutti i fattori scatenanti e aggravanti attraverso l'uso del diario e provvedere, quando è possibile, alla loro eliminazione, che può di per sé contribuire a ridurre la frequenza e/o l'intensità degli attacchi (409).

Gli obiettivi principali di una terapia profilattica sono: ridurre la frequenza degli attacchi e la disabilità del paziente emicranico, migliorare la sua qualità di vita e riportarlo ad una efficienza fisica accettabile. Un trattamento si considera efficace quando riduce di almeno il 50% la frequenza degli attacchi (34, 410).

I benefici clinici possono comparire a distanza di 1-3 mesi dall'inizio della terapia (411). Si verifica inoltre una maggiore risposta alla terapia sintomatica.

In caso di resistenza ad un trattamento di profilassi, può essere intrapreso un nuovo trattamento farmacologico (409, 411).

La scelta del farmaco di profilassi va effettuata considerando le eventuali comorbilità (412, 413).

SCELTA DEL FARMACO NELLA PROFILASSI DELL'EMICRANIA

Deve essere effettuata utilizzando la quantità minima di farmaco efficace con la minima incidenza di reazioni avverse (414).

Per minimizzare il rischio di eventi avversi e migliorare la compliance del paziente il **trattamento di profilassi deve essere iniziato a basse dosi** con un singolo farmaco. Si aumentano lentamente le dosi fino ad ottenere gli effetti terapeutici in assenza o con il minimo di effetti collaterali, mantenendo il trattamento per almeno 6 mesi. Non vi sono raccomandazioni unanimi sulla durata del trattamento di profilassi.

Particolare attenzione andrebbe rivolta all'interazione tra farmaci. Alcuni trattamenti di profilassi possono avere effetti teratogeni. Le donne in età fertile che intendono effettuare una terapia di profilassi dell'emicrania dovrebbero sempre utilizzare idonei mezzi contraccettivi.

L'aderenza del paziente al trattamento è fondamentale per la buona riuscita della terapia. Per migliorarla è necessario coinvolgere i pazienti nella scelta del trattamento più adeguato, tenendo conto che essa è inversamente proporzionale alla durata della terapia e al numero di dosi quotidiane.

I pazienti devono essere informati sulle modalità di assunzione dei farmaci e sui possibili eventi avversi. Devono inoltre essere edotti circa i possibili benefici della terapia per evitare aspettative irrealistiche.

Per valutare l'efficacia del trattamento di profilassi i pazienti dovrebbero compilare la carta-diario, che consente di registrare la frequenza, la gravità e la durata della cefalea, il grado di compromissione funzionale, i farmaci assunti e gli effetti collaterali.

CLASSI FARMACOLOGICHE

Sono utilizzati farmaci appartenenti alle seguenti classi farmacologiche: beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antagonisti della serotonina, antidepressivi, antiepilettici, altri farmaci. Non si conoscono esattamente i meccanismi di azione di questi farmaci nella prevenzione dell'emicrania. È prospettata un'azione sui meccanismi vascolari, su quelli neuronali e sulle alterazioni neurotrasmettitoriali che sottenderebbero la patogenesi dell'emicrania (415, 416).

BETA-BLOCCANTI

Indicazioni Sono farmaci da preferire in caso di ipertensione o tachicardia (417, 418).

Dati di efficacia Vi sono evidenze maggiori relativamente al **propranololo** (Livello di raccomandazione I) (80-240 mg/die) e al **metoprololo** (Livello di raccomandazione I) (50-200 mg/die) (419-430).

I dati di efficacia per l'**atenololo** (Livello di raccomandazione II) (25-100 mg/die), il **nadololo** (Livello di raccomandazione II) (40-240 mg/die), il **timololo** (Livello di raccomandazione II) (40-120 mg/die), il **bisoprololo** (Livello di raccomandazione II) (5-10 mg/die) e il **nebivololo** (Livello di raccomandazione II) (5 mg) sono meno convincenti (supportati da minori evidenze controllate) (422, 431-436).

Osservazioni La sospensione improvvisa di un beta-bloccante può indurre una cefalea da *rebound* con aumento della frequenza delle crisi e comparsa di sintomi da iperattività adrenergica (es. aumento della pressione arteriosa) (417).

Sebbene la terapia di profilassi dell'emicrania sia generalmente sconsigliata in gravidanza, in caso di necessità il propranololo può essere utilizzato con relativa sicurezza (273, 437).

Controindicazioni Cardiopatia congestizia, blocco atrio-ventricolare, malattia vascolare periferica, sindrome di Raynaud, asma, diabete, depressione (438-441).

Eventi avversi Faticabilità, riduzione del tono dell'umore, incubi (442, 443). Meno frequenti sono: bradicardia, ipotensione ortostatica, impotenza, allucinazioni, incremento ponderale (442, 444-446).

CALCIO-ANTAGONISTI

Indicazioni Sono particolarmente indicati in presenza di ansia e di insonnia (447-449).

Dati di efficacia Il farmaco calcio-antagonista per il quale esistono evidenze maggiori in termini di azione preventiva dell'emicrania è la **flunarizina** (Livello di raccomandazione I) (5-10 mg/die) (450-452).

La **cinnarizina** (75-150 mg in 2-3 somministrazioni; fino a 100 mg può essere somministrata in un'unica somministrazione serale) (Livello di raccomandazione II) ha una buona azione antiemicranica anche se vi sono pochi studi a riguardo. Gli effetti centrali e i fenomeni di accumulo sono meno accentuati rispetto alla flunarizina (453-455). Non vi sono dati sufficienti a supportare l'efficacia della nimodipina e del ciclandelato nell'emicrania (456-458).

Osservazioni L'effetto terapeutico di questi farmaci si instaura in maniera graduale e può essere raggiunto dopo alcuni mesi di trattamento.

Controindicazioni Depressione in atto o pregressa; malattia di Parkinson o altri disturbi extrapiramidali; obesità, gravidanza e allattamento (459-462).

Eventi avversi Flunarizina: sonnolenza, astenia, incremento ponderale, depressione e sintomi extrapiramidali nel trattamento a lungo termine e più frequentemente negli anziani (463-469).

Cinnarizina: sonnolenza, epigastralgia (evitabile assumendo il farmaco a stomaco pieno), incremento ponderale, fenomeni extrapiramidali in soggetti anziani e nei trattamenti di lunga durata (467-469).

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Triciclici

Indicazioni L'amitriptilina è un farmaco di prima scelta, in particolare in presenza di ansia o di depressione o se concomita una cefalea di tipo tensivo (470-473).

Dati di efficacia Tra gli antidepressivi triciclici solo per l'**amitriptilina** esistono più di due studi in doppio cieco con placebo che ne dimostrino l'efficacia (Livello di raccomandazione I) (474-479).

È efficace a dosi molto più basse (10-50 mg/die) di quelle necessarie per la terapia antidepressiva (414).

Controindicazioni Aritmie cardiache, ipertrofia prostatica, glaucoma, epilessia (471, 480, 481).

Eventi avversi Più frequenti sono quelli antimuscarinici quali secchezza delle fauci, costipazione e sedazione (482). Spesso è presente un aumento di appetito con incremento ponderale, occasionalmente si verificano ipotensione ortostatica e impotenza (449, 483, 484).

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI)

La **paroxetina**, l'**escitalopram**, la **fluvoxamina** e la **sertralina** sono spesso utilizzati nella pratica clinica per la terapia di profilassi dell'emicrania grazie al loro profilo di tollerabilità sebbene siano limitati o negativi i dati a supporto della loro efficacia (485-493). Non sono disponibili studi controllati sulla mirtazapina.

Evidenze limitate sono state ottenute per la duloxetina nei pazienti con ansia concomitante. Dati promettenti sono emersi per la **venlafaxina** e **fluoxetina** (Livello di raccomandazione III per entrambi) (476, 491, 494, 495).

La **venlafaxina** (SNRI) può essere utile nei pazienti depressi e con disturbi d'ansia. La **fluoxetina** ha come eventi avversi frequenti, insonnia, faticabilità, tremore, epigastralgia. È da ricordare che gli **SSRI** possono interferire con gli agonisti **5HT₁**.

FARMACI ANTIEPILETTICI

Indicazioni **Valproato di sodio** (500-1500 mg/die) e **topiramato** (50-100 mg/die) sono farmaci di prima scelta, in particolare nelle forme ad alta frequenza di attacchi, nell'emicrania cronica e in caso di comorbidità con epilessia (496-498) (Livello di raccomandazione I).

Il **valproato di sodio**, a dosi più basse di quelle utilizzate per l'epilessia, è efficace nell'emicrania con e senza aura e nelle forme croniche anche nel trattamento a lungo termine (499-511).

Il **topiramato** è efficace in studi clinici controllati nell'emicrania con e senza aura nella forma episodica e cronica, con e senza uso eccessivo di farmaci sintomatici. Tale farmaco si è dimostrato efficace anche nel trattamento di profilassi dell'emicrania premestruale e nel trattamento a lungo termine (477, 478, 512-534).

Dati promettenti nella profilassi dell'emicrania sono stati ottenuti anche con il **gabapentin** (900-2400 mg/die) (Livello di raccomandazione II), che è dotato di un ottimo profilo di tollerabilità (535-538).

La **lamotrigina** (50-200 mg/die) (Livello di raccomandazione III) è risultata efficace, in studi in aperto, nell'emicrania con aura e inefficace o poco efficace nell'emicrania senza aura (539-543).

Sono disponibili solo pochi studi in aperto condotti su popolazioni limitate di pazienti emicranici a supporto di una potenziale efficacia di **pregabalin**, **levetiracetam** e **zonisamide** nel trattamento di profilassi dell'emicrania (544-548) per cui al momento non è possibile esprimere un giudizio né un livello di raccomandazione per tali farmaci. I dati di uno studio in doppio cieco versus placebo hanno evidenziato l'inefficacia dell'**oxcarbazepina** nel trattamento di prevenzione dell'emicrania (549).

Osservazioni Il **valproato di sodio** dovrebbe essere usato con cautela in pazienti che assumono dicumarolici, in quanto può aumentarne i livelli plasmatici. Può anche causare difetti del tubo neurale e non deve pertanto essere somministrato a donne in gravidanza accertata o presunta (550-553).

Controindicazioni

Valproato di sodio: epatopatie, pancreatiti, trombocitopenia (206, 398, 554-557).

Topiramato: insufficienza epatica o renale, calcolosi renale, glaucoma (558-569).

Gabapentin: ipersensibilità nota al farmaco.

Lamotrigina: ipersensibilità nota al farmaco.

Eventi avversi **Valproato di sodio:** astenia, instabilità posturale, tremore, alopecia, incremento ponderale, alterazioni del ciclo mestruale, epatopatia, pancreatiti (570-576).

Topiramato: astenia, disturbi di memoria, anomalie, dimagrimento, parestesie, disgeusia, depressione. Effetti rari: acidosi metabolica, calcolosi renale, psicosi, glaucoma ad angolo chiuso (560, 561, 577-589).

Gabapentin: astenia, sonnolenza, atassia, diplopia, costipazione (536, 590-592).

Lamotrigina: rash cutaneo (può preludere alla sindrome di Stevens-Johnson e per ridurne il rischio è necessaria una titolazione lenta, sonnolenza, disturbi gastroenterici, atassia (593-596)).

FARMACI ANTISEROTONINERGICI

Indicazioni Il **pizotifene**, un antagonista dei recettori della serotonina con modesti effetti antistaminici e colinergici, è un farmaco di seconda scelta, a motivo degli effetti collaterali che può indurre (597-598) (Livello di raccomandazione II). La **metisergide**, derivato semisintetico dell'ergometrina con azione antagonista sui recettori 5HT₁ e 5HT₂, non è più disponibile in Italia.

Dati di efficacia Vi sono diversi studi clinici, datati, che supportano l'efficacia del pizotifene (599-607).

Il **pizotifene** ha una lunga emivita (circa 23 ore) e può essere utilizzato in un'unica somministrazione serale pari a 0,5-1,5 mg/os, per cicli di 3 mesi.

Controindicazioni Glaucoma, aritmie cardiache, ritenzione urinaria, obesità (445, 608, 609).

Eventi avversi Sonnolenza, aumento di appetito, incremento ponderale, xerostomia e costipazione (610).

INIBITORI DELL'ANGIOTENSINA

Indicazioni Il **lisinopril** (un ACE inibitore) e il **candesartan** (un inibitore del recettore II dell'angiotensina) sono farmaci di seconda scelta, da considerare soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa (611-616) (Livello di raccomandazione III, per entrambi).

Dati di efficacia Il **lisinopril** (20 mg/die) e il **candesartan** (16 mg/die) sono risultati efficaci in uno studio clinico controllato in doppio cieco (617, 618).

Controindicazioni **Lisinopril:** angioedema, stenosi bilaterale dell'arteria renale (619, 620).

Candesartan: ipersensibilità alle sulfonamidi, ipokaliemia, ipercalcemia, gotta, insufficienza epatica o renale (611, 621).

Eventi avversi **Lisinopril:** astenia, ipotensione, tosse, iperkaliemia, disturbi gastroenterici, impotenza (622, 623).

Candesartan: astenia, instabilità posturale, tachicardia, iperuricemia (624).

ALTRI FARMACI

La **diidroergotamina** nella formulazione a lento rilascio (10 mg/die) (Livello di raccomandazione II) può essere prese in considerazione tra i farmaci di seconda scelta (625-631).

Uno studio controllato vs placebo ha dimostrato l'efficacia del **Coenzima Q10** (100mgx3/die) (Livello di raccomandazione III) (632, 633). Sempre in uno studio vs placebo è stata dimostrata la superiorità dell'**acido tiotico**, altro farmaco che incrementa il metabolismo energetico cerebrale, rispetto al placebo nel trattamento di profilassi dell'emicrania (634).

La **riboflavina** (Vitamina B2) ad alte dosi (400 mg/die) (Livello di raccomandazione III) ha mostrato una discreta efficacia nel prevenire gli attacchi di emicrania con una bassa percentuale di eventi non desiderati (dolore addominale moderato e diarrea) (635-644). Il farmaco al dosaggio utilizzato nella profilassi dell'emicrania è disponibile in Italia solo come preparato galenico.

Dati conflittuali sono stati ottenuti per la prevenzione dell'emicrania con **magnesio pidolato** alla dose di 400-600 mg/die (Livello di raccomandazione III) (645). L'utilizzo di formulazioni non chelate determina diarrea alle dosi clinicamente efficaci. Può essere utile nelle pazienti con emicrania mestruale e in quelle con sindrome premenstruale, ma non sono stati stabiliti precisi schemi di somministrazione (646-648).

Tra i prodotti botanici è stata testata l'efficacia del **Petasites hybridus (farfaraccio)** nella profilassi dell'emicrania. Due studi in doppio cieco versus placebo hanno evidenziato la superiorità dell'estratto di Petasides hybridus al dosaggio di 75 mg due volte al giorno nel ridurre significativamente la frequenza degli attacchi, con unico evento avverso rilevato le eruttazioni (Livello di raccomandazione III) (649-653). Una modesta efficacia è emersa per il **Tanacetum parthenium** al dosaggio di 6,25 mg 3 volte al giorno nel ridurre la frequenza degli attacchi in pazienti affetti da emicrania con e senza aura (Livello di raccomandazione III) con scarsi e transitori effetti collaterali (654-657).

La **tossina onabotulinica di tipo A** (Onabotulinumtoxin A) ha dimostrato una buona efficacia in diversi studi in aperto condotti su pazienti emicranici, risultati contraddittori sono emersi invece dagli studi controllati in doppio cieco con placebo. Gli studi effettuati fino ad oggi hanno utilizzato protocolli differenti, sia individualizzati che standardizzati, differenti sedi di inoculazione e gruppi di pazienti con differente frequenza delle crisi. I risultati promettenti degli studi in aperto non sono stati quindi confermati dagli studi effettuati in doppio cieco (658-670).

Farmaci utilizzati nella profilassi dell'emicrania con livello di raccomandazione III o IV

Fluoxetina (10-40 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Venlafaxina (75-150 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Lisinopril (5-20 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Candesartan (15 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Lamotrigina (50-200 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +++; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Metisergide (3-6 mg/die) *Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza +++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi potenzialmente gravi; Livello di raccomandazione III.**

Tossina onabotulinica A (dose variabile) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0/+; Valutazione clinica 0/+; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione IV (emicrania episodica).*

Riboflavina (400 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.***

Magnesio (400-600 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.***

Coenzima Q10 (150-300 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi molto rari; Livello di raccomandazione III.****

Petasites hybridus; estratti di farfaraccio (100-150 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.****

Tanacetum parthenium; estratti di partenio (18,75-82 mg) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III.****

* Non disponibile in Italia.

** Non disponibile in Italia ai dosaggi raccomandati.

*** Disponibile in Italia come prodotto da erboristeria o prodotto da banco.

PROFILASSI TEMPORIZZATA DELL'EMICRANIA

Indicazioni Nell'emicrania senz'aura mestruale pura e nell'emicrania senz'aura correlata alle mestruazioni (nel caso in cui le crisi si verifichino prevalentemente in fase perimestruale), come definite nell'appendice della ICHD-II (cioè con attacchi occorrenti nei giorni 1 ± 2 del ciclo mestruale in almeno 2 su 3 cicli), se il trattamento sintomatico degli attacchi non è in grado di assicurare una qualità di vita soddisfacente, può essere tentata una profilassi breve o temporizzata dell'emicrania, limitata al periodo perimestruale (47, 671). Condizioni *sine qua non* per tale trattamento sono: 1. presenza di cicli mestruali regolari; 2. esordio degli attacchi mestruali grossomodo prevedibile (47, 672).

Sono state utilizzate due diverse strategie, entrambe con risultati apprezzabili: 1. somministrare farmaci sintomatici, in particolare triptani, a tempi prefissati per alcuni giorni anziché al bisogno; 2. supplementare l'organismo di estrogeni, in modo da evitare la caduta dei livelli plasmatici di tali ormoni, ritenuta una possibile causa delle crisi di emicrania mestruale.

Tra i primi sono stati utilizzati, con buoni risultati, **frovatriptan** alla dose di 2,5 mg due volte al dì, dal giorno -2 al giorno +4 del ciclo mestruale (**Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione I**), **zolmitriptan** alla dose di 2,5 mg due o tre volte al dì -2 al giorno +5 del ciclo mestruale (**Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione II**), **sumatriptan** alla dose di 100 mg (**Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III**) e **naprossene sodico** alla dose di 550 mg due volte al dì (**Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, non gravi; Livello di raccomandazione III**) (34, 35, 47, 671-680).

Per quanto riguarda il secondo approccio, i risultati migliori sono stati ottenuti con le modalità di somministrazione dell'**estradiolo gel** 1,5 mg al dì per 7 giorni (**Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione II**), e **estradiolo transdermico** 100 µg (**Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III**) (681-684).

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'EMICRANIA CRONICA

Il **topiramato** (50-100 mg/die) ha dimostrato efficacia significativamente superiore al placebo (685-687) nella profilassi dell'emicrania cronica (riduzione della frequenza mensile dei giorni di emicrania), in uno studio anche in pazienti con abuso di farmaci) (686). Anche studi in aperto e di analisi post-hoc hanno evidenziato l'efficacia di tale farmaco (688, 689).

Evidenze meno stringenti sono disponibili per il **valproato di sodio** (1000-2000 mg/die), il **gabapentin** (2400 mg/die) e la **zonisamide** (199-600 mg/die) (690-699). Sono stati recentemente pubblicati risultati di uno studio, in aperto, a favore del trattamento di profilassi con **pregabalin** (125-450 mg/die) in un campione limitato di pazienti (700). La **tizanidina**, in uno studio in doppio cieco versus placebo, multicentrico, ha dimostrato efficacia (dose media 18 mg/die) nella cefalea cronica quotidiana (emicrania cronica, cefalea di tipo tensivo cronica, cefalea cronica con caratteristiche parzialmente emicraniche) (701).

Negli ultimi anni evidenze crescenti hanno suggerito l'utilità della **tossina onabotulinica di tipo A** nel trattamento di pazienti con emicrania cronica. Un'analisi post-hoc di due studi controllati ne ha confermato l'efficacia, la sicurezza d'uso e la tollerabilità (702-704). La tossina onabotulinica di tipo A ha inoltre dimostrato un'efficacia comparabile a quella del topiramato nel trattamento di profilassi dell'emicrania cronica (705).

Avvertenze I pazienti con abuso di farmaci sintomatici prima o all'inizio della terapia di profilassi devono essere sottoposti ad un ciclo di disintossicazione di almeno 6 giorni che implica la sospensione dei farmaci abusati, il controllo della cefalea con farmaci sintomatici non coinvolti nell'abuso, un'adeguata idratazione e l'eventuale somministrazione di benzodiazepine e steroidi.

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA

	Farmaco	Dosaggio	Livello di raccomandazione	Osservazioni
BETA-BLOCCANTI	Propranololo	80-240 mg/die	I	Particolarmente utile in pazienti con tremore essenziale. Quando il propranololo è utilizzato insieme al rizatriptan, questo ultimo deve essere somministrato ad un dosaggio inferiore.
	Metoprololo	50-200 mg/die	I	
	Atenololo	100 mg/die	I	È particolarmente utile in pazienti ipertesi, ansiosi o con attacchi di panico. Può esacerbare la depressione. È sconsigliabile l'associazione con ergotamina. Consigliate variazioni graduali della dose.
	Bisoprololo	5-10 mg/die	II	
	Nadololo	40-240 mg/die	II	
CALCIOANTAGONISTI	Flunarizina	5-10 mg/die	I	Per evitare l'accumulo del farmaco è opportuno utilizzare schemi posologici che prevedano periodiche interruzioni (ad esempio 5 giorni alla settimana oppure 3 settimane al mese). Frequente l'incremento ponderale e la sedazione. Altro effetto collaterale è la depressione. Possono essere osservati in pazienti anziani sintomi extrapiramidali. L'esperienza clinica indica il dosaggio di 5 mg come quello con il miglior rapporto rischio/beneficio.
	Cinnarizina	75-150 mg/die	II	Frequente l'incremento ponderale e la sedazione.
ANTIDEPRESSIVI Triciclici	Amitriptilina	10-75 mg/die	I	Le dosi testate negli studi, per la maggior parte datati, sono in genere più elevate di quelle comunemente utilizzate nella pratica clinica. È consigliabile utilizzare dosi crescenti prima di raggiungere la dose di mantenimento allo scopo di ridurre gli effetti indesiderati e migliorarne la tolleranza. In ogni caso dosi più elevate possono essere utilizzate nei pazienti con concomitante depressione. Sono frequenti sonnolenza, incremento ponderale e effetti anticolinergici. È particolarmente utile nei pazienti depressi e in quelli con emicrania e concomitante cefalea di tipo tensivo.
ANTIEPILETTICI	Valproato di sodio	500-1500 mg/die	I	Sono disponibili formulazioni a rilascio controllato, che assicurano una migliore tollerabilità. Raccomandato in pazienti con aura emicranica atipica o prolungata. Sconsigliato in pazienti con patologia epatica o diatesi emorragica. È consigliato un progressivo incremento della dose. Eventi avversi frequenti: nausea, astenia, sonnolenza. Altri avversi avversi includono: incremento ponderale, alopecia, tremori. Potenziale teratogenicità.
	Topiramato	50-100 mg/die	I	È utile un periodo di titolazione. Eventi avversi frequenti non gravi sono: parestesie, disturbi della memoria e della concentrazione, nausea, calo ponderale, sonnolenza. Effetti rari seri sono: urolitiasi, glaucoma acuto.
	Gabapentin	900-2400 mg/die	II	Particolarmente indicato nel paziente anziano.
ANTISEROTONINERGICI	Pizotifene	1,5 mg	II	Eventi avversi frequenti sono: sonnolenza e incremento ponderale.
ALTRI FARMACI	Diidroergotamina (a rilascio prolungato)	10 mg/die	II	Da non usare nelle 6 ore successive all'assunzione di un triptano. Indicato per cicli brevi di profilassi.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA

BIOFEEDBACK

Vari tipi di biofeedback (elettromiografico, termico, blood volume pulse, neurofeedback), utilizzati separatamente o in associazione tra loro, hanno mostrato efficacia sovrapponibile a quella di propranololo e flunarizina (706-709). L'efficacia risulta minore nelle forme croniche, associate o meno ad un uso eccessivo di analgesici. Un lavoro retrospettivo, in aperto, valuta l'efficacia del neurofeedback in associazione con il biofeedback termico in un gruppo di 37 pazienti affetti da emicrania senza e con aura, diagnosticata in base ai criteri IHS 1988, e evidenzia una riduzione della frequenza delle crisi del 30% - 50% (710). Importante segnalare che la terapia farmacologica risulta più rapida, ma il risultato ottenuto mediante il biofeedback è molto più stabile nel tempo. L'associazione del biofeedback ad altre terapie comportamentali, o a quella farmacologica, accresce l'efficacia del trattamento. **Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi -.**

TECNICHE DI RILASSAMENTO

Uno studio randomizzato controllato descrive il beneficio dello yoga nei confronti dell'autogestione standard nella profilassi dell'emicrania senza aura (711). Trials clinici randomizzati dimostrano l'efficacia della musicoterapia nella riduzione delle crisi in pazienti emicranici (712). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.**

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

Consente ai pazienti di gestire efficacemente lo stress che provoca la cefalea e particolari situazioni psicologiche ad essa concomitanti. I pazienti imparano a riconoscere i fattori cognitivi e comportamentali che provocano la comparsa dell'emicrania, o il suo peggioramento, e a gestirli, con un marcato miglioramento della sintomatologia. Nella pratica clinica viene in genere utilizzata associata al training di rilassamento e al biofeedback. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +.**

TERAPIA DEL SONNO

In una coorte di soggetti con emicrania cronica si è osservato un miglioramento nel 48,5% dei pazienti aderenti alla modifica del comportamento del sonno e nessun miglioramento del gruppo trattato con placebo (713, 714). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi -.**

CHIROPRACTICA / OSTEOPATIA

In uno studio prospettico, randomizzato a gruppi paralleli, condotto su un gruppo di 218 emicranici, le manipolazioni cervicali si sono rivelate efficaci quasi quanto l'amitriptilina, con riduzione dell'indice di cefalea del 40% contro il 49% dell'amitriptilina (715). Altri studi randomizzati, controllati, più recenti confermano l'efficacia di manipolazioni spinali, *stretching* e mobilizzazione nella profilassi dell'emicrania con percentuali di successo che vanno dal 30% a oltre il 50% (716-719). I trattamenti manuali sono controindicati in caso di fratture, lesioni gravi o in presenza di osteoporosi. E inoltre sempre molto importante che l'operatore abbia ricevuto un addestramento adeguato. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica 0; Eventi avversi -.**

FISIOTERAPIA

Uno studio dimostra un miglioramento superiore al 50% ottenuto con un ciclo di massoterapia (720); una più recente review indica come efficaci manipolazioni spinali e mobilizzazione e come inefficaci i massaggi (721). Queste tecniche risultano più efficaci quando combinate con altri trattamenti non farmacologici (722). Nella maggior parte degli studi attualmente disponibili non si specifica quali tecniche fisioterapiche siano state utilizzate, ciò ne rende difficile il confronto per ricavarne indicazioni cliniche pratiche. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.**

AGOPUNTURA

Una Cochrane Review (2001) ha preso in considerazione 11 pubblicazioni sul confronto fra agopuntura e una procedura sham (placebo) nella profilassi dell'emicrania. Cinque di esse concludevano che l'agopuntura è più efficace della procedura sham, 4 segnalavano un trend in suo favore e in 2 non risultava superiore al placebo. In uno studio successivo l'efficacia dell'agopuntura risulta pari, oltre che a quella della sham-agopuntura, anche a quella del metoprololo e della flunarizina, con minori effetti collaterali rispetto ai farmaci (723). Prima di poter affermare con certezza che l'agopuntura rappresenta un valido trattamento per l'emicrania occorrerà però chiarire, e dimostrare, il motivo dell'efficacia della sham-agopuntura. Controindicazioni all'agopuntura sono rappresentate da: disturbi della coagulazione, presenza di pace-maker, aritmie, crisi convulsive. Vi è il rischio di infezioni per l'uso di aghi non adeguatamente sterilizzati. Il limite principale è rappresentato dalla capacità dell'operatore. **Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari.**

ELETTROSTIMOLAZIONE TRANS-CUTANEA (TENS)

Al momento non esiste alcuna dimostrazione della sua efficacia nel trattamento delle cefalee primarie: sono infatti disponibili solo pochi studi condotti su piccoli campioni di pazienti con cefalea cronica (716). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.*

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)

Come terapia di prevenzione è stata più studiata la rTMS, che ha mostrato in due differenti studi di offrire un miglioramento rispetto al baseline, ma nessuna superiorità rispetto alla pratica sham (406, 724). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari.*

ATTIVITÀ FISICA

Uno studio ne dimostra l'efficacia nell'emicrania con e senza aura (725). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.*

BLOCCHI ANESTETICI

Il blocco anestetico del nervo grande occipitale (in certi casi associato al blocco del nervo sovraorbitario) appare efficace nella profilassi dell'emicrania con e senza aura, episodica e cronica (407). Tuttavia vi sono molte questioni metodologiche aperte (l'uso di steroidi, i criteri di selezione dei punti emicranici, la necessità di ripetere i blocchi). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari.*

DIETA

Un unico studio randomizzato, in doppio cieco, *cross over* dimostra l'efficacia di una alimentazione che escluda alcuni cibi, identificati dosando le IgG anti-alimento (726). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.*

TECNICHE ORTODONTICHE E GNATOLOGICHE

L'uso di un dispositivo intraorale, rivela un'efficacia media del 50% dei casi vs il 7% ottenuto con placebo (727). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi -.*

TECNICHE CHIRURGICHE

Numerosi studi retrospettivi valutano l'andamento dell'emicrania dopo **chiusura percutanea del forame ovale pervio (PFO)** per indicazioni cardiovascolari indicando un possibile effetto benefico sull'emicrania e sull'aura. Due lavori prospettici, in aperto, con follow-up fino a 28 mesi evidenziano un netto miglioramento dell'emicrania soprattutto con aura dopo l'intervento (728, 729). Uno studio multicentrico, prospettico, in doppio cieco vs placebo valuta la chiusura del PFO nell'emicrania con aura, con risultati positivi (730). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari, gravi.*

La **deafferentazione chirurgica** con incisione dei fasci in punti trigger dei muscoli frontale, temporale o parietale, identificati tramite precedente trattamento con tossina onabotulinica di tipo A, evidenziano un miglioramento di oltre il 50% dei parametri dell'emicrania e nel 30% circa dei casi la completa scomparsa dell'emicrania dopo un anno (731). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.*

La **stimolazione del nervo occipitale** è una procedura invasiva che consiste nell'impianto di un neurostimolatore a livello della giunzione occipitocervicale mono- o bilaterale, usualmente tramite un approccio chirurgico mediale, meglio tollerato dalla maggioranza dei pazienti. Questa tecnica ha prodotto risultati promettenti in studi pilota e sono in corso studi in doppio cieco che chiariranno ulteriormente il ruolo di questa tecnica nella profilassi non farmacologica dell'emicrania resistente alla terapia farmacologica (732-736). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari.*

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELL'EMICRANIA CRONICA

Numerose tecniche non farmacologiche sono state utilizzate per la terapia dell'emicrania cronica con beneficio:

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

Consente ai pazienti di gestire efficacemente lo stress che provoca la cefalea e particolari situazioni psicologiche ad essa concomitanti. I pazienti imparano a riconoscere i fattori cognitivi e comportamentali che provocano la comparsa della cefalea, o il suo peggioramento, e a gestirli, con un marcato miglioramento della sintomatologia. Nella pratica clinica viene in genere utilizzata associata al training di rilassamento e al biofeedback. ***Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +.***

TENS

Si tratta di casi numericamente estremamente ridotti, per cui al momento attuale è impossibile formulare qualunque giudizio (716). ***Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?.***

BLOCCHI ANESTETICI DEL NERVO GRANDE OCCIPITALE

Si sono rivelati efficaci in un certo numero di pazienti (407). ***Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +.***

STIMOLAZIONE DEL NERVO GRANDE OCCIPITALE

In due studi su complessivi 25 pazienti è stata osservata una riduzione di almeno il 50% delle crisi nel 100% dei soggetti (733,734). ***Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +++.***

TERAPIA DELLA CEFALEA DI TIPO TENSIVO

La terapia sintomatica da sola è indicata nelle forme a bassa frequenza. Quando invece gli episodi di cefalea superano i 4 giorni al mese di disabilità, occorre affiancare alla terapia dell'attacco anche una terapia preventiva.

RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA TERAPIA SINTOMATICA

Il farmaco più appropriato deve essere assunto ai primi sintomi e al minor dosaggio utile a raggiungere la completa risoluzione delle crisi e il più precocemente possibile.

È preferibile assumere formulazioni contenenti un solo principio attivo.

Il paziente dovrebbe compilare un diario per valutare l'efficacia del farmaco, le recidive e i possibili effetti indesiderati.

Scelta del farmaco o dei farmaci sintomatici: Si basa sull'attenta e critica considerazione dei dati clinico-anamnestici e sull'esame dello spettro d'azione e degli effetti collaterali dei farmaci.

FARMACI SINTOMATICI

ANALGESICI E ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Dati di efficacia Esistono evidenze scientifiche sufficienti a supportare l'efficacia di: acido acetilsalicilico (ASA), diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, lumiracoxib, metamizolo, naprossene sodico, e paracetamolo (737, 738-751).

Studi di comparazione tra i vari FANS non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe perché spesso non utilizzano dosi equivalenti delle molecole sottoposte a confronto (737, 740, 742-744, 746, 750, 751).

Osservazioni Spesso sono sufficienti bassi dosaggi di FANS per ottenere un effetto terapeutico.

Molti FANS sono disponibili in formulazioni a rapido assorbimento che permettono di raggiungere livelli plasmatici più elevati in tempi più rapidi rispetto a quanto si osserva con le formulazioni standard.

L'acido acetilsalicilico è consigliato nei pazienti con comorbidità cardio- e cerebrovascolare.

Il paracetamolo è farmaco di prima scelta in gravidanza e nei pazienti con patologia gastro-duodenale; è controindicato in caso di concomitante epatopatia.

Per alcuni FANS come l'ibuprofene, viene segnalata una maggiore tollerabilità gastrica.

Con l'uso di metamizolo occorre tenere presente la possibilità di agranulocitosi.

L'assunzione di analgesici semplici e FANS per 15 giorni al mese o più per oltre 3 mesi (Classificazione ICHD II) (2) può portare alla cronicizzazione della cefalea e alla cefalea da abuso di sintomatici.

Per controindicazioni, eventi avversi, interazioni farmacologiche si rimanda al capitolo sull'emicrania.

ANALGESICI DI COMBINAZIONE

Indicazioni Gli analgesici di combinazione hanno le stesse indicazioni degli analgesici semplici e dei FANS.

Dati di efficacia Le associazioni farmacologiche di FANS con varie molecole come la caffeina, la codeina e il butalbital risultano più efficaci delle singole molecole componenti l'associazione (737, 738, 750-759).

Osservazioni I farmaci di combinazione con analgesici o barbiturici devono essere usati con cautela per il possibile rischio di abuso e di cronicizzazione della cefalea (759). Pertanto occorre limitarne l'assunzione a meno di 10 al mese. Alcuni pazienti che ricorrono frequentemente all'uso di analgesici oppioidi, consultando diversi medici per averne la prescrizione, possono essere caratterizzati da una particolare struttura di personalità, che può contribuire a mantenere o peggiorare l'abuso. Essi dovrebbero essere indirizzati e seguiti presso Centri Specializzati. Occorre informare il paziente sui rischi della sospensione improvvisa di farmaci contenenti oppioidi o barbiturici.

È preferibile attuare una riduzione e sospensione delle combinazioni di analgesici con oppioidi o barbiturici in regime di ricovero.

Controindicazioni e eventi avversi Gli analgesici di combinazione presentano le stesse controindicazioni e gli effetti collaterali dei singoli componenti. Per le precauzioni d'uso si vedano i singoli principi attivi.

Analgesici di combinazione con livello di raccomandazione III o IV

Paracetamolo+Codeina (500+30 mg). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Butalbital+propifenazone+caffeina (50-150 +125-175+25-75 mg). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

FARMACI ANTIEMETICI

È stata segnalata l'efficacia analgesica di **metoclopramide**, alla dose di 10 mg per via e.v. (760). *Livello di evi-*

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA SINTOMATICA DELLA CEFALÉA DI TIPO TENSIVO

	Farmaco	Dosaggio	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI E FANS	Acido acetilsalicilico per os	500-1000 mg	I	Ha un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
	Diclofenac-K + per os	12,5-50 mg	II	
	Ibuprofene per os	400-800 mg	II	Ridotta gastrolesività.
	Ketoprofene per os	50-100 mg	II	
	Lumiracoxib	200-400 mg	II	
	Metamizolo (dipirone) per os.	500-1000 mg	II	Rischio di agranulocitosi >0,1%.
	Metamizolo (dipirone) e.v.	1000 mg	II	Rischio di agranulocitosi >0,1% e di ipotensione.
	Naprossene per os	275-550 mg	I	
	Paracetamolo per os	500-1000 mg	I	Da somministrare con cautela in pazienti con insufficienza renale e epatica.
ANALGESICI DI COMBINAZIONE per os	Ibuprofene + caffeina	400 mg + 200 mg	II	Rischio di abuso e cronicizzazione con l'uso ripetuto.
	Indometacina + proclorperazina maleato+ caffeina	25 mg + 2 mg + 75 mg	II	Rischio di abuso e cronicizzazione con l'uso ripetuto.
	Paracetamolo + caffeina	500-1000 mg + 30-130 mg	I	Rischio di abuso e cronicizzazione con l'uso ripetuto.
	Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina	200-1000 mg + 500 mg + 30-50 mg	I	Rischio di abuso e cronicizzazione con l'uso ripetuto.

denza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica++; Eventi avversi moderati, non gravi; Livello di raccomandazione III.

Uno studio di Bigal et al. mostra l'efficacia della **clorpromazina** somministrata per via e.v alla dose di 10 mg, in pazienti con cefalea di tipo tensivo che si presentano al PS (761). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +++; Valutazione clinica+++; Eventi avversi frequenti: sedazione; Livello di raccomandazione III.*

FARMACI COMPLEMENTARI O ALTERNATIVI

Dati incoraggianti vengono da alcuni studi su farmaci complementari e alternativi, utilizzati topicamente. Tra questi vi è l'**olio di menta piperita** 10 g e **etanolo** 90% in soluzione a 100. *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica++; Eventi avversi non rilevati; Livello di raccomandazione III.*

Altro farmaco testato è il **balsamo di tigre** (762-764). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica++; Eventi avversi non valutabili; Livello di raccomandazione III.*

TERAPIA NON FARMACOLOGICA SINTOMATICA DELLA CEFALIA DI TIPO TENSIVO

Sono state valutate alcune **manovre** utilizzate dai pazienti per bloccare l'attacco (applicazioni calde o fredde o compressione e massaggio sulla zona colpita dal dolore, ecc.) in un gruppo di 100 soggetti affetti da cefalea di tipo tensivo episodico: il 10% dei pazienti ha riferito un buon controllo del dolore con queste tecniche, mentre nel 15% sono risultate assolutamente inefficaci e nel restante 75% si è osservato un miglioramento temporaneo (401). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi -.*

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PREVENZIONE DELLA CEFALIA DI TIPO TENSIVO

REGOLE GENERALI

La terapia di profilassi è indicata in pazienti con disabilità indotta dalla cefalea per oltre 4 giorni al mese.

Gli **obiettivi** sono: ridurre la frequenza, l'intensità degli attacchi e la disabilità del paziente migliorando la sua qualità di vita e riportandolo ad una efficienza fisica accettabile. Una riduzione di almeno il 50% nella frequenza o nella gravità della cefalea è considerata parametro di efficacia del trattamento (737).

L'identificazione e eliminazione, ove possibile, di eventuali fattori scatenanti e aggravanti contribuisce a ridurre la frequenza e/o l'intensità degli attacchi (737, 765, 766).

Deve essere indagata la presenza di patologie concomitanti che possono condizionare la scelta terapeutica (ad esempio, l'ipertrofia prostatica e il glaucoma sono controindicazioni all'uso di amitriptilina).

Particolare attenzione andrebbe rivolta all'interazione tra farmaci. Molti trattamenti possono avere effetti teratogeni, vanno quindi selezionati farmaci con minore rischio per il feto e va consigliato di evitare la gravidanza alle donne fertili.

È necessaria l'utilizzazione della quantità minima di farmaco efficace con la minima incidenza di reazioni avverse.

Per minimizzare il rischio di eventi avversi e migliorare la compliance del paziente il **trattamento di profilassi deve essere iniziato con un singolo farmaco e con basse dosi, che vanno aumentate lentamente** fino ad ottenere gli effetti terapeutici in assenza o con il minimo di effetti collaterali. Non vi sono delle raccomandazioni unanimi sulla durata del trattamento (737).

Occorre coinvolgere i pazienti nella scelta del trattamento e utilizzare un numero ridotto di somministrazioni (la compliance è inversamente proporzionale al numero di somministrazioni) (737).

I pazienti devono essere informati su come e quando assumere il farmaco, sui possibili effetti collaterali e sulla sua efficacia.

Per valutare l'efficacia del trattamento i pazienti dovrebbero compilare un diario in cui registrare frequenza, gravità e durata della cefalea, compromissione funzionale, i farmaci assunti e gli effetti collaterali.

Osservazioni In caso di resistenza ad un trattamento di profilassi, va considerata la possibilità di un nuovo trattamento.

CLASSI FARMACOLOGICHE

Sono utilizzati farmaci appartenenti alle seguenti classi farmacologiche: antidepressivi (triciclici, SSRI, altri an-

tidepressivi) (737-783), miorilassanti (737, 738, 784-786), benzodiazepine (737, 738, 787-789), altri farmaci (737, 738, 790-793).

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Triciclici

Il più studiato è l'**amitriptilina** (737-769, 778), considerato un farmaco di prima scelta. È inoltre raccomandato nei casi di cefalea di tipo tensivo associata ad ansia, insonnia, depressione o ad emicrania (737, 738).

Dati di efficacia La profilassi con amitriptilina si effettua con dosi molto più basse di quelle necessarie per la terapia antidepressiva (da 10-20 mg/die fino al dosaggio di 25-75 mg); è consigliabile utilizzare dosi crescenti prima di raggiungere la dose di mantenimento allo scopo di ridurre gli effetti indesiderati e migliorarne la tollerabilità (737, 738).

Controindicazioni Malattie cardiache, epatiche, renali, prostatiche e tiroidee; glaucoma, ipotensione, epilessia, uso di anti-MAO. Va usata con cautela in pazienti anziani per gli effetti anticolinergici.

Eventi avversi Più frequenti sono: secchezza delle fauci, costipazione, sedazione, aumento di appetito, incremento ponderale, occasionalmente ipotensione ortostatica e cardiotossicità. Da segnalare riduzione della soglia epilettogenica.

Si è dimostrata efficace anche la **clomipramina** (150 mg/die) (770).

Triciclici con livello di raccomandazione III

Desipramina (75 mg/die) (38). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi.*

SSRI

Una Cochrane Review del 2006 sull'uso degli SSRI nella terapia della cefalea di tipo tensivo ha evidenziato come questi siano meno efficaci degli antidepressivi triciclici ma meglio tollerati (773).

Tra gli SSRI la molecola che ha mostrato maggiori evidenze di efficacia è la fluvoxamina, somministrata per os, alla dose di 50-100 mg (Livello di raccomandazione II).

SSRI con livello di raccomandazione III o IV

Fluoxetina (20 mg per os) (771, 774) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Paroxetina (20-30 mg per os) (781) *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

ALTRI ANTIDEPRESSIVI

La **maprotilina**, antidepressivo atipico con una maggiore azione sedativa di imipramina e amitriptilina è stato impiegato con successo alla dose di 75 mg (Livello di raccomandazione II) (775).

La **mianserina**, antidepressivo non triciclico antagonista dei recettori 5HT₂, somministrata alla dose di 30-60 mg, si è mostrata efficace al pari della clomipramina, 150 mg e della fluvoxamina (50-100 mg) (Livello di raccomandazione II) (770, 774).

È stata riconosciuta l'efficacia per la **mirtazapina**, antidepressivo noradrenergico e serotoninergico specifico (NaSSAI), alla dose di 15-30 mg/die (776, 777) (Livello di raccomandazione I).

Per **nefazodone** (778) e la **ritanserina** (779, 780), non in commercio in Italia, sono necessari ulteriori studi.

La **sulpiride** è stata utilizzata alla dose di 30 mg /die con efficacia più elevata rispetto alla paroxetina (781).

La **venlafaxina** (75-150 mg), un inibitore selettivo della noradrenalina e della serotonina, appare in grado di ridurre i giorni di cefalea indipendentemente dalla comorbidità con ansia o depressione (782, 783) (Livello di raccomandazione II).

Altri antidepressivi con livello di raccomandazione III o IV

Nefazodone (100-450 mg per os). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica*

++; *Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Ritanserina (10 mg per os). *Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, non gravi, Livello di raccomandazione III.*

Sulpiride (30 mg per os). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi, Livello di raccomandazione III.*

MIORILASSANTI AD AZIONE CENTRALE

La **ciclobenzaprina** (10 mg per os) ha determinato un miglioramento almeno del 50% o la remissione della cefalea in 10 di 20 pazienti trattati; nel gruppo placebo 5 miglioravano, ma nessuno riferiva scomparsa della cefalea (784). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Tizanidina (3-12 mg per os). (Livello di raccomandazione II).

Dati di efficacia In aggiunta ai risultati di efficacia pubblicati da Fogelholm et al. nel 1992 (785), vi sono quelli di uno studio in doppio cieco controllato con placebo su pazienti con cefalea cronica tra cui anche pazienti con cefalea di tipo tensivo (786). In formulazione standard, è stata somministrata mediante uno schema di titolazione fino alla dose di 24 mg/die o a quella massima tollerata confermando la sua efficacia sebbene sia emerso anche un importante effetto placebo (785, 786).

Eventi avversi A dosi elevate oltre a dare secchezza del cavo orale e sonnolenza, può indurre anche sintomi di tipo extrapiramidale.

Osservazioni Non ha l'indicazione per cefalea di tipo tensivo.

BENZODIAZEPINE

Diazepam (5 mg/die) è apparso più efficace del placebo nel ridurre la frequenza di cefalea (787, 788). È utile nella presenza di disturbi d'ansia. Può ridurre il livello di attenzione e presentare interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose, se associato ad alcol o ad altri farmaci deprimenti il SNC (Livello di raccomandazione II).

Anche per **alprazolam** (0,75 mg) è stata dimostrata l'efficacia in questa forma di cefalea (789). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

ALTRI FARMACI

Il **buspirona** è stato testato con risultati modesti nella cefalea di tipo tensivo (769). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Il **topiramato** (25-100 mg/die), utilizzato in un recente studio in aperto, ha mostrato efficacia e tollerabilità nella cefalea di tipo tensivo cronica, alla dose di 100 mg/ die (previa titolazione) (Livello di raccomandazione III) (790).

Il **L5-OH Triptofano** (300 mg/die) mostra modesta efficacia in uno studio in doppio cieco vs placebo (791). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione III.*

Dati contraddittori sono emersi da studi che hanno valutato l'efficacia della **tossina onabotulinica di tipo A (dosi variabili)** nel trattamento della cefalea di tipo tensivo. I risultati promettenti degli studi in aperto non sono stati confermati in maniera univoca dagli studi effettuati in doppio cieco (792, 793). La contraddittorietà risiede in gran parte nel fatto che gli studi effettuati fino ad oggi hanno utilizzato protocolli differenti, con differenti sedi di inoculazione e pazienti con differente frequenza delle crisi). *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza 0/+; Valutazione clinica 0/+; Eventi avversi occasionali, non gravi; Livello di raccomandazione IV.*

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DI PROFILASSI DELLA CEFALIA DI TIPO TENSIVO

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA DI PROFILASSI DELLA CEFALÉA DI TIPO TENSIVO

	Farmaco	Dosaggio	Livello di raccomandazione
ANTIDEPRESSIVI	Amitriptilina	25-75 mg	I
	Clomipramina	10-150 mg	II
	Fluvoxamina	50-100 mg	II
	Maprotilina	75 mg	II
	Mianserina	30-60 mg	II
	Mirtazapina	15-30 mg	I
	Venlafaxina	75-150 mg	II
MIORILASSANTI	Tizanidina	3-12 mg	II
BENZODIAZEPINE	Diazepam	5 mg	II
ALTRI FARMACI	Topiramato	25-100 mg	III

BIOFEEDBACK

Vari tipi di biofeedback (elettromiografico, termico, blood volume pulse), utilizzati separatamente o in associazione tra loro, hanno mostrato efficacia sovrapponibile a quella della amitriptilina nella profilassi della cefalea di tipo tensivo (706, 707, 794). L'efficacia risulta minore nelle forme croniche, associate o meno ad eccessivo uso di analgesici. Il biofeedback determina un effetto più lento ma più stabile nel tempo rispetto alle altre terapie comportamentali e a quelle farmacologiche. L'associazione del biofeedback ad altre terapie comportamentali, o a quella farmacologica, accresce l'efficacia del trattamento. *Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi -.*

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

La sua efficacia si è rivelata sovrapponibile a quella della terapia dell'amitriptilina che ha però una maggiore rapidità d'azione. L'associazione delle due terapie risulta più efficace rispetto ai 2 trattamenti separati (795). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.*

PSICOTERAPIA BREVE STRATEGICA

Ventisette pazienti con cefalea cronica quotidiana e una storia pregressa di cefalea di tipo tensivo episodica e abuso di farmaci, 17 dei quali con comorbidità psichiatrica, sottoposti ad un ciclo di psicoterapia breve strategica secondo il protocollo di Losanna, hanno mostrato una minore ricaduta nell'abuso dopo disassuefazione rispetto al gruppo non sottoposto a psicoterapia (796). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica O; Eventi avversi -.*

CHIROPATICA / OSTEOPATIA

Un unico studio riporta l'efficacia dell'osteopatia nel trattamento della cefalea di tipo tensivo (797); un altro quella delle tecniche chiropratiche e della massoterapia (798). I trattamenti manuali sono controindicati in caso di fratture, lesioni gravi od osteoporosi. È molto importante che l'operatore abbia ricevuto un addestramento adeguato. *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.*

FISIOTERAPIA

È risultata efficace in particolare nei soggetti di sesso femminile e nella forma con elevata frequenza o cronica, (799-803). Due studi recenti evidenziano un'efficacia di questo tipo di terapia superiore a quella delle terapie

usuali del medico di famiglia (799, 800). Una revisione sistematica per valutare l'efficacia delle varie tecniche di fisioterapia ha preso in esame 10 studi, randomizzati e controllati, di cui 3 valutavano le manipolazioni spinali, 2 le manipolazioni del tessuto connettivo, 1 ciascuno massaggio classico, massaggio "soft", mobilizzazione vertebrale secondo Cyriax, trazioni manuali e tecnica cranio-sacrale, senza evidenziare significativi benefici di tutte queste tecniche (717). Nella maggior parte degli studi disponibili si parla di fisioterapia senza specificare quali tecniche sono state utilizzate. Ciò rende difficile confrontare i vari studi tra loro per ricavarne indicazioni cliniche pratiche. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.**

AGOPUNTURA

Una revisione Cochrane ha preso in considerazione 11 studi controllati e randomizzati con un periodo di follow-up di almeno 8 settimane. Due studi hanno evidenziato un miglioramento significativo nei pazienti trattati con agopuntura rispetto ad una terapia di profilassi di routine o alla sola terapia sintomatica. Cinque studi hanno confrontato agopuntura e sham-agopuntura evidenziando una riduzione significativa delle frequenze delle crisi e dell'assunzione di analgesici solo nei primi 4 mesi dalla randomizzazione, mentre l'intensità della cefalea risultava significativamente ridotta a 5-6 mesi. Gli ultimi 4 studi infine confrontavano l'effetto dell'agopuntura con quello di fisioterapia, rilassamento o associazione di massaggio e rilassamento ma nessuno di questi ha dimostrato una superiorità dell'agopuntura rispetto agli altri trattamenti. Non è chiaro se vi sia differenza di risposta a questo trattamento tra la forma episodica e quella cronica (801). Prima di poter affermare con certezza che l'agopuntura rappresenta un valido trattamento per le cefalee di tipo tensivo è necessario chiarire il motivo dell'efficacia della sham-agopuntura. **Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi rari.**

TENS

Al momento non esiste dimostrazione della sua efficacia nel trattamento delle cefalee primarie (716). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza 0; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.**

ATTIVITÀ FISICA

Uno studio clinico randomizzato dimostra l'efficacia dell'attività fisica nella cefalea di tipo tensivo (802). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.**

PRANOTERAPIA

Un unico studio degno di nota evidenzia un risultato positivo nella cefalea di tipo tensivo cronica, con riduzione dell'intensità del dolore nel 50%-75% dei casi (803). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -.**

TECNICHE ORTODONTICHE E GNATOLOGICHE

L'efficacia di un apparecchio intraorale rimovibile nella profilassi della cefalea di tipo tensivo cronica risulta sovrapponibile a quella dell'amitriptilina (801). Questo tipo di terapia, confrontata con una tecnica placebo, rivela un'efficacia media del 50% vs il 7% risultante dal placebo (727). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -.**

TERAPIA DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

REGOLE GENERALI

Una corretta e puntuale informazione è parte integrante del trattamento. Si deve assicurare il paziente sulla natura benigna della sindrome, informarlo sulle possibilità di prevenire o interrompere gli attacchi durante la fase attiva della malattia e del fatto che, ad oggi, non esiste alcuna terapia in grado di prevenire i periodi attivi, né tanto meno di modificare la storia naturale della malattia.

Si devono individuare, se presenti, fattori scatenanti le crisi che il paziente impara a riconoscere e ad evitare.

Durante la fase attiva occorre astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche, dato che l'alcool è un fattore ad alto potenziale di scatenamento delle crisi, che non può essere contrastato dalle terapie di profilassi.

RACCOMANDAZIONI GENERALI PER IL TRATTAMENTO DELL'ATTACCO DI CEFALEA A GRAPPOLO

Principi generali È necessario che il farmaco, oltre che efficace, sia prontamente biodisponibile. Tale risultato in genere si ottiene con farmaci somministrabili per via parenterale.

Gli **obiettivi** di una corretta e efficace terapia sintomatica sono: trattare l'attacco non appena si manifesta, determinando la risoluzione o la significativa attenuazione del dolore e dei fenomeni vegetativi che ad esso si correlano; ottenere questo risultato nel più breve tempo possibile (auspicabilmente entro 15 minuti dalla somministrazione del farmaco), limitare al minimo gli effetti collaterali.

FARMACI SINTOMATICI

TRIPTANI

Sumatriptan

Dati di efficacia Due studi clinici controllati vs placebo hanno dimostrato l'efficacia del **sumatriptan per via sottocutanea (sc)** alla dose di 6 mg nel ridurre o eliminare il dolore, risolvere la disabilità, attenuare o far scomparire l'iperemia congiuntivale associata alla crisi di cefalea a grappolo (CG) (804, 805).

Il range terapeutico varia tra 2 e 12 mg con relative modificazioni della tollerabilità (805, 806).

Il sumatriptan s.c., somministrato anche per lunghi periodi, mantiene la sua efficacia, non va incontro a tachifilassi e continua a presentare un buon profilo di sicurezza (807, 808).

Effetti avversi Nel sito di iniezione (dolore, tumefazione, eritema, formicolio) e generali (capogiro, parestesie, sensazione di caldo o di freddo); nel 90% dei casi sono di lieve o moderata entità.

Uno studio controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, ha dimostrato l'efficacia di 20 mg di **sumatriptan** somministrati come **spray nasale**, in una singola narice a 30 minuti dalla inalazione (809).

La maggiore latenza d'azione dello **spray nasale** ne suggerisce l'utilizzo nelle crisi con almeno 45 minuti di durata.

Osservazioni Il sumatriptan spray nasale non ha l'indicazione, in Italia, per il trattamento della cefalea a grappolo.

Zolmitriptan

Dati di efficacia Per lo zolmitriptan per **via orale** è stata valutata l'efficacia in uno studio clinico controllato verso placebo, alle dosi di **5 e 10 mg** (810). Solo il dosaggio di **10 mg** si è dimostrato efficace nelle **forme episodiche** (riduzione, a 30 minuti, dell'intensità della cefalea di almeno due punti in una scala graduata a 5 livelli). Gli eventi avversi sono risultati più frequenti nei pazienti trattati col principio attivo.

Eventi avversi I più frequenti sono di lieve entità (parestesie, senso di pesantezza, astenia, nausea, capogiri). Molto rari i sintomi toracici e equiparabili a quelli osservati dopo assunzione di placebo.

Osservazioni In Italia la **dose singola massima** di zolmitriptan è fissata in 5 mg, ripetibile, non più di una volta, nelle 24 ore. Lo zolmitriptan non ha, in Italia, l'indicazione al trattamento della cefalea a grappolo.

Due studi controllati vs placebo hanno dimostrato l'efficacia dello zolmitriptan, in formulazione **spray nasale**, al dosaggio di 5 e 10 mg (811, 812) sia nella **forma episodica** che in quella cronica di CG. Una meta-analisi dei 2 studi ha confermato l'efficacia delle due dosi, maggiore nel caso dei 10 mg e con un basso profilo di eventi avversi per entrambi i dosaggi (813).

La formulazione spray nasale dello zolmitriptan non è disponibile in Italia.

Un'analisi Cochrane di 6 studi randomizzati, controllati vs placebo, ha dimostrato che sumatriptan e zolmitriptan sono superiori al placebo sia nella risposta alla cefalea che nella libertà dal dolore con un number needed to treat (NNT) di 2,4 per la risposta alla cefalea a 15 minuti per il sumatriptan 6 mg s.c. (75% con sumatriptan vs 32% con placebo), e di 2,8 per la risposta della cefalea a 30 minuti per zolmitriptan 10 mg intranasale (62% con

zolmitriptan vs 26% con placebo) (814).

OSSIGENO PER INALAZIONE

La definitiva evidenza dell'efficacia dell'ossigeno deriva da uno studio *cross-over* controllato verso inalazione di aria (815) in cui l'ossigeno era somministrato a 6 l/min per 15 minuti.

Rozen (816) riporta che 3 pazienti che non rispondevano a flussi di ossigeno pari a 7-10 l/min vedevano le loro crisi risolversi aumentando il flusso di erogazione a 14-15 l/min.

Nel 2009 è stato pubblicato un trial randomizzato verso placebo (aria) in cui si è dimostrato che l'inalazione di ossigeno al 100%, a 12 l/min per 15 min determina, in pazienti con **cefalea a grappolo episodica e cronica**, una remissione del dolore a 15 minuti dal termine del trattamento (*end-point* primario) nel 78% degli attacchi trattati con ossigeno rispetto al 20% delle crisi in cui si somministrava solo aria (817).

Eventi avversi Non sono stati segnalati effetti collaterali degni di nota.

Ossigeno iperbarico Un'analisi Cochrane di 9 studi su un totale di 201 pazienti suggerisce una modesta efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica. Dati il costo e la scarsa disponibilità sono necessari ulteriori studi per definirne la reale utilità in pazienti non responsivi alla terapia standard. **Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non descritti; Livello di raccomandazione IV** (818).

DERIVATI DELL'ERGOT

Ergotamina

Dati di efficacia Lo studio di confronto con placebo, condotto da Sicuteri et al. (819) in una piccola casistica, ha dimostrato che 250 µg di **ergotamina tartrato**, per **via intramuscolare**, riducono intensità e durata delle crisi nella **forma episodica e cronica**. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi non riferiti; Livello di raccomandazione IIIa.**

L'associazione di **ergotamina tartrato** (1 mg) e **caffeina** (100 mg), in **compresse** alla dose media di 2 cpr è risultata efficace in 13 di 14 soggetti trattati (820). Si sono registrati alcuni effetti collaterali (lieve vertigine, nausea, fastidio addominale). In un paziente che aveva assunto 6 cpr al dì, per 20 giorni consecutivi, sono comparsi crampi muscolari, gastroenterite e ritenzione urinaria. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, lievi-moderati; Livello di raccomandazione IIIa.**

Magee et al., nel 1952 (821), hanno testato l'efficacia di una **formulazione in supposte**, contenenti 2 mg di **ergotamina tartrato** e 100 mg di **caffeina**, oppure 2 mg di **ergotamina tartrato** e 200 mg di **caffeina**, o ancora 2 mg di **ergotamina tartrato**, più 100 mg di **caffeina**, più 100 mg di **bellafolina**. La dose somministrata per attacco è stata di ½ - 2 supposte. Su 20 pazienti trattati, 14 hanno beneficiato della terapia. L'effetto collaterale maggiormente riportato è stata la nausea. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali, lievi; Livello di raccomandazione IIIa.**

L'**ergotamina tartrato** è stata proposta per **via inalatoria**, con un erogatore di puff da 0,36 mg per via orale, dopo una espirazione forzata e in corso della successiva profonda inspirazione. Il dosaggio varia da 1 a 6 puff per **attacco**. Al trattamento risponde il 71%-85 % dei pazienti. Gli effetti collaterali più frequenti sono nausea e vomito (822, 823). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, lievi-moderati; Livello di raccomandazione IIIa.**

Osservazioni In Italia è presente una **formulazione per somministrazione intramuscolare di ergotamina tartrato** al dosaggio di 0,25 e 0,50 mg per fiala, che non ha indicazioni per la cefalea a grappolo. Esistono inoltre una **preparazione orale** in associazione con caffeina (ergotamina tartrato 1 mg + caffeina anidra 100 mg) e una **preparazione rettale**, sempre in associazione con caffeina (ergotamina tartrato 2 mg + caffeina 100 mg). Queste due preparazioni hanno l'indicazione per la cefalea a grappolo, definita cefalea istaminica.

Diidroergotamina

Dati di efficacia La diidroergotamina spray nasale, alla dose di 0,5 mg per **narice**, in soggetti affetti da **cefalea a grappolo episodica**, determina una significativa attenuazione del dolore, ma non la sua scomparsa (824). **Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica?; Eventi avversi frequenti, lievi-moderati; Livello di raccomandazione IV.**

Osservazioni In Italia la diidroergotamina è disponibile solo in formulazioni per via orale.

ANESTETICI

Cocaina

L'applicazione di una soluzione di cocaina sulla regione del forame sfenopalatino omolaterale al dolore è in grado di interrompere una crisi di CG indotta da nitroglicerina. L'applicazione di 0,3-0,4 cc di **una soluzione di cocaina al 10%** (25-35 mg), in corso di crisi spontanea ha determinato l'interruzione di circa l'80% delle crisi. Anche la **concentrazione del 5%** si è dimostrata efficace. L'efficacia della cocaina, applicata in ambedue le narici, come **soluzione al 10%**, nella misura di 1 ml circa, è stata rilevata in uno studio controllato verso placebo (soluzione fisiologica), in soggetti affetti sia dalla forma **cronica** che da quella **episodica** di CG in cui la crisi dolorosa era però indotta da 0,9 mg di trinitrina (825-827). Non sono stati rilevati effetti collaterali, ad eccezione di un lieve stato di eccitazione in un paziente che ne aveva abusato. La cocaina non è disponibile in Italia come medicamento. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.**

Lidocaina

In due studi in aperto è stata testata la capacità di una **soluzione di lidocaina al 4%** di controllare la crisi di CG, prevalentemente (828) o esclusivamente (829) in soggetti con forma episodica, con metodiche differenti e risultati discordanti. Nello studio di Costa et al. (827), oltre alla cocaina, i pazienti affetti da cefalea a grappolo sperimentavano, nella crisi indotta da trinitrina, anche l'uso endonasale bilaterale di 1 ml di una soluzione al 10% di lidocaina, che è risultato significativamente più efficace rispetto alla somministrazione della sola soluzione fisiologica utilizzata come placebo. In Italia la lidocaina è indicata per l'anestesia locale. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.**

SOMATOSTATINA E ANALOGHI

Somatostatina

In uno studio controllato con placebo la somatostatina, 25 µg in 50 ml di soluzione fisiologica, per via endovenosa in 20 minuti (830), ha determinato una riduzione dell'intensità e della durata della crisi. In Italia la somatostatina non ha l'indicazione per il trattamento della CG. **Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.**

Octreotide

Tale analogo della somatostatina con emivita più lunga (1,5 ore), è stato testato in uno studio controllato vs placebo, randomizzato, *cross-over*, in pazienti con **CG, episodica e cronica**, con crisi di durata non inferiore ai 45 min (831). Sono stati somministrati s.c. 100 µg del farmaco, diluiti in 1 ml di solvente. L'*end-point* primario (riduzione dell'intensità della crisi a 30 minuti dalla somministrazione) è stato raggiunto dal 52% dei soggetti trattati con octreotide vs il 16% di quelli trattati con placebo. Gli eventi avversi (17% con octreotide vs 9% con placebo), erano non gravi (nausea, meteorismo, diarrea). In Italia l'octreotide non ha l'indicazione per il trattamento della CG. **Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +++; Valutazione clinica ?; Eventi avversi occasionali lievi-moderati; Livello di raccomandazione IV.**

ANFETAMINICI

Metilfenidato

Il metilfenidato 10 mg per os ha determinato la rapida risoluzione (10-15 min) della crisi anche indotta da nitroglicerina in un paziente affetto da **CG episodica** (832).

Osservazioni: In Italia il metilfenidato non ha l'indicazione per il trattamento della CG. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.**

ANTIPSICOTICI

Olanzapina

Dati di efficacia Rozen (2001), in uno studio in aperto, ne ha mostrato la capacità di interrompere la crisi in 5 pazienti, 4 affetti da **forma cronica** e uno da **forma episodica** con dosi di 2,5 - 10 mg, entro 20 minuti dalla somministrazione del farmaco (833). L'effetto collaterale maggiormente riportato è stata la sonnolenza. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi frequenti, lievi; Livello di raccomandazione IV.**

Osservazioni In Italia l'olanzapina non ha l'indicazione per la CG.

OPPIOIDI

Marijuana

In un paziente affetto da **CG episodica**, resistente ad ogni tipo di trattamento acuto, l'**inalazione** volontaria di ma-

rijuana determinava una interruzione della crisi dolorosa entro 5 min. (834).

Dronabinolo

Il dronabinolo, un analogo sintetico del principio attivo della *cannabis sativa*, somministrato *per os* alla dose di 5 mg rappresentava, nello stesso soggetto descritto da Robbins et al. (2009) (834), l'unico presidio farmacologico in grado di controllare, in 5-15 min, la crisi di **CG episodica**.

Osservazioni Il dronabinolo non è presente in commercio in Italia. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.**

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA SINTOMATICA DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

Farmaco	Dose	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Sumatriptan	6 mg sc	I	
Sumatriptan	20 mg spray nasale	II	Non ha l'indicazione per la CG.
Ossigeno gassoso	6-15 l/min per 15 min per inalazione	I	

TERAPIA NON FARMACOLOGICA SINTOMATICA DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

Le **manovre utilizzate dai pazienti** per bloccare l'attacco (applicazioni topiche calde o fredde, compressione, massaggio ecc.) sono risultate inefficaci nel 31% dei casi; il 15% dei pazienti ha riferito un buon controllo del dolore e il restante 54% un miglioramento temporaneo (401). **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica 0; Eventi avversi -.**

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PREVENZIONE DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

REGOLE GENERALI

La terapia di profilassi è fondamentale nel trattamento della CG, perchè la sola terapia dell'attacco è resa inattuabile dall'alta frequenza di crisi così come dalla loro repentinità e fugacità.

Vi sono forme di CG episodica caratterizzate da grappoli di breve durata (**minigrappoli**), in cui l'intervento terapeutico può essere limitato al solo approccio sintomatico.

L'**obiettivo** della terapia di profilassi è quello di indurre una rapida scomparsa delle crisi e, conseguentemente, di ottenere una risoluzione del grappolo. Obiettivi secondari sono, in alternativa, la riduzione della frequenza, della intensità e della durata delle crisi.

L'efficacia di questa terapia si può valutare solo nelle forme croniche. Nelle forme episodiche, infatti, vi è sempre il dubbio che il periodo attivo si sia esaurito spontaneamente e non a causa della terapia instaurata.

I principi del trattamento di profilassi possono essere così definiti: instaurare precocemente la terapia, specie nelle forme episodiche; proseguirla per due settimane dalla comparsa dell'ultima crisi; sospenderla gradualmente, ritornando alla dose terapeutica qualora le crisi si ripresentino; iniziare un nuovo ciclo di terapia alla ricomparsa del successivo grappolo. La scelta del farmaco dipende da diversi fattori: età e stile di vita del paziente; durata prevista della fase attiva; episodicità o cronicità della forma trattata; risposta a precedenti trattamenti; effetti collaterali riportati; presenza di controindicazioni.

La politerapia è utile in pazienti resistenti alla monoterapia (835, 836) e è giustificata anche nei casi di intolleranza a dosi submassimali del farmaco di prima scelta, in cui invece di aumentare il dosaggio del primo farmaco,

è più opportuno praticare una terapia *add on* (837).

SCELTA DEL FARMACO NELLA PROFILASSI DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

ISTAMINA

Dati di efficacia La maggior parte dei pazienti trattati da Horton (838) che per primo utilizzò questa molecola nella CG, mostrava assenza di crisi per periodi compresi tra 2 settimane e 18 mesi.

Un lavoro retrospettivo su 12 soggetti affetti da **CG cronica**, insensibili alle comuni terapie di profilassi a cui veniva somministrato **solfato di istamina**, 2,75 mg in 250 cc il primo giorno, con titolazione a 11 mg in 500 cc nei successivi 9 giorni mostrava il 75%-100% di riduzione della frequenza delle crisi in un terzo dei casi, il 10%-49% di riduzione in un altro terzo e una variazione non significativa nel rimanente terzo (839).

Eventi avversi Sono rappresentati prevalentemente da cefalea, *flushing*, nausea, vomito e diarrea.

Osservazioni L'istamina non è disponibile nel nostro prontuario terapeutico.

CG episodica *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.*

CG cronica (istamina solfato) *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi occasionali/lievi/moderati; Livello di raccomandazione IIIa.*

CALCIO-ANTAGONISTI

Verapamile

Dati di efficacia Il verapamile ha mostrato, in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, alla dose di 120 mg x 3/die, un effetto terapeutico significativo, in pazienti con **CG episodica** (840) confermandosi come farmaco di prima scelta, laddove non controindicato, nella CG.

Per la **forma cronica di CG** non vi sono studi clinici controllati. In uno studio in aperto (841) il verapamil determinava un miglioramento in 9 di 15 soggetti con CG cronica, in media 5 settimane dopo l'inizio della terapia e con dosi più alte di quelle impiegate nella forma episodica (120-1200 mg). In uno studio in doppio-cieco, di confronto con carbonato di litio, il calcio-antagonista, alla dose di 120 mg x 3/die, determinava un marcato miglioramento clinico in oltre il 50% di soggetti con **CG cronica** (842). Blau e Engel (843) hanno valutato prospetticamente 70 pazienti consecutivi, 52 con **forma episodica** e 18 con **forma cronica di CG** rilevando che il verapamile determinava la scomparsa delle crisi nel 94% dei soggetti episodici e nel 55% dei cronici. Le dosi erano comprese tra 200 e 480 mg, distribuite in tre somministrazioni giornaliere. In pochi pazienti sono state raggiunte dosi fino a 960 mg.

Eventi avversi Più rilevanti: aritmie nel 19% dei casi e bradicardia nel 36%. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico nei pazienti trattati con verapamile, per il rischio di blocco atrio-ventricolare e di bradicardia sintomatica (844, 845).

In Italia il verapamile non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

CG episodica *Livello di evidenza A; Forza scientifica dell'evidenza +++; Valutazione clinica +++; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione I.*

CG cronica *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica +++; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IIIa.*

INDOMETACINA

Dati di efficacia In un soggetto con CG cronica, resistente ai comuni trattamenti, l'indometacina (100 mg x 3/die per os) determinava una notevole riduzione del numero delle crisi, e con 150 mg x 3/die le crisi scomparivano (846). Dosi così alte venivano assunte assieme a ranitidina.

Osservazioni In Italia l'indometacina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG

CG cronica *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.*

STEROIDI

Prednisone

Dati di efficacia Uno studio retrospettivo, su pazienti con **CG episodica e cronica** (847) con dosi da 10 a 80 mg/die somministrate per 3-10 giorni e successivamente ridotte gradualmente, in 10-30 giorni ha mostrato nel 73% dei pazienti una riduzione delle crisi di oltre il 50%. Il 58% dei pazienti andava incontro a completa risoluzione. I migliori risultati si verificavano con dosi ≥ 40 mg/die. Allo scalare del farmaco le crisi si ripresentavano. L'efficacia del trattamento non variava tra la **forma episodica e quella cronica**.

Osservazioni In Italia il prednisone non ha l'indicazione per il trattamento della CG. **CG episodica. Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +++; Eventi avversi-; Livello di raccomandazione IIIa.**

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +++; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IIIb.

Metilprednisolone

Dati di efficacia In uno studio in aperto, condotto su 14 soggetti affetti da **CG episodica**, la somministrazione di **metilprednisolone** e.v. (250 mg in 100 cc di soluzione fisiologica per 3 giorni consecutivi), seguita da **prednisone**, alla dose di 90 mg/die per *os* per i successivi 10 giorni e successivamente scalato in un periodo di 4 settimane, determinava beneficio, rispetto a grappoli trattati, prevalentemente, con dosi piene di verapamile (848). In uno studio successivo su pazienti affetti da **CG episodica**, la somministrazione di un **unico bolo e.v.** di metilprednisolone (30 mg/kg in 500 cc di soluzione fisiologica in 3 ore) determinava una interruzione del grappolo per 2-3 giorni, con successiva pronta ripresa delle crisi, nella quasi totalità dei pazienti (849).

Osservazioni In Italia il metilprednisolone non ha l'indicazione per il trattamento della CG. Con le dosi e la durata di trattamento utilizzate non si osservano eventi avversi.

CG episodica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.

Testosterone

Dati di efficacia Il trattamento della **CG in fase attiva** con **testosterone propionato** (850), articolato in due settimane, somministrando 25 mg i.m. la prima settimana e 10 mg i.m. la seconda, ha determinato una drastica riduzione del numero delle crisi o la loro scomparsa. I soggetti con **forma cronica** non hanno mostrato alcun beneficio.

Osservazioni In Italia il testosterone propionato non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

CG episodica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.

ANTIPSICOTICI

Litio

Dati di efficacia e Eventi avversi In una *review* del 1981 (851) Ekbom, che per primo aveva introdotto il litio nella terapia della CG, evidenziava che il suo utilizzo in 106 pazienti, di cui 75 con la **forma cronica**, determinava in gran parte di essi un netto miglioramento del quadro clinico (*range* terapeutico: 0,4 - 1,2 mmol/l). Tra gli effetti collaterali emergevano tremore, vertigine, dolore addominale, vomito e letargia in un singolo caso. In uno studio condotto da Manzoni et al nel 1983 (852), l'80% circa di 22 pazienti con **CG cronica**, trattati con dosi di **litio carbonato** pari a 300 mg x 3/die e con una litiemia di 0,3 - 0,8 meq/l, rispondeva positivamente al farmaco. L'interruzione della terapia induceva la rapida ripresa delle crisi in una parte dei pazienti, in altri la remissione si protrasse fino a 6 mesi. Tra gli effetti collaterali sono stati segnalati due casi di gozzo eutiroideo, prontamente regredito alla sospensione della terapia. Uno studio di Bussone et al. (842), in doppio cieco, *cross-over*, di confronto tra **litio carbonato** (300 mg x 3/die) e verapamile (120 mg x 3/die), somministrati per 8 settimane a soggetti affetti da **CG cronica**, ha evidenziato l'efficacia di entrambi i farmaci rispetto al placebo, somministrato nelle due settimane precedenti l'inizio di uno dei due trattamenti. L'assunzione del litio determinava la comparsa di effetti collaterali nel 29% dei casi, rappresentati soprattutto da disturbi gastrointestinali e tremore. In un studio clinico più recente, controllato verso placebo, in parallelo, 800 mg di litio carbonato a lento rilascio, somministrati la sera prima di andare a dormire per un periodo di 7 giorni a soggetti con **CG episodica**, non si sono dimostrati superiori al placebo nei due *end-point* prefissati: scomparsa delle crisi o loro riduzione di oltre il 50% entro la prima settimana (853). La litiemia oscillava tra 0,5 e 0,6 mmol/l. Gli effetti collaterali sono stati rari, con premienza della poliuria.

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti; Livello di raccomandazione IIIb.

Clorpromazina

Dati di efficacia In uno studio retrospettivo su 12 soggetti affetti da CG l'uso di clorpromazina, a dosi variabili da 75 a 700 mg/die (prevalentemente 100 mg), determinava un rapido controllo della sintomatologia entro un lasso di tempo compreso tra 1 e 2 settimane (854) in 11 dei 12 pazienti valutati. Il trattamento veniva continuato per 2-3 settimane dall'interruzione del grappolo.

Eventi avversi Non sono stati osservati eventi avversi degni di nota.

CG episodica e cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi - ; Livello di raccomandazione IV.

FARMACI ANTISEROTONINERGICI

Metisergide

Dati di efficacia Il primo Autore a testare l'uso della metisergide nella CG è stato Sicuteri nel 1959 (855). In una review di Curran et al. del 1967 (856) veniva riportato che ben 327 su 451 soggetti affetti da CG trattati con metisergide (72,5 %) avevano trovato un sostanziale beneficio. Rooke et al. (857) somministrarono metisergide (8-16 mg/die) a 74 pazienti con CG, con miglioramento della sintomatologia in 57. Friedman e Elkind (1963) (858) hanno trattato 54 pazienti con dosi iniziali del farmaco pari a 6 mg in tre somministrazioni, raggiungendo i 16 mg soltanto in rari casi con risultati analoghi. Lo studio che ha coinvolto il maggior numero di pazienti (159 casi) è quello di Lovshin (859). L'Autore ha utilizzato metisergide al dosaggio di 8 mg/die, con percentuali di miglioramento attorno al 77%. Di rilievo è anche la serie di Graham (860), con 90 pazienti trattati, di cui ben il 76% mostrava un chiaro beneficio. Graham raccomanda di iniziare con dosi di 2 mg e di salire di dosaggio ogni 3-7 giorni, fino a raggiungere un dosaggio massimo di 8 mg per ridurre l'insorgenza di eventuali effetti collaterali. Anche la sospensione del farmaco dovrebbe essere eseguita gradualmente.

Osservazioni Il farmaco non è in commercio in Italia.

Gli **Eventi avversi** (nausea, vertigine soggettiva, epigastralgia, irrequietezza, sonnolenza, crampi) si verificano più frequentemente con dosi superiori ad 8 mg/die e solo nel 10% si rende necessario interrompere il trattamento. Si sconsiglia di assumere il farmaco per più di 6 mesi consecutivi per la possibilità della comparsa di fibrosi polmonare e retroperitoneale (861).

CG episodica e cronica Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti, lievi moderati, rari gravi; Livello di raccomandazione IIb.

Lisuride

Dati di efficacia La lisuride è stata somministrata, a dosaggi variabili da 0,075 a 0,400 mg/die, a pazienti affetti da CG, sia **episodica** che **cronica** (862), in uno studio in aperto. In tutti i casi ha determinato un marcato beneficio, senza che si verificasse alcun effetto collaterale degno di rilievo.

Osservazioni Si ricorda che in Italia la lisuride è presente con dosaggi di 0,2-0,5 mg e **non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.**

CG episodica e cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi; Livello di raccomandazione IV.

Pizotifene

Dati di efficacia Sicuteri (863) ha riportato risultati parzialmente soddisfacenti nella profilassi della CG. Ekbom (864) ha somministrato il farmaco a 28 soggetti con **CG episodica** (1-4 mg, dose media pari a 2,4 mg) con titolazione in 15 giorni, per 4-12 settimane (media 5 settimane). Nel 21% dei soggetti vi è stata interruzione del grappolo, nel 36% dei casi un miglioramento clinico caratterizzato da riduzione > 50% di frequenza o gravità delle crisi, con significativa differenza rispetto al placebo.

Eventi avversi Gli eventi avversi più frequenti sono sonnolenza e aumento di peso.

CG episodica. Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti, lievi-moderati; Livello di raccomandazione IIIa.

DERIVATI DELL'ERGOT

Ergotamina

Dati di efficacia e Eventi avversi In una serie di 17 casi clinici, l'ergotamina per via intramuscolare, utilizzata durante la fase attiva (865) a dosi da 0,25-0,50 mg/die a 0,25 mg x 4/die (in un solo caso si arrivava a 2 mg/die), induceva quasi sempre la completa scomparsa delle crisi, senza alcun accorciamento del grappolo e con eventi avversi quali sonnolenza intensa, anoressia, disgeusia, stordimento.

CG episodica e cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ?; Eventi

avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.

Diidroergotamina

Dati di efficacia e eventi avversi La diidroergotamina, in uno studio retrospettivo, alla dose di 0,5- 1 mg x 3/die per via endovenosa, previa somministrazione di fleboclisi con 10 mg di metoclopramide, si è dimostrata in grado di interrompere il grappolo sia **episodico** che **cronico**, resistente alle usuali terapie (866). In un altro ampio studio retrospettivo nei primi tre giorni venivano somministrati a pazienti ospedalizzati al mattino 0,5 mg e.v. e nel pomeriggio 1 mg e.v., mentre alla sera era prevista un'autosomministrazione di 0,5-1 mg s.c. o 1 mg **spray nasale**. Le prime due somministrazioni erano precedute da 10-20 mg di **metoclopramide orale** (867). A domicilio la terapia proseguiva con 1 mg x 2/die di **diidroergotamina s.c.** fino a due settimane a partire dalla prima iniezione endovenosa, ridotta ad 1 mg/die per tutta la terza settimana. Si otteneva la totale scomparsa delle crisi o la riduzione della frequenza superiore al 50% nell'88% dei pazienti con CG episodica e nel 57% di quelli con CG cronica. Gli **eventi avversi** erano modesti, con interruzione del trattamento solo in 7 pazienti.

CG episodica e cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi occasionali, moderati; Livello di raccomandazione IV.

TRIPTANI

Indicazioni 1) forme di CG con ripetuti attacchi giornalieri e con scarsa o nulla risposta alle comuni terapie di profilassi; 2) associazione ad una terapia di profilassi prescelta di **una profilassi a breve termine** detta anche **terapia di transizione** all'inizio del grappolo, in attesa che la terapia di profilassi a lungo termine faccia sentire i propri effetti; 3) profilassi a breve termine nel trattamento dei grappoli di breve durata o minigrappoli.

Sumatriptan

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, vs placebo, il sumatriptan (100 mg per 3 volte/die per 7 giorni) non ha determinato una significativa riduzione della frequenza di crisi (868).

Naratriptan

In alcuni *case report* (869-871), alla dose di 2,5 mg 1 o 2 volte al dì si è dimostrato capace di interrompere il grappolo o di ridurre il numero delle crisi. In alcuni pazienti la terapia è stata protratta per 2-4 mesi, senza effetti collaterali degni di nota.

Osservazioni Il naratriptan non è in commercio in Italia.

Eletriptan

Alla dose di 40 mg 2 volte al dì per 6 giorni, ha determinato una riduzione significativa del numero delle crisi in uno studio in aperto (872) in 1/3 dei pazienti. Quasi tutti i *responders* stavano eseguendo una profilassi con verapamil. Al contrario i *non responders* erano pressoché tutti senza profilassi.

Osservazioni In Italia l'eletriptan non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Frovatriptan

In uno studio retrospettivo (873) il frovatriptan, alla dose di 2,5 mg, per 4-14 giorni, in pazienti con **CG episodica** contemporaneamente ad un trattamento preventivo con verapamil, si è dimostrato capace di controllare rapidamente le crisi. In soggetti con **CG cronica** resistente al trattamento profilattico, la dose di 5 mg in unica somministrazione o di 2,5 mg 2 volte al dì, ha ridotto il numero delle crisi. Il trattamento è stato protratto fino ad 8 mesi senza effetti collaterali degni di nota.

Osservazioni In Italia il frovatriptan non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

CG episodica e cronica. Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi occasionali, non riportati; Livello di raccomandazione IV.

DERIVATI DELL'ACIDO OMOVANILLICO

Capsaicina

Dati di efficacia L'applicazione **bilaterale** sulla **mucosa nasale**, a distanza di circa 1 cm dalle narici, di una soluzione di capsaicina, alla dose di 300 µg per narice, ripetuta fino a completa desensibilizzazione, determinava, in pazienti affetti da CG, sia nella **forma episodica che in quella cronica**, una marcata riduzione fino alla scomparsa delle crisi (874). In un studio successivo è stato dimostrato che era efficace solo l'applicazione nella **narice omolaterale al dolore** (875).

Osservazioni In Italia la capsaicina non è disponibile in commercio per trattamenti endonasali.

CG episodica e cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi frequenti moderati; Livello di raccomandazione IIIa.

Civamide

Dati di efficacia In uno studio clinico controllato verso veicolo è stato dimostrato che l'**instillazione nasale bilaterale** di 25 µg di civamide, isomero sintetico della capsaicina, per 7 giorni consecutivi determinava una riduzione significativa del numero delle crisi in pazienti affetti da **CG episodica**, al termine della prima settimana post-trattamento (876). Tale *trend* al miglioramento si manteneva nei successivi 14 giorni, senza però raggiungere, in questo caso, la significatività statistica.

Osservazioni La civamide non è in commercio in Italia.

CG episodica Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi frequenti, lievi; Livello di raccomandazione IV.

MELATONINA

Dati di efficacia Alla dose di 10 mg per os, per 2 settimane, ha ridotto significativamente il numero delle crisi in 18 pazienti affetti da **CG episodica** (877, 878). Uno studio (879) su pazienti affetti da **CG episodica non responders** a trattamenti profilattici standard ha dimostrato che l'aggiunta di 2 mg di **melatonina a rilascio controllato** non determinava alcun miglioramento della sintomatologia.

Osservazioni La melatonina non è considerato un farmaco.

CG episodica Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ?; Eventi avversi frequenti, lievi, Livello di raccomandazione IV.

AGONISTI DEI RECETTORI A₂ - ADRENERGICI CENTRALI

Clonidina

Uno studio in aperto su 13 pazienti con CG (8 con **forma episodica** e 5 con **forma cronica**) per 7 giorni, ha fornito risultati positivi, un secondo studio condotto per 2 settimane su 16 pazienti con **CG episodica** non ha evidenziato alcun beneficio (880, 881).

Osservazioni In Italia la clonidina non ha l'indicazione per il trattamento della CG.

CG episodica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV (solo per la forma cronica).

Tizanidina

Dati di efficacia La tizanidina, in soggetti affetti da **CG cronica** resistenti al trattamento profilattico, a dosi comprese tra 3 mg x 4 e 8 mg x 3/die, in aggiunta al trattamento in atto, per 8-10 settimane ha determinato nella maggior parte dei casi la scomparsa delle crisi che persisteva anche dopo la sospensione degli altri farmaci di profilassi (882).

Eventi avversi Sonnolenza e secchezza delle fauci sono stati lamentati da una minoranza di pazienti.

Osservazioni In Italia la tizanidina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi occasionali, lievi; Livello di raccomandazione IV.

GABA - AGONISTI

Baclofen

Dati di efficacia Il baclofen è stato testato su 9 pazienti affetti da **CG episodica** e successivamente la casistica è stata portata a 16 pazienti (883, 884), al dosaggio iniziale di 5 mg x 3/die per os, con aumento dopo due giorni a 10 mg x 3/die. In 12 casi il grappolo si è interrotto, nella maggioranza dei casi entro la prima settimana di terapia. Non sono stati riportati eventi avversi degni di nota.

Osservazioni In Italia il baclofen ha l'indicazione per stati di spasticità di varia origine, non per la cefalea a grappolo.

CG episodica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi -; Livello di raccomandazione IV.

ANTIEPILETTICI

Valproato di sodio

Dati di efficacia Uno studio in aperto ne ha evidenziato l'efficacia (885). Uno studio clinico controllato verso placebo, in cui è stato somministrato un dosaggio da 1 a 2 g/die (886), per due settimane, ha mostrato un 50% di *responders*, mentre il gruppo placebo ne annoverava il 62%. L'alta frequenza di *responders* nel gruppo placebo, verosimilmente dovuta ad alti tassi di remissioni spontanee, non consentiva di concludere per un'azione efficace del farmaco in questa patologia.

Osservazioni In Italia il valproato di sodio non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +/0; Valutazione clinica?; Livello di raccomandazione IV.**

Topiramato

Dati di efficacia e Eventi avversi Wheeler e Carrazana (887) hanno osservato un rapido miglioramento del quadro clinico in 10 pazienti trattati con 50-125 mg/die con completa remissione entro le prime 3 settimane di terapia in 9 pazienti e una riduzione della durata del grappolo nella totalità dei casi. Uno studio prospettico (888) su 26 pazienti con forma sia **cronica** (n = 14) che **episodica** (n = 12), utilizzando dosi tra 25 e 200 mg/die (media = 100 mg), mostrava analoghi risultati per efficacia e buona tollerabilità. Solo 6 pazienti interrompevano lo studio per eventi avversi (parestesie e sonnolenza), o per inefficacia. In uno studio in aperto di Leone et al. (889) il topiramato, alla dose di 50-250 mg/die per 20 giorni non determinava differenze nella frequenza delle crisi rispetto a prima del trattamento.

Osservazioni In Italia il topiramato non ha l'indicazione per la cefalea a grappolo. **Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +; Eventi avversi frequenti lievi, moderati; Livello di raccomandazione III.**

Gabapentin

Efficacia e Eventi avversi Dopo la descrizione di un caso clinico di CG cronica che aveva ottenuto buoni risultati da un trattamento con gabapentin alla dose di 1800 mg/die (890) Leandri et al. (891) hanno presentato i risultati di un lavoro in aperto su 12 pazienti con CG, 8 affetti da **forma episodica** e 4 da **forma cronica**, resistenti agli usuali trattamenti. Il gabapentin è stato somministrato inizialmente al dosaggio di 100 mg x 3/die, con successiva titolazione fino a 300 mg x 3/die con remissione entro 8 giorni dall'inizio del trattamento e con scarsi eventi avversi (sonnolenza). In 8 pazienti affetti da **CG cronica**, resistenti alle comuni terapie, il farmaco aggiunto alla terapia di profilassi in atto mostrava una marcata riduzione del numero delle crisi o l'interruzione del grappolo (892). In un caso è comparsa impotenza, regredita alla sospensione del farmaco. Recentemente Vucovic et al. (893), in uno studio in aperto, hanno somministrato, a 14 pazienti con **CG episodica**, per un periodo pari alla presunta durata del grappolo più un mese per la sospensione graduale, gabapentin ad un dosaggio compreso tra 900 e 2400 mg/die con riduzione della frequenza di crisi del 45% e dell'intensità delle singole crisi del 50%. Gli effetti collaterali erano presenti nella metà circa dei pazienti trattati e di entità lieve/moderata, non si è verificato nessun caso di *drop-out*. I disturbi più frequentemente riferiti erano sonnolenza e capogiro.

Osservazioni In Italia il gabapentin non ha indicazioni nella cefalea a grappolo.

CG episodica e cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica?; Eventi avversi frequenti lievi, moderati; Livello di raccomandazione III.

ALTRI FARMACI

CLOMIFENE CITRATO

Il farmaco è stato somministrato in un caso di CG resistente, alla dose iniziale di 50 mg/die per os, successivamente portata a 100 mg/die, con ottimi risultati. Dopo tre mesi la terapia è stata interrotta, con rapida ripresa della sintomatologia. Da segnalare che, in corso di terapia, vi è stato un notevole miglioramento anche del ritmo sonno-veglia, prima alterato (894).

Osservazioni Il clomifene citrato non è in commercio in Italia.

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi frequenti lievi, moderati; Livello di raccomandazione IV.

PRAMIPEXOLO

In un paziente affetto da **CG cronica**, colpito da parkinsonismo dell'emisoma controlaterale a quello affetto dalla cefalea, la somministrazione di 1 mg x 3/die per os ha determinato, al termine del secondo mese di terapia, la completa risoluzione della cefalea (895).

Osservazioni In Italia il pramipexolo non ha l'indicazione per il trattamento della CG. **Livello di raccomandazione IV.**

METILFENIDATO

Un *case report* segnala l'efficacia di 10 mg per os di metilfenidato nella **CG episodica**; la **somministrazione quotidiana** impedisce l'insorgenza delle crisi, anche dopo la sua sospensione (896).

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.

LEVO-METADONE

In un paziente con CG cronica dipendente da dinorfina, il trattamento con 5 mg/die per os di levo-metadone, determinava la completa risoluzione delle crisi che ricomparivano alla sua sospensione (897).

Osservazioni Il levo-metadone non è in commercio in Italia. È disponibile il **metadone cloridrato**, che ha l'indicazione per il trattamento sintomatico dei dolori intensi, specie se di natura neoplastica e post-operatoria.

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.

WARFARIN (2,5 mg-10 mg)

È risultato efficace in 4 pazienti con **CG cronica**, in trattamento con farmaci di profilassi senza beneficio, in cui dopoo alcuni mesi di terapia è stato possibile ridurre o sospendere il farmaco di profilassi. In un caso il beneficio si è mantenuto per diversi mesi dopo la sospensione del trattamento.

Osservazioni In Italia il warfarin non ha l'indicazione per il trattamento della CG (898).

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.

TOSSINA BOTULINICA

Dati di efficacia In uno studio in aperto (899) la tossina botulinica, alla dose cumulativa di 50 UI, ha determinato la riduzione di almeno la metà del numero delle crisi in 1/3 dei pazienti con **CG cronica**. La **terapia** con BTX-A è stata di tipo **add-on**, rispetto a preesistenti terapie di profilassi. I *responders* assumevano per lo più **verapamile** ad alte dosi.

Osservazioni In Italia la BTX-A non ha l'indicazione per il trattamento della CG.

CG cronica Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica; Eventi avversi non riportati; Livello di raccomandazione IV.

OSSIGENO IPERBARICO

Dati di efficacia A quattro soggetti affetti da CG cronica è stato somministrato **ossigeno al 100% in camera iperbarica a 2,5 ATA per 70 min** in aggiunta alla terapia farmacologica di profilassi, per 2 settimane consecutive. Un paziente non ha terminato la cura per comparsa di barotrauma all'orecchio. In un caso si è verificata la scomparsa delle crisi per 31 giorni dal termine delle sedute. In altri due casi la frequenza si è ridotta, aumentando nuovamente al termine del trattamento. L'ultimo paziente non ha riferito alcun beneficio (900). In uno studio in doppio cieco, *cross-over*, controllato, i pazienti affetti da **CG episodica o cronica** venivano sottoposti ad inalazione di ossigeno al 100% o di aria in camera iperbarica a 2,5 ATA, per due volte, a distanza di 24 ore l'uno dall'altro, per 70 minuti. Il trattamento veniva ripetuto dopo una settimana o al verificarsi dei criteri di inclusione (almeno 6 crisi nella settimana precedente). Il trattamento con aria determinava una significativa riduzione delle crisi nei soggetti affetti dalla forma episodica con assenza di differenze tra i due trattamenti (901). Rimane il dubbio se sia la camera iperbarica in sé a determinare il miglioramento che durava per un periodo variabile da una settimana a più di un anno (Livello di raccomandazione IV).

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA DI PROFILASSI DELLA CEFALEA A GRAPPOLO EPISODICA

Farmaco	Dose	Evidenza scientifica	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Verapamile	80-120 mg x 3/die os	A	I	Non ha l'indicazione per CG.
Prednisone	50-75 mg/die os per 3-7 gg e successivamente scalare in 10 gg	C	IIIa	Non ha l'indicazione per CG.
Pizotifene	iniziare con 1 mg/die os, aumentando fino ad un massimo di 2,5 mg, da raggiungere in 2 settimane	C	IIIa	
Capsaicina	300 µg/die endonasale nella narice omolaterale fino a completa desensibilizzazione	C	IIIa	Non in commercio in Italia.
Metisergide	partire con 2 mg/die os in 3 somministrazioni, salendo gradualmente (ogni 3-7 gg) fino a 8 mg/die. Non superare i 6 mesi di trattamento	B	IIIb	Non più in commercio in Italia.

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA DI PROFILASSI DELLA CEFALEA A GRAPPOLO CRONICA

Farmaco	Dose	Evidenza scientifica	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Verapamile	80-120 mg x 3/die os	C	IIIa	Non ha l'indicazione per CG.
Istamina solfato	e.v. diluita in soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5 %. 1° giorno 2,75 mg in 250 cc, 2°-10 ° giorno 11 mg in 500 cc. Iniziale velocità di infusione 10 cc/ora per poi passare a 120 cc/ora.	C	IIIa	Non in commercio in Italia.
Capsaicina	300 µg/die endonasale nella narice omolaterale fino a completa desensibilizzazione	C	IIIa	Non in commercio in Italia.
Metisergide	partire con 2 mg/die os in 3 somministrazioni, salendo gradualmente (ogni 3-7 gg) fino a 8 mg/die. Non superare i 6 mesi di trattamento	B	IIIb	Non più in commercio in Italia.
Litio carbonato	300 mg x 3/die per non più di 22 settimane	C	IIIb	
Prednisone	50-75 mg/die os per 3-7 gg e successivamente scalare in 10 gg	C	IIIb	Non ha l'indicazione per CG. L'uso ripetuto può determinare, nel tempo, gravi effetti collaterali.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DI PROFILASSI DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

BLOCCHI ANESTETICI

Uno studio controllato, in doppio cieco, mostra l'efficacia del blocco del nervo grande occipitale nella CG, associando uno steroide all'anestetico locale (902). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza ++; Valutazione clinica ++; Eventi avversi rari.*

TECNICHE CHIRURGICHE

Sono costituite dalla lesione chirurgica o con radiofrequenze del nucleo del trigemino, dalla stimolazione del nervo occipitale e dalla stimolazione ipotalamica profonda. I risultati ottenuti dalla **lesione chirurgica o con radiofrequenze del nucleo del trigemino** sono controversi, inoltre è emersa un'imprevista importante tossicità del trattamento radio chirurgico (903-908). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi rari gravi.*

La stimolazione del nervo occipitale, procedura invasiva che consiste nell'impianto di un neurostimolatore a livello della giunzione occipito-cervicale mono o bilaterale, ha determinato in casistiche limitate di pazienti un miglioramento della sintomatologia e della compromissione funzionale durante l'attacco (736, 909, 910). *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi rari.*

La stimolazione ipotalamica profonda prevede l'impianto di uno stimolatore nella porzione posteriore dell'ipotalamo e è stata testata in 16 soggetti con follow-up a 5 anni determinando nell'83% dei casi un notevole miglioramento e nel 61% dei casi totali la completa remissione (911-913). Uno studio con follow-up a 2 anni ha evidenziato la scomparsa del dolore nel periodo post-operatorio nel 71% dei casi. Lo spegnimento dello stimolatore determinava la ricomparsa del dolore dopo circa 2 mesi, che recedeva alla riaccensione del dispositivo (914). Infine uno studio in doppio cieco, prospettico e *cross-over* su 11 pazienti in cui sono stati confrontati periodi con elettrodo attivo e periodi con stimolazione sham ha mostrato che la stimolazione cronica riduce la frequenza di oltre 50% in oltre la metà dei casi (915). Schoenen ha riportato un caso di morte per emorragia cerebrale nella sua serie di 6 pazienti sottoposti a questo trattamento (916). Dovrebbe essere limitata ai casi di cefalea a grappolo cronica resistente a tutte le terapie farmacologiche. *Livello di evidenza B; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ++; Eventi avversi rari, molto gravi.*

ALTRE CEFALEE UNILATERALI CON SEGNI AUTONOMICI (TACs)

EMICRANIA CRONICA PAROSSISTICA

Per definizione è una cefalea responsiva all'**indometacina**, e quindi nei pazienti che non presentano una risposta al farmaco a dosi efficaci (25-200 mg) deve essere posta in dubbio la diagnosi (917, 918). Sono stati testati altri farmaci in pazienti che non tollerano il trattamento con indometacina. Tra questi sono da ricordare il **verapamil** (240-480 mg/die), l'inibitore selettivo della COX-2; celecoxib, 400 mg/die (919) e il **piroxicam** (20-40 mg/die) (920)*.

In alcuni casi refrattari a ogni terapia farmacologia è stata utilizzata la stimolazione ipotalamica profonda (911-913) con un certo successo, ma si tratta di casi numericamente estremamente ridotti, per cui al momento attuale è impossibile formulare qualunque giudizio. *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi rari, molto gravi.*

SHORT-LASTING UNILATERAL NEURALGIFORM HEADACHE ATTACKS WITH CONJUNCTIVAL INJECTIONS AND TEARING (SUNCT)

Le cefalee neuralgiformi di breve durata, unilaterali, con iniezione congiuntivale e lacrimazione (SUNCT) sono estremamente rare. Per la SUNCT sono stati condotti studi su piccole casistiche con **lidocaina per via e.v.** (1.3 mg/kg/h) (921). In alcuni *case reports* sono stati utilizzati steroidi e.v. o per os (**metilprednisolone** ≤ 1 mg/kg) (922). In casistiche relativamente più estese i farmaci più utilizzati sono gli antiepilettici e tra questi: **carbamazepina** (200-2000 mg/die), **gabapentin** (800-2700 mg/die), **topiramato** (50-200 mg/die), **lamotrigina** (100-400 mg/die) (923-929). La lamotrigina è stata maggiormente studiata in questa patologia per la buona efficacia e la discreta tollerabilità*.

In alcuni casi refrattari a ogni terapia farmacologia è stata utilizzata la stimolazione ipotalamica profonda (911-913) con un certo successo, ma si tratta di casi numericamente estremamente ridotti, per cui al momento attuale è impossibile formulare qualunque giudizio. *Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi rari, molto gravi.*

***Nota:** Poiché non esiste confronto con placebo o con altro principio attivo, ma i farmaci considerati dimostrano talora efficacia, si può collocare la Forza scientifica dell'evidenza tra lo 0 (inefficacia del farmaco) e (+).

ALTRE CEFALEE PRIMARIE

CEFALEA PRIMARIA TRAFITTIVA

Farmaco di profilassi di prima scelta è l'**indometacina**, a dosi iniziali di 50 mg, 1- 3 volte al giorno per 15-60 giorni, in associazione con gastroprotettori e con controllo della funzionalità renale (930). Di seconda scelta sono **Celecoxib** (100 mg x 2/die) e **Etoricoxib** (60 mg/die per periodi di 15-60 giorni) mentre **gabapentin**, **melatonina** e **nifedipina** sono considerate di terza scelta (931, 932).

CEFALEA PRIMARIA DA TOSSE

Data la brevità del dolore a seguito del fattore precipitante/scatenante, l'approccio terapeutico più importante è quello preventivo. L'efficacia dell'indometacina, dimostrata in uno studio in doppio cieco condotto su due pazienti (933) è stata poi confermata alla dose di 50-250 mg al dì, usualmente in associazione con un inibitore di pompa protonica (934-936). Vi sono casi clinici responsivi all'**acetazolamide** (937) e alla **metisergide** (938), a **naprossene**, **ergonovina**, **diidroergotamina** per via endovenosa e **fenelzina** (934, 939). Alcuni Autori hanno riportato un beneficio dopo l'esecuzione di puntura lombare (937, 940). In un caso si è dimostrato efficace il propranololo (941). In 3 pazienti, un paziente ha ottenuto la remissione totale, altri due un miglioramento significativo, in seguito al trattamento con topiramato (942).

CEFALEA PRIMARIA DA ATTIVITÀ FISICA

Spesso non è richiesto un trattamento sintomatico perché tale cefalea è di moderata intensità e breve durata e si autolimita. Ove possibile, si raccomanda l'evitamento di fattori scatenanti. Farmaco di prima scelta è l'**indometacina** (50 mg per 3 volte/die) (943-945). In 4 dei 16 pazienti studiati retrospettivamente da Pascual et al. (946) l'**ergotamina**, a dosaggio imprecisato, si è dimostrata efficace se assunta immediatamente prima dell'esercizio fisico; in altri 5 pazienti è stato utilizzato il **propranololo** dimostratosi efficace in un solo caso. La **flunarizina**, utilizzata in due pazienti, ha determinato beneficio solo in uno di essi (947). È stata osservata una buona risposta con **nadololo** o **propranololo** 1-2 mg/kg/die in 5 dei 9 pazienti studiati (948). Sono state proposte alcune misure comportamentali (adeguato training sportivo, idratazione durante lo sport, appropriato riscaldamento prima dell'esercizio fisico).

CEFALEA PRIMARIA ASSOCIATA AD ATTIVITÀ SESSUALE

Trial clinici randomizzati e singoli *case reports* hanno mostrato una buona efficacia di **indometacina** 25-100 mg, 1-2 ore prima del rapporto. I triptani, somministrati prima del rapporto sessuale, sono risultati efficaci in singoli casi (949). Se il problema persiste, o negli attacchi di lunga durata, sono raccomandati i beta-bloccanti **propranololo** (120-240 mg/die), **metoprololo** (100-200 mg/die) e **diltiazem** (180 mg/die) (950, 951). La **lamotrigina** (100 mg/die) si è dimostrata efficace in un caso di emicrania con aura ad esordio dopo l'attività sessuale (952). È stata segnalata una risposta positiva all'**infiltrazione del nervo grande occipitale** di anestetici locali e steroidi (953). I pazienti devono essere rassicurati sulla natura benigna del disturbo che in genere tende a scomparire o limitarsi. Essi devono sapere che la cefalea può verificarsi più spesso in caso di stress, stanchezza fisica, rapporti sessuali frequenti e in rapida successione (954-956). Può essere utile: cambiare posizione durante il rapporto, tenere il collo più basso del tronco, assumere un ruolo sessuale passivo, controllare il peso corporeo.

CEFALEA IPNICA

Non sono stati condotti finora studi controllati. Dai risultati di *case reports*, limitate serie di pazienti (957-962) e una meta-analisi (963), il Comitato di Esperti propone come prima scelta **litio carbonato** (300-600 mg la sera per non oltre 3-4 mesi) associato a caffeina o melatonina in caso di inefficacia. L'**indometacina** (25-75 mg alla sera, per os), anche in associazione con melatonina o caffeina è considerata di seconda scelta mentre come terza scelta vi sono **verapamil**, **flunarizina** o **topiramato**.

CEFALEA PRIMARIA “A ROMBO DI TUONO”

Sono descritti pochi *case reports* sul trattamento della cefalea a rombo di tuono primaria che hanno evidenziato l'efficacia della **nimodipina** da 30 a 60 mg ogni 4 ore per os per 3-4 settimane o e.v. da 0.5 a 2 mg/h per 5-10 giorni se il regime orale fallisce (964). Il **gabapentin** (600 mg x 3/die) si è dimostrato efficace nel caso di una donna affetta da cefalea a rombo di tuono ricorrente (965).

HEMICRANIA CONTINUA

L'**indometacina**, 25 mg 3 volte al giorno con incremento progressivo fino alla remissione del dolore viene considerato il trattamento di prima scelta (la mancata risposta al dosaggio massimo di 300 mg deve indurre a rivalutare la diagnosi) (966-968). (*Livelli di evidenza C, Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica +++*) Il dosaggio efficace deve essere mantenuto per diverse settimane, poi ridotto al più basso dosaggio efficace. Devono essere prescritti gastroprotettori e deve essere controllata la funzionalità renale (969). Scelte alternative (in caso di mancata tolleranza o controindicazioni all'indometacina) sono il **celecoxib** (200-400 mg due volte al giorno), il **topiramato** (100 mg due volte al giorno), il **gabapentin** (600-3600 mg/die) o la melatonina (7-15 mg prima di andare a letto) (970-980) (*Livelli di evidenza C, Forza scientifica dell'evidenza 0/+; Valutazione clinica +, per i 3 farmaci*). Nei casi refrattari va considerata la stimolazione nervosa occipitale.

In alcuni casi refrattari a ogni terapia farmacologia sono state utilizzate la stimolazione del nervo occipitale (732-734) e la stimolazione ipotalamica profonda (911-913) con un certo successo, ma si tratta di un numero limitato di casi, per cui al momento attuale è impossibile formulare qualunque giudizio. (*Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +; Valutazione clinica ?; Eventi avversi rari, molto gravi per la stimolazione ipotalamica profonda.*)

NEW DAILY PERSISTENT HEADACHE

Uno studio non controllato su 30 pazienti ha dimostrato la scarsa efficacia di miorilassanti, antidepressivi triciclici, acido valproico, SSRI e beta-bloccanti. Menieri et al. hanno valutato retrospettivamente 18 casi riportando l'inefficacia di amitriptilina, fluoxetina e acido valproico (981). In singoli casi sono risultati efficaci **gabapentin** (2700 mg/die), **topiramato** (150 mg/die) **venlafaxina** (75 mg/die) e **nortriptilina** (100 mg/die) (982). Tre pazienti hanno mostrato una risposta positiva alla **mexiletina** (1050-1200 mg/die) riportando effetti collaterali quali nausea, fatica, tremore, instabilità posturale dose-dipendenti (983). Un singolo *case report* ha dimostrato l'efficacia della tossina botulinica (984).

GESTIONE DELLE CEFALEE PRIMARIE IN CONDIZIONI PARTICOLARI

TRATTAMENTO DELLE CEFALEE PRIMARIE AL PRONTO SOCCORSO

L'approccio terapeutico deve far seguito all'iter diagnostico volto all'esclusione di forme secondarie. In Pronto Soccorso le terapie devono essere semplici, basate su pochi farmaci, per i quali esistano evidenze di efficacia, somministrabili per vie a rapido assorbimento (rettale, intramuscolare e endovenosa) e rapidamente efficaci (985).

EMICRANIA

Tra i **FANS** il **ketoralac** 60 mg per via intramuscolare seguito da una dose successiva di 30 mg dopo circa 8 ore, si è rivelato più efficace del sumatriptan per via intranasale ma meno dei tiazinici (986-988). Un altro trattamento di prima scelta è l'**ASA** 1000 mg **con o senza metoclopramide** (989). Il **metamizolo** si è dimostrato significativamente più efficace del placebo ma non è scevro da eventi avversi quali una grave ipotensione arteriosa o reazioni allergiche (990).

Vi sono dati positivi sulla **diidroergotamina** 2 mg spray nasale o supposte ma il Comitato di Esperti non ne raccomanda l'uso perché il farmaco non è di comune utilizzo in Italia e è meno efficace di sumatriptan e fenotiazine (991).

Il **sumatriptan** per via sottocutanea, intranasale e rettale può essere utilizzato anche in pazienti affetti da nausea e/o vomito (987, 992, 993).

È stata segnalata l'efficacia di una dose di 1 g di **solfato di magnesio** per via endovenosa, nel trattamento di cefalee emicraniche e non ma occorrono ulteriori studi al riguardo (994).

In presenza di nausea e vomito è utilizzata la **metoclopramide** anche per via i.m. (10 mg), che può indurre spesso sedazione, acatisia, crisi distoniche acute e altri sintomi extrapiramidali, quali torcicollo e crisi oculogire. Tra gli altri antiemetici può essere utilizzato l'**ondansetron** (4-8 mg).

La **proclorperazina** si è dimostrata più efficace del placebo, della metoclopramide e di altri agenti nel trattamento sintomatico dell'attacco in PS (995). In associazione alla fenidramina ha dimostrato un'efficacia superiore a quella del sumatriptan e al valproato di sodio per via iniettiva (996-998). L'evento avverso più frequente è la sedazione.

La **meperidina**, analgesico oppioide, sebbene efficace, presenta diversi eventi avversi quali sedazione, sensazione di sbandamento, acatisia, disturbi gastroenterici (999). Può indurre assuefazione e dipendenza per cui non è raccomandata dal Comitato di Esperti.

Le **benzodiazepine** (in particolare il **diazepam** (5-10 mg) somministrate per via endovenosa, sono utili nel caso in cui una condizione di ansia accompagni l'attacco.

Nello stato di male emicranico, si utilizza il **desametasone** alla dose 10 mg che può essere seguita da dosi ripetute di 4 mg ogni 6 ore, anche se non vi sono dati concordanti sull'efficacia di questo farmaco nel trattamento dell'attacco emicranico e nella prevenzione delle ricadute (1000-1005).

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Il Comitato di Esperti suggerisce di utilizzare **FANS** per via intramuscolare o endovenosa per ottenere un effetto più spiccato e rapido nei rari casi in cui i pazienti con cefalea di tipo tensivo si recano al PS. Le benzodiazepine, anche per via orale, possono essere utili in caso di attacchi di intensità maggiore, soprattutto se associati ad ansia. È stata segnalata l'efficacia analgesica di **metoclopramide**, alla dose di 10 mg per via e.v. (1006). Uno studio di Bigal et al. mostra l'efficacia della **clorpromazina**, somministrata per via e.v. alla dose di 10 mg, in pazienti con cefalea di tipo tensivo che si presentano al PS (1007). L'evento avverso più frequente è la sedazione, più raramente possono presentarsi sintomi extrapiramidali o acatisia.

CEFALEA A GRAPPOLO

La terapia dell'attacco, data la breve durata, raramente è gestita al PS. Tuttavia i pazienti con frequenti attacchi giornalieri possono ricorrervi e in tal caso è necessario fornire indicazioni per un'adeguata terapia di profilassi e indirizzare il paziente verso il Centro Cefalee, possibilmente presso la stessa struttura, al fine di impostare il trattamento di prevenzione più adeguato.

GESTIONE DELLE CEFALEE IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

EMICRANIA

Non sono disponibili studi sull'uso dei farmaci sia sintomatici che di profilassi condotti in donne in gravidanza e sono pochi i dati relativi al rischio correlato all'uso dei farmaci antiemicranici durante la gravidanza, il parto e l'allattamento al seno. Le raccomandazioni disponibili derivano dalle disposizioni delle agenzie regolatorie dei singoli paesi (1008, 1009).

È da menzionare il potenziale **rischio teratogeno** di metisergide, altri alcaloidi dell'ergot e metoclopramide di cui si sconsiglia l'uso in gravidanza e nel corso dell'allattamento. Vi sono dati contrastanti sull'amitriptilina, per la quale è stato riportato il verificarsi, anche se raramente, di malformazioni fetali. Nel caso dell'assunzione di amitriptilina in gravidanza si dovrebbe procedere alla sua sospensione, almeno sette giorni prima dell'espletamento del parto, per ridurre l'eventualità di una sindrome da "sospensione" neonatale, caratterizzata da distress respiratorio e difficoltà nell'alimentazione. L'amitriptilina dovrebbe essere evitata durante l'allattamento (1010).

Secondo il parere degli esperti la maggior parte dei farmaci sintomatici e di profilassi non è raccomandata in gravidanza (1011, 1012). Per il **trattamento sintomatico**, il farmaco di prima scelta è il paracetamolo, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza. L'uso dei **FANS**, se non può essere evitato, deve essere limitato al II e III trimestre di gravidanza (1013). L'uso dei **triptani** è sconsigliato in gravidanza: i dati di registri dimostrano una maggiore frequenza di gravidanze pretermine e di basso peso del bambino alla nascita (**sumatriptan**) ma mai eventi avversi gravi o complicanze durante l'espletamento del parto (**sumatriptan**, **rizatriptan**) (1014-1025).

In caso di nausea e vomito durante l'attacco si deve preferire il **domperidone**. È sconsigliato invece l'uso di fenotiazinici ad azione antiemetica e sedativa (1012, 1013).

I **farmaci di profilassi** devono essere sospesi o utilizzati solo raramente in gravidanza con particolare riguardo agli antiepilettici (1020-1030). Unica eccezione sono il **magnesio** e i **beta-bloccanti** (propranololo, metoprololo nel II e nel III trimestre di gravidanza) per i quali non vi sono evidenze di teratogenicità (Livello di raccomandazione II per entrambi). I **beta-bloccanti** possono però avere effetti tossici per il neonato e essere responsabili di ritardo della crescita intrauterina, di ipoglicemia, bradicardia e depressione respiratoria (1031). Sono sconsigliati in donne che presentano attacchi di emicrania con aura durante la gravidanza; il loro uso è invece compatibile con l'allattamento (1032, 1033). Nei casi refrattari può essere utilizzato **desametasone** o **prednisone** (1027).

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Non vi sono studi su questo argomento. Per l'attacco è preferibile usare il paracetamolo. Nel caso in cui sia necessaria una profilassi, è preferibile optare per la terapia non farmacologica.

CEFALEE A GRAPPOLO

Le donne con CG in gravidanza (1034, 1035) vanno informate sui benefici e sui rischi del trattamento e sul potenziale effetto teratogeno dei farmaci. Il numero e il dosaggio dei farmaci deve essere ridotto al minimo. I trattamenti da preferire sono l'**ossigeno**, il **prednisone** e il **verapamile**. L'uso del **sumatriptan** per via sottocutanea o intranasale deve essere limitato il più possibile. Se non è possibile utilizzare il **verapamile**, per la profilassi è preferibile il **gabapentin**. Durante l'allattamento l'ossigeno, il **sumatriptan** e la **lidocaina** possono essere utilizzati come sintomatici, il prednisone/prednisolone, il verapamile e il litio per la profilassi. I trattamenti devono essere riconsiderati se si verificano eventi avversi nel neonato.

GESTIONE DELLE CEFALIE PRIMARIE NELL'ANZIANO

Nelle linee guida proposte dalle varie Società Scientifiche internazionali mancano indicazioni specifiche per la gestione dei pazienti cefalalgico anziano. Mancano a riguardo studi specifici controllati e quindi le raccomandazioni fornite sono basate sull'opinione degli esperti.

EMICRANIA

Tra i **farmaci sintomatici per l'emicrania** di impiego relativamente sicuro è il **paracetamolo**. Anche i **FANS** possono essere utilizzati con relativa sicurezza se non ve ne sia controindicazione, anche se essi sono responsabili di maggiori eventi avversi a carico soprattutto dell'apparato gastroenterico e dell'emuntorio renale (1036).

Tra gli **antiemetici** è da preferire il **domperidone** alla **metoclopramide** che soprattutto nell'anziano può essere responsabile di disturbi extrapiramidali.

Mancano studi controllati sull'uso dei **triptani** al di sopra i 65 anni. Dai pochi dati disponibili in letteratura sull'uso dei triptani nella popolazione generale non è emersa tuttavia una maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari in pazienti al di sopra dei 65 anni senza fattori di rischio vascolare (1037). Secondo il parere degli

esperti il loro utilizzo è quindi possibile in caso di bassa frequenza di attacchi dopo una valutazione attenta del rischio cardio e cerebrovascolare. Sono invece controindicati gli **ergotamini** per la loro azione vasocostrittrice generalizzata. L'uso dei **farmaci di combinazione** deve essere limitato per il potenziale d'abuso. È sconsigliato l'uso di oppioidi per la possibilità di eventi avversi quali stato confusionale, sedazione, e nausea (1038).

Per la profilassi, farmaci di prima scelta sono i **beta-bloccanti** in particolare l'atenololo, il metoprololo e il bisoprololo per la buona tollerabilità. Le principali controindicazioni sono rappresentate da broncopneumopatia cronica ostruttiva grave, dalla bradicardia o da altre aritmie ipocinetiche dal blocco atrio-ventricolare e dalla depressione. Devono inoltre essere usati con cautela in presenza di diabete mellito. La **flunarizina**, oltre agli effetti indesiderati riscontrabili a tutte le età, può essere responsabile nell'anziano di disturbi extrapiramidali fino ad un quadro di parkinsonismo. In relazione all'elevata prevalenza di depressione negli anziani, gli **antidepressivi** potrebbero rappresentare una valida opzione terapeutica. Sebbene efficaci, gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, nortriptilina) non sono scevri da eventi avversi anche gravi soprattutto nell'anziano che includono sedazione, disturbi cognitivi, disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, aritmie ipercinetiche), ipotensione posturale, glaucoma acuto e ritenzione urinaria per la quale sono particolarmente a rischio i pazienti con ipertrofia prostatica (1039). Gli **inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e della serotonina e noradrenalina (SNRI)** sono meglio tollerati ma non hanno dimostrato un'efficacia significativa in studi controllati e randomizzati e la loro utilità per la prevenzione dell'emicrania deve essere valutata nei singoli casi.

L'uso degli **antiepilettici**, deve essere limitato all'emicrania ad alta frequenza di attacchi e nel caso di comorbidità emicrania-epilessia. I farmaci potenzialmente utilizzabili sono il topiramato e il valproato di sodio per la maggiore disponibilità di dati di efficacia. Essi non sono scevri da eventi avversi.

Il **topiramato** può indurre disturbi cognitivi e sedazione, e raramente, disturbi del visus (miopia a insorgenza acuta, glaucoma) e nefrolitiasi che ne costituiscono una controindicazione.

Il **valproato di sodio**, d'altra parte, può determinare tremori, atassia e epatotossicità (soprattutto in presenza di una pregressa sofferenza epatica). Si può optare per altri farmaci antiepilettici per i quali esistono evidenze meno robuste di efficacia ma con un profilo di tollerabilità maggiore come il gabapentin e, in alcuni casi, anche il pregabalin (1040).

Data le evidenze recenti di efficacia del **lisinopril** e del **candesartan** nella profilassi dell'emicrania, il loro utilizzo può essere considerato per la loro tollerabilità soprattutto in presenza di ipertensione (1041).

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Non vi sono studi che hanno riguardato il trattamento della cefalea di tipo tensivo nell'anziano. Nel caso del trattamento sintomatico gli esperti raccomandano il **paracetamolo** e i **FANS** con le considerazioni già riportate per l'emicrania.

Tra i farmaci di profilassi, in considerazione della frequente comorbidità con il disturbo depressivo gli antidepressivi sono di prima scelta. Devono essere preferiti, per la loro maggiore tollerabilità rispetto ai triciclici, gli **SSRI (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram e escitalopram)** o gli **SNRI (venlafaxina, duloxetina)** sebbene occorrono studi controllati e randomizzati nella cefalea di tipo tensivo dell'anziano. Farmaci con minori evidenze di efficacia sono la **tizanidina** e, più recentemente, la **tossina onabotulinica tipo A (BoNT-A)**, ma soprattutto per quest'ultima i dati sono ancora molto controversi. La terapia non farmacologica è spesso l'unica via applicabile, non vi sono però evidenze disponibili sulla loro efficacia in età geriatrica. È da sottolineare poi come l'approccio psichiatrico sia particolarmente difficile nel paziente anziano.

CEFALEA A GRAPPOLO

L'impiego del **sumatriptan s.c.** deve essere sconsigliato, non solo per le limitazioni legate all'utilizzo al di sopra dei 65 anni ma anche per la possibilità che, in seguito a tale via di somministrazione, possano verificarsi attacchi anginosi o crisi ipertensive. Farmaco di prima scelta è l'**ossigeno**, da inalare al 100% con maschera a 7 l/min per 15 minuti. Per la terapia di profilassi farmaco di prima scelta anche in età geriatrica è il **verapamile** che il paziente tollera piuttosto bene fino a dosaggi di 480 mg/die. Gli effetti collaterali per i quali si raccomanda la sospensione del farmaco sono rari (bradicardia ipotensione arteriosa, stipsi, edemi periferici). Può essere utile associare al verapamile la melatonina, a una dose di 6-10 mg alla sera (1039). Nel caso di non soddisfacente risposta al verapamile il trattamento di seconda scelta, che deve essere limitato nel tempo, è il **prednisone** al dosaggio di 50 mg, in associazione ad un gastroprotettore (inibitore di pompa protonica). Il trattamento con **litio** deve essere limitato ai casi refrattari agli altri trattamenti di profilassi dato che il farmaco è meno tollerato nell'anziano. Tale terapia richiede il monitoraggio plasmatico periodico della litiemia, che deve essere mantenuta nel range terapeutico (0,4-1,2 mEq/l).

Non vi sono dati sull'anziano relativamente all'uso di **valproato di sodio** e **topiramato** nel trattamento delle forme croniche poco rispondenti al verapamile. Relativamente alle **terapie non farmacologiche**, non vi sono dati relativi all'applicazione nell'anziano delle nuove procedure, come la stimolazione cerebrale profonda ipotalamica e la stimolazione del nervo grande occipitale.

Per le caratteristiche cliniche e il trattamento delle altre cefalee primarie di interesse per l'anziano quali la cefalea ipnica e l'emicrania parossistica si rimanda ai capitoli relativi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Ad Hoc Committee for the Diagnostic and Therapeutic Guidelines of Migraine and Cluster Headache. Diagnostic and therapeutic guidelines for migraine and cluster headache. Italian Society for the Study of Headaches (SISC). *J Headache Pain* 2001; 2(Suppl 1): 105-90.
- Diamond ML, Wenzel RG, Niswan GR. Optimizing migraine therapy: evidence-based and patient-centered care. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(6):911-9. Review.
- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Linnarsson MJ, Sawyer JP. Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284(20):2599-605. Comment in: *JAMA* 2001; 285(8):1014; author reply 1014-5. *JAMA* 2001; 285(8):1014-5. *JAMA* 2000; 284(20):2640-1.
- Lipton RB, Silberstein SD. The role of headache-related disability in migraine management: implications for headache treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56(6 Suppl 1):S35-42.
- Silberstein SD. Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(9):482-9. Epub 2008 Jul 29.
- Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27(2):417-27.
- Goadsby PJ, Springer T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9(3):285-98. Review.
- Johnston MB, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. *Drugs* 2010; 70(12):1505-18. doi: 10.2165/11537990-000000000-00000.
- Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010; 363(1):63-70. Comment in: *N Engl J Med* 2010; 363(14):1377; author reply 1378. *N Engl J Med* 2010; 363(14):1377; author reply 1378. *N Engl J Med* 2010 Sep 30; 363(14):1377; author reply 1378.
- Taylor FR, Kanicki RG. Symptomatic Treatment of Migraine: When to use NSAIDs, triptans, or opiates. *Curr Treat Options Neurol* 2010 Dec 2. Epub ahead of print.
- Ferrari MD, Roon KL, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668-75.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KL, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22(8):633-58. Erratum in: *Cephalalgia* 2003; 23(1):71.
- Tief-Hansen P. A review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine. *Cephalalgia* 2006; 26(11):1265-74. Review.
- Tief-Hansen P, Olesen J. Increasing the effect of triptans in migraine. *Lancet* 2006; 368(9544):1313-4.
- Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jimenez D. Marlotad oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007; 47(8):1152-68. Review.
- Tief-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998; 18(8):532-8.
- Tief-Hansen P. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 2000; 20(2):137.
- Dahlöf 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):9-12.
- McCreary DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD002915. Review.
- Cady R, Schreiber C. Sumatriptan: update and review. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(11):1303-14.
- Goadsby PJ, Yates R. Zolmitriptan intranasal: a review of the pharmacokinetics and clinical efficacy. *Headache* 2006; 46(1):138-49.
- Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2008; 48(2):236-47. Epub 2007 Dec 27.
- Ferrari MD, Loder E, McCorrall KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2001; 21(2):129-36.
- Pascual J. A review of rizatriptan, a quick and consistent 5-HT_{1D}/1B agonist for the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(3):669-77.
- Mannix LK. A review of the 5-HT_{1D} agonist rizatriptan: update on recent research and implications for the future. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(6):1001-11.
- Dodick DW. A review of the clinical efficacy and tolerability of almotriptan in acutemigraine. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(7):1157-63.
- Ashcroft DM, Milson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2004; 13(2):73-82.
- Mathew NT. Efficacy and tolerability of almotriptan in controlled clinical trials. *Eur Neurol* 2003; 53(Suppl 1):29-33. Epub 2003 May 3. Review.
- Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47(8):1169-77.
- Pascual J, Vila C, McGown CC. Almotriptan: a review of 10 years' clinical experience. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(10):1505-17.
- Smith LA, Oldman AD, McQuay HL, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD003224.
- McCorrall PL, Kisting GM. Eletriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. *Drugs* 2006; 66(8):1129-49. Review.
- Takaya L, Piccinini LC, Korash V. Safety and efficacy of eletriptan in the treatment of acute migraine. *Pharmacotherapy* 2006; 26(1):115-28. Review.
- MacGregor EA, Purvey SP, Campbell JC, Hu X. Safety and tolerability of frovatriptan in the acute treatment of migraine and prevention of menstrual migraine: Results of a new analysis of data from five previously published studies. *Gen Med* 2000; 7(2):88-108.
- Elkind AH, MacGregor EA. Frovatriptan for the acute treatment of migraine and prevention of predictable menstrual migraine. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(5):723-36. Review.
- Morlas F, Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(17):3029-33.
- Pookop N, Loebasingalak V, Jitangrong J, Rithamart C, Ratanapornmanee N, Kharthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33(6):521-32.
- Ashford E, Salonen R, Sakers J, Woosner M. Consistency of response to sumatriptan nasal spray across patient subgroups and migraine types. *Cephalalgia* 1998; 18(5):273-7.
- Göbel H, Heinze A, Störbe H, Heinze-Kuhn K, Lindner V. Open-label long-term study of the efficacy, safety, and tolerability of subcutaneous sumatriptan in acute migraine treatment. *Cephalalgia* 1999; 19(7):676-83. discussion 626.
- Bussone G, Manzoni GC, Conelli P, Roncolato M, Fabbri L, Benassuti C. Efficacy and tolerability of sumatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurol Sci* 2000; 21(5):272-8.
- Cady R, Crawford G, Ahrens S, Hairwassers D, Getson A, Visser WH, Lines C. Rizatriptan-RPD Study Group. Long-term efficacy and tolerability of rizatriptan tablets in migraine. *Med Gen Med* 2001; 3(3):1.
- Heywood J, Bombardier MA, Pradaker A, Thaventhiran L, Winter P, Hossain 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.
- Delau D, Hossain H. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2003; 60(7):1221-2. author reply: 1221-2.
- Vollero C, Capuano A, Mei D, Farnio D, Purguidi L, Evangelista M, Di Tropani G. Multiple attack study on the available triptans in Italy versus placebo. *Eur J Neurol* 2005; 12(7):557-63.
- Diener HC. Consistent efficacy, tolerability, and high levels of satisfaction with almotriptan 12.5 mg when used to treat multiple migraine attacks in routine clinical practice. *Headache* 2005; 45(6):624-31.
- Arnocor F, Pringsheim T. Rizatriptan for the acute treatment of migraine: Consistency, preference, satisfaction, and quality of life. *Patient Prefer Adherence* 2009; 3:251-8.
- Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008; 70(17):1555-63. Review.
- Mannix LK, Filas JA. The use of triptans in the management of menstrual migraine. *CNS Drugs* 2005; 19(11):951-72. Review.
- Fachinetti F, Bonelli G, Karganieri P, Pascual J, Straub A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. *Obstet Gynecol* 1995; 89(5):911-6.
- Salonen R, Sakers J. Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia* 1999; 19(1):16-9. Review.
- Landy S, Savani N, Shadford S, Loftis J, Jones M. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mid-pain phase of menstrually associated migraine. *Int J Clin Pract* 2004; 58(10):913-9.
- Schreiber CP, Cady RK. Diagnosis of menstrual headache and an open-label study among those with previously undiagnosed menstrually related migraine to evaluate the efficacy of sumatriptan 100 mg. *Clin Ther* 2007; 29(Suppl):2511-9.
- Fachinetti F, Allais G, Nappi RE, Gabellani BC, Di Renzo GC, Genazzani AR, Bellafante M, Roncolato M, Benedetto C. Sumatriptan (50 mg tablets vs. 25 mg suppositories) in the acute treatment of menstrually related migraine and oral contraceptive-induced menstrual migraine: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(10):773-9.
- Tudman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs* 2006; 20(12):1019-26.
- Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44(2):120-30.
- Bisal M, Sheffell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48(9):1286-93.
- Nett R, Mannix LK, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Skobernands F, Ramsey KE. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48(8):1194-201. Epub 2008 Apr 14.
- Martin V, Cady R, Mouskop A, Seidman LS, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobernands F. Efficacy of rizatriptan for menstrual

- migraine in an early intervention model: a prospective subgroup analysis of the rizatriptan TAME (Treat A Migraine Early) studies. *Headache* 2008; 48(2):226-35. Epub 2007 Nov 13.
59. Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skolander F. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007; 27(5):414-21.
60. Silberstein SD, Massou H, McCarroll KA, Lines CR. Further evaluation of rizatriptan in menstrual migraine: retrospective analysis of long-term data. *Headache* 2002; 42(9):917-23.
61. Allais G, Acuto G, Cibarros X, Esleri R, Benedetto C, Busone G. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neuro Sci* 2006; 27(Suppl 2):S193-7.
62. Diamond ML, Cady RK, Mao L, Biondi DM, Finlayson G, Greenberg SJ, Wright P. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines. *Headache* 2008; 48(2):248-58.
63. Newman LC, Harper S, Jones BA, Campbell J. Frovatriptan for acute treatment of migraine associated with menstruation: results from an open-label postmarketing surveillance study. *J Women Health (Larchmt)* 2009; 18(8):1265-73.
64. Gruffydd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rooze O, Millson DG. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 2001; 8(3):237-45.
65. Pascual J, Busone G, Hernandez JF, Allen C, Vrijens F, Patel K. Rizatriptan-Sumatriptan Preference Study Group. Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer versus sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur Neurol* 2001; 45(4):275-83.
66. Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skolander P. Rizatriptan Protocol 052 Study Group. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia* 2004; 24(7):540-6.
67. Pascual J, Muñoz R, Leira R. An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia* 2001; 21(6):680-4.
68. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, Diener HC, McCarroll KA, Vandromae K, Lines CR. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology* 2001; 57(8):1377-83.
69. Loder E, Brandes JL, Silberstein S, Skolander F, Bohidar N, Wang L, Boyle D, Kolodny A, Guerra F, Santandrea N, Johnson-Pratt L. Rizatriptan Protocol 060 Study Group. Preference comparison of rizatriptan ODT 10-mg and sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Headache* 2001; 41(8):745-53.
70. O'Quinn S, Mansbach H, Salonen R. Comparison of rizatriptan and sumatriptan. *Headache* 1999; 39(1):59-60.
71. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacomuzzi M, Paz J, Mailheq 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.
72. 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.
73. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Gross DE, Rowland CR, Whaley FS, Jorgens KJ. Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Arch Neurol* 2001; 58(6):944-50.
74. Williams P, Reader CE. A comparison of the cost-effectiveness of almotriptan and sumatriptan in the treatment of acute migraine using a composite efficacy/tolerability end point. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(3):259-65.
75. Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M. Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: a crossover study. *Headache* 2009; 49(5):655-62.
76. Schoonen J, Pascual J, Rossmann S, Sun W, Sikos C, Hettiarachchi J. Patient preference for eletriptan 80 mg versus subcutaneous sumatriptan 6 mg: results of a crossover study in patients who have recently used subcutaneous sumatriptan. *Eur J Neurol* 2005; 12(2):108-17.
77. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoonen J, Mathews N, Sikos CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23(10):942-52. Erratum in *Cephalalgia* 2004; 24(2):158.
78. Al-Sheddieh A, Reed R. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000; 55(5):735-6.
79. Sandrine G, Farkkila M, Burgess G, Forster E, Haughe S. Eletriptan Steering Committee. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002; 59(8):1210-7.
80. Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M, DPhil M, Carter D, Pappas T, Pang F. A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. *Value Health* 2003; 6(4):438-47.
81. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hillard B, Bordini CA, Lesion J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23(9):869-76.
82. Diener HC, Ryan R, Sun W, Hettiarachchi J. The 40-mg dose of eletriptan: comparative efficacy and tolerability versus sumatriptan 100 mg. *Eur J Neurol* 2004; 11(2):125-34.
83. Tullio V, Allais G, Ferrari MD, Curone M, Mei E, Omboni S, Benedetto C, Zava D, Busone G. Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. *Neuro Sci* 2010; 31(Suppl 1):S51-4.
84. 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. Review.
85. Ferrari MD. Current perspectives on effective migraine treatments: are small clinical differences important for patients? *Drugs Today (Barc)* 2003; 39(Suppl D):37-41. Review.
86. Ferrari MD. Triptans: a comprehensive patient-based approach to compare triptans. *Headache* 2002; 42(Suppl 1):18-25.
87. Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, Lipton RB, Dodick DW, McCrory D, Williams P. Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary care physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin Ther* 2004; 26(9):1533-45.
88. Adelman JU, Lewis EJ. Comparative aspects of triptans in treating migraine. *Clin Cornerstone* 2001; 4(3):53-64. Review.
89. Edmeads J. Defining response in migraine: which endpoints are important? *Eur Neurol* 2005; 53(Suppl 1):22-8. Epub 2005 May 3. Review.
90. Mullins CD, Weiss KA, Perfetto EM, Subedi PR, Hesley PI. Triptans for migraine therapy: a comparison based on number needed to treat and doses needed to treat. *J Manag Care Pharm* 2005; 11(5):394-402.
91. Ferrari MD, Goadsby PJ, Lipton RB, Dodick DW, Cutrer FM, McCrory D, Williams P. The use of multiattribute decision models in evaluating triptan treatment options in migraine. *J Neurol* 2005; 252(9):1026-32. Epub 2005 Mar 11.
92. Jankovic R. Triptans in the treatment of migraine: drug selection by means of the SOJA method. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(Suppl 1):S15-30.
93. Mett A, Tfelt-Hansen P. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3):331-7. Review.
94. Dodick DW, Sandrine G, Williams P. Use of the sustained pain-free plus no adverse events endpoint in clinical trials of triptans in acute migraine. *CNS Drugs* 2007; 21(1):73-82.
95. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Almas M, Parsons B. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database. *Cephalalgia* 2008; 28(1):35-40. Epub 2007 Oct 16.
96. 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. Review.
97. Balbisi EA. Frovatriptan: a review of pharmacology, pharmacokinetics and clinical potential in the treatment of menstrual migraine. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2(3):303-8.
98. Buzzi MG. Pathways to the best fit of triptans for migraine patients. *Cephalalgia* 2008; 28(Suppl 2):21-7. Review.
99. Belvis R, Pagansbarra J, Kulisevsky J. Individual triptan selection in migraine attack therapy. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2009; 4(1):70-81. Review.
100. Gallagher R. What do patients want from acute migraine treatment? *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 2):8-15. Review.
101. Lipton RB, Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, Dodick DW, McCrory D, Liberman JN, Williams P. How treatment priorities influence triptan preferences in clinical practice: perspectives of migraine sufferers, neurologists, and primary care physicians. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3):413-24.
102. Salonen R, Ashford EA, Gibbs M, Hassari H. Patient preference for oral sumatriptan 25 mg, 50 mg, or 100 mg in the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. Sumatriptan Tablets S2CM1 Study Group. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 105:16-24.
103. Adelman JU, Mannix LK, Von Soggen RL. Rizatriptan tablet versus wafer patient preference. *Headache* 2000; 40(5):371-2.
104. Dawson A, Bundy M, Salt R, Kilminster S. Patient preference for triptan formulations: a prospective study with zolmitriptan. *Headache* 2007; 47(8):1144-51.
105. Lainez MJ, Evans S, King E, Allais G, Allen C, Rao NA, Massad R, Lis K. Preference for rizatriptan 10-mg wafer vs. eletriptan 40-mg tablet for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2006; 26(3):246-56.
106. Dietz FI, Straube A, Zanchin G. Patient preference in migraine therapy: A randomized, open-label, crossover clinical trial of acute treatment of migraine with oral almotriptan and rizatriptan. *J Neurol* 2007; 254(2):242-9. Epub 2007 Mar 2.
107. Dahlöf C. Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan and early treatment. *Lancet* 1992; 340(8824):909.
108. Blau JN. Sumatriptan and recurrence of migraine. *Lancet* 1992; 340(8827):1110.
109. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, Zerbini O, Barbi F. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. The Oral Sumatriptan Italian Study Group. *J Int Med Res* 1995; 23(2):96-105. Erratum in: *J Int Med Res* 1995; 23(4):315.

110. Rapoport AM, Visser WH, Cutler NR, Akkerson CJ, Paulgrove 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.
111. Visser WH, Jaspers NA, de Vries RH, Ferrari MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16(4):264-9.
112. Visser WH, Burggraaf J, Muller LM, Schoemaker RC, Fowler PA, Cohen AF, Ferrari MD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of sumatriptan in migraine patients with headache recurrence or no response. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(4):452-60.
113. 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.
114. Teal J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, Jiang K, Reines S, Block G. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache* 1998; 38(4):281-7.
115. Millson D, Tepper S. Issues relating to the assessment of migraine recurrence following triptan therapy. *Eur J Neurol* 1999; 6(4):525-6.
116. Gobel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, Mihos B, Newbold J, Tetterton J. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. Naratriptan International Recurrence Study Group. *Clin Ther* 2000; 22(8):981-9.
117. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43(4):376-88.
118. 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.
119. Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack? *CNS Drugs* 2001; 15(8):583-7.
120. Pascual J. Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Headache* 2002; 42(Suppl 1):10-7.
121. Pascual J, Cabaneros X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002; 42(1):28-31.
122. Mathew NT. Early intervention with almotriptan improves sustained pain-free response in acute migraine. *Headache* 2003; 43(10):1075-9.
123. Lainez M. Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 2):24-30. Review.
124. Mathew NT, Karlsson J, Mesados L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44(7):669-73.
125. Meschino F, D'Amico D, Allais G, Riganotti A, Melzi P, Schieroni F, Busone G. Early triptan intervention in migraine: an overview. *Neuro Sci* 2005; 26(Suppl 2):S108-10. Review.
126. Cady R, Martin V, Manskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Efficacy of Rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006; 46(6):914-24.
127. Mathew NT, Finlayson G, Smith TR, Cady RK, Adelman J, Mao L, Wright P, Greenberg SJ, AEGIS Investigator Study Group. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AEGIS Early Migraine Intervention Study). *Headache* 2007; 47(2):189-98.
128. Freitag FG, Finlayson G, Rapoport AM, Elkind AH, Diamond ML, Unger JR, Fisher AC, Armstrong RB, Hulihan JF, Greenberg SJ, AIMS Investigators. Effect of pain intensity and time to administration on responsiveness to almotriptan: results from ANERT 12.5 mg Time Versus Intensity Migraine Study (AIMS). *Headache* 2007; 47(4):519-30.
129. Freitag F, Smith T, Mathew N, Rupnow M, Greenberg S, Mao L, Finlayson G, Wright P, Biendi D, AEGIS Investigator Study Group. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache* 2008; 48(3):341-54.
130. Goadsby PJ. The 'Act when Mild' (AwM) study: a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. *Cephalalgia* 2008; 28(Suppl 2):36-41. Review.
131. Dodick DW. Applying the benefits of the AwM study in the clinic. *Cephalalgia* 2008; 28(Suppl 2):42-9. Review.
132. Tfelt-Hansen P. Early responses in randomized clinical trials of triptans in acute migraine treatment. Are they clinically relevant? A Comment. *Headache* 2010; 50(7):1198-200. Epub 2008 Oct 24.
133. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Dixe-lina S, Gobel H, Curia L, Ivanoff N, Falquez M, Fortes J. Early vs non-early intervention in acute migraine: 'Act when Mild' (AwM). A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008; 28(4):383-91. Epub 2008 Feb 20. Erratum in: *Cephalalgia* 2008; 28(6):679.
134. Valade D. Early treatment of acute migraine: new evidence of benefits. *Cephalalgia* 2009; 29(Suppl 3):15-21.
135. Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999; 19(9):769-78.
136. Ferrari MD. Sumatriptan by injection. *Cephalalgia* 2001; 21(Suppl 1):6-8.
137. 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.
138. Cladhune JP, Garrel M. Newer Formulations of the Triptans: Advances in Migraine Management. *Drugs* 2003; 63(21):2285-305.
139. Spierings EL, Rapoport AM, Dodick DW, Charlesworth B. Acute treatment of migraine with zolmitriptan 5 mg orally disintegrating tablet. *CNS Drugs* 2004; 18(15):1133-41.
140. Farkkila M, Olesen J, Dahlöf C, Stovner LJ, ter Duigen JP, Rasmussen S, Mathew N, Sikes C. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003; 23(6):463-71.
141. Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Comment on eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache* 2007; 47(3):452; author reply 452-3.
142. Sheffield PD, Felappa M, Tepper SJ, Volky M, Rapoport AM, Bigal ME. Patterns of use of triptans and reasons for switching them in a tertiary care migraine population. *Headache* 2004; 44(7):661-8.
143. Diener HC, Gendolla A, Gebart I, Benke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005; 45(7):874-82.
144. Diener HC. Efficacy of almotriptan 12.5 mg in achieving migraine-related composite endpoints: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients controlled study in patients with previous poor response to sumatriptan 50 mg. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(10):1603-10.
145. Dahlöf CG. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans-review of four trials. *Cephalalgia* 2006; 26(2):98-106. Review.
146. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45(2):156-62.
147. Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS, Li C, Sikes CR. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache* 2006; 46(7):1142-50.
148. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with alodynia and ongoing central sensitization using peroral administration of COX1-COX2 inhibitors. *Headache* 2005; 45(7):850-61.
149. Hill KP, Hope O. Combination of sumatriptan and naproxen for migraine. *JAMA* 2007; 298(11):1276; author reply 1276-7.
150. Landy S, DeRosier SE, Rapoport A, Rothrock J, Ames MH, McDonald SA, Burch SP. Two double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: function, productivity, and satisfaction outcomes. *MedGenMed* 2007; 9(2):53.
151. Winner P, Cady RK, Buoff GB, Frisberg BM, Alexander WI, Zhang Y, Kori SH, Lener SE. Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(1):61-8.
152. Brandes JL, Kadrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, Alexander WI, Sprull SE, Barrett PS, Lener SE. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297(13):1443-54.
153. Charles A, Brennan KC. Sumatriptan-naproxen combination for acute migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(11):604-5. Epub 2007 Sep 11.
154. Cleves C, Tepper SJ. Sumatriptan/naproxen sodium combination for the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(9):1289-97. Review.
155. Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kanielski RG, Lener SE, White JD, Nelson AC. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 2009; 29(8):826-36. Epub 2009 Feb 12.
156. Kryzhanovskiy AV, Bigal ME. Rizatriptan versus rizatriptan plus rofecoxib versus rizatriptan plus tolfenamic acid in the acute treatment of migraine. *BMJ Neurol* 2004; 4:10.
157. Freitag F, Diamond M, Diamond S, Jansen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008; 48(6):921-30.
158. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32:177-84.
159. Myllylä VV, Havanka H, Herala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkkila 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.
160. — Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia* 1999; 19(4):232-40.
161. 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; 47:88-98.
162. Dib M, Massieu H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Boussier MG, Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002; 58(11):1660-5.
163. Di Monda V, Nicolodi M, Alessio A, Del Bianco P, Fontana M, Orzioli I, Uslenghi C, Vecchiati L, Sicuteri F. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute

- 57

221. Weir RA, Oldroyd EG, Walters MR. Myocardial infarction after oral sumatriptan use in a woman with normal coronary arteries. *Am J Med* 2007; 120(11):e7-8.
222. Chialupka PD. Acute myocardial infarction with sumatriptan: a case report and review of the literature. *Headache* 2009; 49(5):762-4.
223. Avital A, Gross-Losoff R, Stryer R, Harnes H, Weizman A, Shilo R. Zolmitriptan compared to propranolol in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(7):476-82. Epub 2009 Apr 2.
224. Aickel S, Dogan M, Sari M, Kilic H, Akdemir R. Prinzmetal-variant angina in a patient using zolmitriptan and citalopram. *Am J Emerg Med* 2010; 28(2):257.e1-6.
225. Stemmeri E, Coccia CP, Pinetti D, Ferrari A. Pharmacokinetics and interactions of headache medications, part I: introduction, pharmacokinetics, metabolism and acute treatments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 2(6):961-79.
226. Gunders DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1998; 32(1):33-4.
227. Blier P, Bergeron R. The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(2):106-9.
228. Van Haert AD, Van Gerven BJ, Cohen AF, De Smet M, Stenert A, Birk KL, Fisher AL, De Puy ME, Goldberg MR, Mason 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.
229. Goldberg MR, Scheraga D, De Smet M, Lowry R, Tomasko L, Lee Y, Olsh TV, Zhao J, Vyas KP, Halpin R, Kari PH, James L. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1):69-76.
230. Moore KH, Leese PT, McNeil S, Gray P, O'Quinn S, Bye C, Sale M. The pharmacokinetics of sumatriptan when administered with clarithromycin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2002; 24(4):583-94.
231. Pfaffenrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995; 15(Suppl 15):14-20. Review.
232. Linmroth V. Analgesics. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(Suppl 1):S13-6. Review.
233. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiepileptic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4:CD008041. Review.
234. Nystvold K, Klosser R, Portman M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia* 1985; 5(2):115-9.
235. Krymchawski AV, Pezzoto P, Higuchi R, Silva A Jr, Schutz V. Lysine clonidine vs naproxen sodium for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. *MedGenMed* 2005; 7(4):69.
236. Boses D, Xia S, Hochberg M, Dua N, Heins A, Sasso P, Bijar PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Treating Headache Recurrence After Emergency Department Discharge: A Randomized Controlled Trial of Naproxen Versus Sumatriptan. *Ann Emerg Med* 2010; 56(1):7-17.
237. Suthising C, Poolsup N, Kittikulath W, Puchakorn P, Wisanpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41(11):1782-91.
238. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiepileptic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10:CD008039.
239. Massiou H, Serurier D, Lasserre O, Boussier MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991; 11(2):99-63.
240. Karachalios GN, Fotiadou A, Christos N, Karabatos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992; 32(2):98-100.
241. Messinger HB, Serurier D, Lasserre O, Boussier MG. Effective of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991; 11(2):99-63.
242. Diener HC, Montagna P, Gies G, Lyszk P, Schumann G, Zoller B, Mulder LJ, Siegel J, Böhm K. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia* 2006; 26(5):537-47.
243. 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.
244. Sheetha M, Singh R, Moren 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.
245. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metoprolol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache—a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21(2):90-5.
246. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002; 42(9):862-71.
247. Ramacciotti AS, Soares BG, Anahid AN. Dipyrone for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD004842. Review.
248. Lamp C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254(6):705-12. Epub 2007 Apr 10.
249. Lipton RB, Grossberg B, Singer RP, Pearlman SH, Somerville JV, Quiring JN, Saper JR. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia* 2010; 30(11):1336-45. Epub 2010 Apr 7.
250. Chabriet H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Boussier MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoprolamide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994; 14(4):297-300.
251. Hugues FC, Lasserre JP, Danchot J, Joire JE. Repeated doses of combined oral lysine acetylsalicylate and metoprolamide in the acute treatment of migraine. *Headache* 1997; 37(7):452-4.
252. Tjell-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewert RG, Schoonen J, Chauvet G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoprolamide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346(8980):923-6.
253. Prud'homme A, Chabriet H, Danchot J, Boussier MG, Joire JE. Safety and efficacy of combined lysine acetylsalicylate and metoprolamide: repeated intakes in migraine attacks. *Headache* 1999; 39(2):125-31.
254. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolferamic acid, metoprolamide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984; 4(4):253-63.
255. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiepileptic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11:CD008040.
256. Karabatos A, Karachalios G, Bourlouis P, Rappa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1997; 37(1):12-4.
257. Lassen BH, Christiansen LV, Andersen B, Olesen J. Randomized double-blind comparison of tolferamic acid and paracetamol in migraine. *Acta Neurol Scand* 1990; 81(5):464-7.
258. Peafffield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of tolferamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 1983; 3(2):129-34.
259. Diener HC, Lamp C, Reimnitz P, Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(4):563-73.
260. Cousins M, Di Giandomenico E, Tollo I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6):937-48.
261. Evans S, Marzinski M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010; 9(4):391-401.
262. Seim MB, March JA, Dunn KA. Intravenous ketorolac vs intravenous prochlorperazine for the treatment of migraine headaches. *Arch Emerg Med* 1998; 5(6):573-6.
263. Meredith JT, Watt S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *Am J Emerg Med* 2003; 21(3):173-5.
264. Andrés E, Maloel F. Isoniazid drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(1):15-21.
265. Ng SC, Chan FK. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(6):611-7.
266. Lai LH, Chan FK. Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(6):544-8.
267. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009; 62(6):505-15.
268. Hainbroosh S, Jemli F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(6):669-81.
269. Fohell EL, Köber L, Torp-Pedersen C, Gullason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6):893-903.
270. Morganti AA, Woodman RJ, Gaganis P, Gilbert AL, Knights KM. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(6):689-700.
271. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009; 103(9):1227-37.
272. Amer M, Beal VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev* 2010; 18(4):204-12.
273. Fox AW, Diamond ML, Spiering EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs* 2005; 19(6):465-81.
274. Oliver M, Coton T, Badens C, Dehan C, Leno-Russo D, Moulie JL. Homozygous G6PD deficiency and propacetamol induced hemolysis. *Hematologica* 2001; 86(9):987-8.
275. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):157-69.
276. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987; 59(5 Pt 2):113-8.
277. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drug* 1986; 32(Suppl 4):148-63.
278. Tonkin AL, Wing LM. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988; 2(2):455-83.
279. Mackenzie IS, Coughtrie MV, Macdonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med* 2010; 268(6):516-29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02599.x. Epub 2010 Nov 14.
280. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Toubert KA, American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory

- drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115(12):1634-42. Epub 2007 Feb 26.
281. — Digoxin: serious drug interactions. *Prescribe It* 2010; 19(106):68-70.
282. Stelberger C, Finsterer J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio- or cerebrovascular disorders. *Z Kardiol* 2003; 92(9):721-9.
283. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia* 2008; 28(8):877-86. Epub 2008 May 5.
284. Eide MJ. Ergot of the first specific for migraine. *J Clin Neurosci* 2004; 11(1):4-7.
285. Bigal ME, Borsoo S, Serrano D, Lipton RB. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalalgia* 2009; 29(8):891-7. Epub 2009 Feb 13.
286. Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 2003; 43(2):144-66.
287. Young WB. Appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine: current perspectives. *Headache* 1997; 37(Suppl 1):S42-5.
288. Mathew NT. Dosing and administration of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *Headache* 1997; 37(Suppl 1):S26-32.
289. Saper JR, Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. *Headache* 2006; 46(Suppl 4):S171-81.
290. Tfelt-Hansen P, Savano PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H, Schoonen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Stroke* 2000; 31(1):9-18. Review.
291. Saper JR, Silberstein S, Dodick D, Rapoport A. DHE in the pharmacotherapy of migraine: potential for a larger role. *Headache* 2006; 46(Suppl 4):S212-20.
292. Láinez M, Gobin J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007; 14(3):269-75.
293. Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprasad M, Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003; 49(1):20-9.
294. Azarpour TD, Brooks NA. Oral metoclopramide as an adjunct to analgesics for the outpatient treatment of acute migraine. *Ann Pharmacother* 2008; 42(3):397-402. Epub 2008 Feb 19.
295. Gallagher RM. Ergotamine withdrawal causing "rebound headache". *J Am Osteopath Assoc* 1983; 82(9):677.
296. Moskowitz CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheffield FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache* 2006; 46(5):766-72.
297. Bigal ME, Tepper SJ. Ergotamine and dihydroergotamine: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(1):55-62. Review.
298. Lipton RB. Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate: safety profiles. *Headache* 1997; 37(Suppl 1):S33-41.
299. Tfelt-Hansen P. Ergotamine, dihydroergotamine: current uses and problems. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(Suppl 1):S30-4.
300. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia* 1996; 16(1):5-10. Review.
301. Najib A, Stallworth JM, Groom D. Ergotism associated with the treatment of migraine headaches. *J S C Med Assoc* 1966; 62(11):424-6.
302. Mathews NT, Havill JH. Ergotism with therapeutic doses of ergotamine tartrate. *N Z Med J* 1979; 89(638):476-7.
303. Demir S, Akın S, Tercan F, Arboğan A, Ögütürk L. Ergotamine-induced lower extremity arterial vasospasm presenting as acute limb ischemia. *Chang J Intern Med* 2010; 16(2):165-7. Epub 2009 Oct 9.
304. Lapage-Savary D, Vallières A. Ergotamine as a possible cause of retroperitoneal fibrosis. *Clin Pharm* 1982; 1(2):179-80.
305. Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. *Toxicology* 1995; 53(5):344-7.
306. Eide MJ. Clinically significant drug interactions with agents specific for migraine attacks. *CNS Drugs* 2001; 15(2):105-18.
307. Diener HC, Pfaffenrath V, Papeler L, Pöl H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25(10):776-87.
308. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, Batkha JP, Hoffman H, Baggish J. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine results from the ASSET trial. *Headache* 2005; 45(8):973-82.
309. Blumenfeld HJ, Diamond ML. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial—a comment. *Headache* 2006; 46(2):340; author reply 341.
310. Wenzel RG. A comment on acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2006; 46(2):341; author reply 341-3.
311. Derosier FJ, Kori SH. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial—a comment. *Headache* 2007; 47(4):623; author reply 623-5.
312. Arndsen K, Evers S, Hustedt IW. Efficacy of fixed combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine in the treatment of idiopathic headache: a review. *Eur J Neurol* 2010; 17(4):534-425. Epub 2010 Jun 13.
313. Silberstein SD, Amelino JJ, Hoffman HD, Batkha JP, Harnesky 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.
314. Pini LA, Fabbri L, Cavazzoni 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 Ther* 1999; 19(2):57-64.
315. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48(3):1157-68.
316. Feinstein AR, Heinemann LA, Delessio D, Fox JM, Goldstein J, Haug G, Ladewig D, O'Brien CP. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5):457-67.
317. Silberstein SD, McCrory DC. Butalbital in the treatment of headache: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 2001; 41(10):953-67.
318. Ferrari A, Savino G, Gallesi D, Pinetti D, Bertolini A, Sances G, Coccia CP, Pascuallo G, Leone S, Loi M, Stamenic E. Effect of overuse of the antimigraine combination of indomethacin, prochlorperazine and caffeine (IPC) on the disposition of its components in chronic headache patients. *Pharmacol Res* 2006; 54(2):142-9. Epub 2006 Apr 7.
319. Bigal ME, Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 2009; 142(3):179-82. Epub 2009 Feb 15.
320. Radat F, Creach C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fohre N, Giraud P, Nachit-Quindh F, Lanteri-Minet M. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008; 48(7):1026-36. Epub 2007 Dec 11.
321. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication overuse headache? *Headache* 2010; 50(10):1597-611. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01755.x. Epub 2010 Aug 27.
322. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Ann Med* 2005; 118(Suppl 1):365-445.
323. Becker WL. Migraine-associated symptoms: clinical significance and management. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6(Suppl A):15A-9A. Review.
324. Saadiah HA. Abortive migraine therapy with oral naproxen sodium plus metoclopramide plus ergotamine tartrate with caffeine. *Headache* 1992; 32(2):95-7.
325. Edwards KR, Norton J, Behrke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache* 2001; 41(10):976-80.
326. Hiyama T, Yoshitani M, Tanaka S, Hatanaka K, Chayama K. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(4):537-46. Epub 2009 Feb 12. Review.
327. De Ponti F. Pharmacology of emesis and gastrointestinal motility: implications for migraine. *Fluct Neurol* 2000; 15(Suppl 3):43-9. Review.
328. Schulman EA, Demott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraines. *Headache* 2003; 43(7):729-33.
329. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984; 4(2):85-90.
330. Montestruc JL, David J, Rascol A. Does the pirbital test permit predicting the efficacy of domperidone, a dopaminergic antagonist, in the treatment of migraine? *Headache* 1985; 25(6):332-3.
331. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6320):944.
332. Schwarzenberg MN. Application of metoclopramide specificity in migraine attack therapy. *Headache* 1994; 34(7):430-41.
333. Kelly AM, Waleynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Headache* 2009; 49(9):1324-32. Epub 2009 Jun 2.
334. Coleman J, Brown MD, Jones GD, Grafton E, Roberts TE, Rouse BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329(7479):1369-73. Epub 2004 Nov 18.
335. Miller MA, Levsky ME, Enslow W, Rosin A. Randomized evaluation of octreotide vs prochlorperazine for ED treatment of migraine headache. *Am J Emerg Med* 2009; 27(2):160-4.
336. Bell R, Montoya D, Shanks A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Am Emerg Med* 1990; 19(10):1079-82.
337. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous dipropazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995; 2(7):597-602.
338. Jones J, Pack S, Chan 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.

339. Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Acad Emerg Med* 1997; 14(4):209-11.
340. Bigal ME, Bordini CA, Speciale KG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002; 23(2):141-8.
341. Friedman BW, Esses D, Solerzano C, Dai N, Greenwald P, Radulescu R, Chang E, Hochberg M, Campbell C, Aghera A, Valentin T, Patemoster J, Bijur P, Lipton RB, Gallagher EJ. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008; 52(4):399-406. Epub 2007 Nov 19.
342. Gordon RT. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010; 56(1):1-6. Epub 2010 Jan 4.
343. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quessada Z, Manger WM, Paoletti K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2007; 30(11):1031-62.
344. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149(11):2486-92.
345. Gabay MP. Galactagogues: medications that induce lactation. *J Hum Lact* 2002; 18(3):274-9.
346. Bushe C, Shaw M, Fowler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinemia. *J Psychopharmacol* 2008; 22(2 Suppl):46-55. Review.
347. Gill SK, Eisenson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(6):685-94.
348. Gorzalski L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153(12):1469-75.
349. Wishing WC. Movement disorders associated with neuroleptic treatment. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 21):15-8.
350. Mauch J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010; 81(5):617-22. Review.
351. Kuzlen E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure* 2010; 19(2):69-73. Epub 2009 Dec 24.
352. Hockhart DA, Desta Z, Mohil SK. Selection of drugs to treat gastroesophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 69(4):295-309.
353. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prun B, Dellescaillie 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.
354. Hakkarainen H, Oustalov O, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks. *Headache* 1978; 18(1):35-9.
355. Elenbaas RM, Iacono CU, Kodlauer KJ, Pribble JP, Gratton M, Racz G, Evans RP. Dose effectiveness and safety of butorphanol in acute migraine headache. *Pharmacotherapy* 1991; 11(1):56-63.
356. Goldstein J, Gower MJ, Wimmer P, Diamond S, Reich L, Davidson WL, Sussman NM. Comparison of butorphanol nasal spray and fentanyl with codeine in the treatment of migraine. *Headache* 1998; 38(7):516-22.
357. Melanson SW, Morse JW, Proschak DJ, Heller MB. Transnasal butorphanol in the emergency department management of migraine headache. *Am J Emerg Med* 1997; 15(1):57-61.
358. Hoffer MJ, Cough 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.
359. Davis CP, Torre FR, Williams C, Gray C, Barrett K, Krude 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.
360. Engideniz Z, Demircan C, Karli N, Aemagan E, Bulut M, Aydin T, Zarifoglu M. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomized, double-blind study. *J Headache Pain* 2005; 6(3):143-8. Epub 2005 May 13.
361. Alencar M, Pekdemir M, Selcukler HM. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29(7):1441-7.
362. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30(10):711-38. doi: 10.2165/11205830-000000000-00000. Review. Erratum in: *Clin Drug Investig* 2010; 30(12):866.
363. Silvestri SD, Freitag FG, Roizen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher AC, Rosenthal NR, CAPSS-223 Investigators. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45(10):1317-27.
364. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(4):301-7. Review.
365. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med* 2010; 77(4):236-42.
366. Wenzel RG, Sorvia CA. Do butalbital-containing products have a role in the management of migraine? *Pharmacotherapy* 2002; 22(8):1029-35. Review.
367. Lake AE 3rd, Saper JR, Hamel RL. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache* 2009; 49(4):555-62. Epub 2009 Feb 25.
368. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheffell FD. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. *CNS Drugs* 2004; 18(10):671-85. Review.
369. Restani DC, Fakovich DM, Stewart-Wynne EG, Perrine DA. Is intravenous lidocaine clinically effective in acute migraine? *Cephalalgia* 1991; 11(6):245-7.
370. Mezzels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996; 276(4):519-21.
371. Hand PJ, Stark RJ. Intravenous lignocaine infusions for severe chronic daily headache. *Med J Aust* 2000; 172(4):157-9.
372. Mezzels M, Geiger AM. Intranasal lidocaine for migraine: a randomized trial and open-label follow-up. *Headache* 1999; 39(8):543-51. Erratum in: *Headache* 1999; 39(10):364.
373. Blanda M, Runch T, Gerson LW, Weigand JV. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med* 2001; 8(4):337-42.
374. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003; 23(10):963-71.
375. Donakson D, Sandemann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2008; 26(2):124-30.
376. Singh A, Alter HJ, Zia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008; 15(12):1223-33. Epub 2008 Oct 25. Review. Erratum in: *Acad Emerg Med* 2009; 16(5):435.
377. Fessler FW, Shih R, Soares P, Shveman MB, Eskin B, Clement M, Sasano R, Allgra J, Riggs RL, Mojoli N. Steroids for migraine headaches: a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. *J Emerg Med* 2011; 40(4):463-8. Epub 2009 Oct 21.
378. Rowe BH, Colman I, Edmunds ML, Bliz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008; 48(3):333-40. Epub 2007 Nov 28.
379. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TL, Rowe BH. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomized controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336(7657):1359-61. Epub 2008 Jun 9. Review.
380. Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. *GEMS* 1999; 1(1):26-33.
381. Bos MG, Mylind A, Sahawneh R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 69(1):26-31. Epub 2007 May 2.
382. Carpenter CR. Review: adding dexamethasone to standard therapy reduces short-term relapse for acute migraine in the emergency department. *Evid Based Med* 2009; 14(4):121.
383. Friedman BW, Greenwald P, Davis TC, Esses D, Hochberg M, Solerzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Chung P, Fearon S, Patemoster J, Boccelleri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007; 69(22):2038-44. Epub 2007 Oct 17.
384. Kelly AM, Kerr D, Cloney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Emerg Med J* 2008; 25(1):26-9.
385. Prakash S, Shah ND. Migrainous vertigo responsive to intravenous methylprednisolone: case reports. *Headache* 2009; 49(8):1235-9. Epub 2009 Jun 22.
386. Robbins MB, Wang D, DeOrchia VS. Methylprednisolone for status migrainous vertigo and cephalic status migrainosus. *Headache* 2010; 50(2):328.
387. Hering R, Steiner TJ. Sodium valproate for acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1994; 14(4):305-6.
388. Mathew NT, Kulkarni J, Meadows L, Chernyshev O, Gentry P. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report. *Headache* 2000; 40(9):720-3.
389. Nosen I. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache* 2000; 40(9):755-7.
390. Tanen DA, Miller S, French T, Roffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches: a prospective, randomized, double-blind trial. *Am Emerg Med* 2003; 41(6):847-53.
391. Stillman MJ, Zapp D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache* 2004; 44(1):65-9.

392. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmoth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005; 45(1):42-6.
393. Fraize LA, Forder KC. Use of intravenous valproic acid for acute migraine. *Ann Pharmacother* 2004; 40(3):403-7. Epub 2008 Feb 26.
394. Shoham R, Saleh SA, Dowlati A. Intravenous valproate sodium (Orfilin iv) aborts migraine headaches rapidly. *Acta Neurol Scand* 2010; 123(4):257-65. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01394.x.
395. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telapapant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009; 73:970-7.
396. Ho TW, Mennix LK, Fan X, Assaid C, Furtak C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM, MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70:1304-12. Epub 2007 Oct 3.
397. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Gulet V, Kost J, Fan X, Lehenberger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telapapant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with sumatriptan for acute migraine: a randomized, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372:2115-23. Epub 2008 Nov 25.
398. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Tarabonelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(6):712-22. Epub 2011 Mar 7.
399. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Häbesk J, Podhorna J, BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011; 31(5):573-84. Epub 2010 Dec 20.
400. Yan LZ, Johnson KW, Rothstein E, Flora D, Edwards P, Li B, Li J, Lynch R, Vaughn R, Clemens-Smith A, McCarty D, Chow C, McKnight KL, Lu J, Nissenbaum ES, Mayor JP. Discovery of potent, cyclic calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. *J Pept Sci* 2011; 17: 383-6. doi: 10.1002/psc.1358. Epub 2011 Mar 15.
401. Zanchin G, Maggioni F, Grasselli F, Rossi P, Falso L, Manzoni GC. Self-administered pain-relieving manoeuvres in primary headaches. *Cephalalgia* 2001; 21(7):718-26.
402. Melchert D, Thomsen J, Hager S, Liao J, Linde K, Weidenhammer W. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2003; 253(2):181-8.
403. Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 2006; 7:341-6.
404. Dodick DW, Schombert CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine: A safety review. *Headache* 2010; 50:1153-63.
405. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JL, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:373-80.
406. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics* 2010; 7:204-12.
407. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache* 1997; 37:174-9.
408. Pieterse H, Kuster JA, Van Dorstel LM. Is the Mignral device an asset in the non-pharmacologic treatment of migraine? *Acta Neurol Belg* 2007; 107(2):40-6.
409. Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache* 2007; 47(Suppl 1):S52-7.
410. Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(15):2565-73. Review.
411. Schürks M, Diener HC, Goadsby PJ. Update on the prophylaxis of migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10(1):20-9.
412. Buse DC, Rapinow MF, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(5):422-35.
413. Dib M. Optimizing prophylactic treatment of migraine: Subtypes and patient matching. *Theor Clin Risk Manag* 2008; 4(5):1061-78.
414. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin* 2009; 27(2):429-43. Review.
415. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician* 2006; 73(1):72-8.
416. Galletti F, Capini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol* 2009; 89(2):176-92. Epub 2009 Aug 3. Review.
417. Limmoth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(3):237-43.
418. Barbanti P, Aurilio C, Eggo G, Fofi L. Hypertension as a risk factor for migraine chronification. *Neurol Sci* 2010; 31(Suppl 1):S41-3.
419. Diener HC, Hartung E, Chubatskij I, Evers S, Schoenen J, Ekermann A, Latta G, Hauke W, Study Group. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001; 21(2):120-8.
420. Linde K, Rosenfeld K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD003225. Review.
421. Holroyd KA, Perout DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991; 31(5):333-40.
422. Schellberg R, Lichtenthal A, Wöhring H, Graf C, Brück K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008; 48(1):118-25.
423. Senatchkin M, Andrusik F, Kropp P, Niederberger U, Strümg H, Averkin N, Lindner V, Stephani U, Gerber WD. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27(9):1024-32. Epub 2007 Aug 3.
424. Strang A, Linde K, Hoppe A, Pfaffenrath V, Hammes M, Wagemann S, Weidenhammer W, Melchert D. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46(10):1492-502.
425. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schubert M. No effect of prophylactic treatment with metoprolol on cerebrovascular CO2 reactivity in migraineurs. *Cephalalgia* 1998; 18(6):353-7.
426. Hesse J, Mageschke B, Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation. *J Intern Med* 1994; 235(5):451-6.
427. Gerber WD, Diener HC, Scholz E, Niederberger U. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalalgia* 1991; 11(1):37-45.
428. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988; 28(1):15-23.
429. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Allev T, Nohr P, Pedersen KK, Schröder P, Lademann A, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991; 31(10):650-7.
430. Grotemeyer KH, Schanzlin HW, Schlake HP, Hustedt JW. Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis—a double-blind cross-over study. *Headache* 1990; 30(10):639-41.
431. Johansson V, Nilsson LR, Widellius T, Jönvall T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raik A, Sundahl G, et al. Atenolol in migraine prophylaxis: a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987; 27(7):372-4.
432. Forsman B, Lindblad CJ, Zhomkova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983; 23(4):188-90.
433. Garcia-Monzo JC, Forcos N, Bilbao A, Ruiz de Velasco I, Gomez-Beldarrain M. Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. *Cephalalgia* 2007; 27(5):920-8. Epub 2007 Jul 23.
434. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Am Osteopath Assoc* 1984; 84(4):343-7.
435. Ryan RE Sr. Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984; 108(4 Pt 2):1156-9.
436. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr, Sudilovsky A. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *Parasymptom Med* 1982; 24(2):89-94.
437. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998; 19(5):383-8.
438. Naik SD, Freudenberg RS. Beta-blocker contraindications: are there patients or situations where use is inappropriate? *Curr Heart Fail Rep* 2007; 4(2):93-8.
439. Ghali JK. Beta-blockers in selected heart failure populations. *Curr Heart Fail Rep* 2005; 2(2):100-5.
440. Navis EV, Taylor DO. Q. Can patients with COPD or asthma take a beta-blocker? *Cleve Clin J Med* 2010; 77(8):498-9.
441. Verbeek DE, van Riesen J, de Boer RA, van Melle JP, de Jongh P. A review on the putative association between beta-blockers and depression. *Heart Fail Clin* 2011; 7(1):89-99.
442. Evans RW, Rizzoli P, Loder E, Bana D. Beta-blockers for migraine. *Headache* 2008; 48(3):455-60.
443. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychiatr Psychosom* 2004; 73(4):207-15.
444. Martinez-Mir I, Navarro-Badran J, Palop V, Morales-Oliva FI, Rubio E. Weight gain induced by long-term propranolol treatment. *Ann Pharmacother* 1993; 27(4):512.
445. Maggioni F, Ruffati S, Darnese F, Minardi F, Zanchin G. Weight variations in the prophylactic therapy of primary headaches: 6-month follow-up. *J Headache Pain* 2005; 6(4):322-4.
446. Taylor FR. Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. *Clin Ther* 2008; 30(6):1069-80. Review.
447. Greenberg DA. Calcium channel antagonists and the treatment of migraine. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9(4):311-28.
448. Ladin HP. The place of calcium antagonists in the prophylactic treatment of migraine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl 8):S17-9. Review.
449. Grossman E, Messeri FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47(1):34-57. Review.
450. Centonze V, Magrone D, Viro M, Caporale P, Attolini E, Campanale G, Albano O. Flunarizine in migraine prophylaxis: efficacy and

- tolerability of 5 mg and 10 mg dose levels. *Cephalalgia* 1990; 10(1):17-24.
451. Lucetti C, Nati A, Pavesi N, Gambacini G, Rossi G, Bonaccelli U. Flunarizine in migraine prophylaxis: predictive factors for a positive response. *Cephalalgia* 1998; 18(6):349-52.
 452. Diemer HC, Matias-Guiu J, Hartung B, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, De Beukelaar F. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002; 22(3):209-21. Erratum in: *Cephalalgia* 2002; 22(6):488.
 453. Rossi G, Piemonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Pharmazie* 2003; 58(3):155-9.
 454. Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46(5):498-502.
 455. Togha M, Rahmat Jale M, Nikvari K, Ashrafian H, Raoufi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain* 2008; 9(2):77-82. Epub 2008 Feb 20. Erratum in: *J Headache Pain* 2008; 9(4):257.
 456. Leone M, Frediani F, Putino G, Valentini S, Bussone G. Is nimodipine useful in migraine prophylaxis? Further considerations. *Headache* 1990; 30(6):363-5.
 457. Nappi G, Sandrini G, Savoini G, Cavallini A, de Rysky C, Miceli G. Comparative efficacy of cyclandelate versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Drugs* 1987; 33(Suppl 2):303-9.
 458. Sinachkin M, Geber WD, Vein A. Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate in migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 1998; 3(1):47-56.
 459. Andersson KE, Vinje E. Beta-adrenergic blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990; 39(3):355-73.
 460. Keller S, Frahm WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev* 2003; 11(2):73-93.
 461. Mens MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(6):759-71.
 462. Tranquilli AL, Giannubilo SR. Use and safety of calcium channel blockers in obstetrics. *Curr Med Chem* 2009; 16(26):3330-40.
 463. Krebs R. Adverse reactions with calcium antagonists. *Hypertension* 1983; 5(4 Pt 2):III25-9.
 464. Schmidt R, Ostreich W. Flunarizine in migraine prophylaxis: the clinical experience. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl 8):S21-6.
 465. Daniel JR, Mauro VE. Ecstasy-related symptoms associated with calcium-channel blockers. *Ann Pharmacother* 1995; 29(1):73-5. Review.
 466. Verspeet J, De Lodt P, Amey WK. Post-marketing cohort study comparing the safety and efficacy of flunarizine and propranolol in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1996; 16(5):328-36. discussion 288.
 467. Nagroji A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1997; 12(1):107-10.
 468. Teve HA, Troiano AR, Gemmini FM, Wensel LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(4):243-5. Review.
 469. Navarro-Badones J, Martinez-Mir L, Palop V, Rubio E, Morales-Olivas FI. Weight gain associated with cinnarizine. *Ann Pharmacother* 1992; 26(7-8):928-30.
 470. Pusny NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 3(1):51-4.
 471. Kosh HJ, Jorgens TP. Antidepressants in long-term migraine prevention. *Drugs* 2009; 69(1):1-19. doi: 10.2165/00003405-200969010-00001. Review.
 472. Jackson JL, Shirewall W, Sessums L, Dowe KJ, Bocher D, Diemer M, Barbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headache: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:e5222. doi: 10.1136/bmj.e5222. Review.
 473. Evans RW, Rosen N. Expert opinion: migraine, psychiatric comorbidities, and treatment. *Headache* 2008; 48(6):952-8.
 474. Krymchanski AV, Silva MT, Barbosa JS, Alves LA. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache* 2002; 42(6):510-4.
 475. Rampello L, Alvino A, Chichio S, Malaguarnera M, Raffiolo R, Vecchio I, Nicoletti F. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology* 2004; 50(4):322-8.
 476. Buhar S, Berilgen MS, Baran A, Toktas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107(1):44-8.
 477. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(10):979-84. Epub 2008 Jul 11.
 478. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, Biondi D, Greenberg SJ, Hulihan J, CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009; 31(3):542-59.
 479. Lampel C, Huber G, Adl J, Luftringhausen G, Franz G, Moravsek S, Weber J, Baumhock U, Mueller T. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol* 2009; 16(8):943-8. Epub 2009 Apr 23.
 480. Burrows GD, Vohna J, Hunt D, Sloman JG, Scoggins BA, Davies B. Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. *Br J Psychiatry* 1976; 129:335-41.
 481. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust* 1966; 2(11):509-10.
 482. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(8):289-99.
 483. Pacher P, Kocsis Z. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des* 2004; 10(20):2465-75. Review.
 484. Kowalski A, Stanley RO, Dennerstein L, Burrows G, Maguire KP. The sexual side-effects of antidepressant medication: a double-blind comparison of two antidepressants in a non-psychiatric population. *Br J Psychiatry* 1985; 147:413-8.
 485. Steiner TJ, Ahmad F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998; 18(3):283-6.
 486. Landy S, McGinnis J, Curin D, Laiture SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache* 1999; 39(1):28-32.
 487. d'Amato CC, Pizzo V, Marmirolo T, Giordano E, Alfano V, Natta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39(10):716-9.
 488. Moja PL, Cusi C, Sterni RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD002919. Review.
 489. Hays P. Paroxetine prevents migraines. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(1):30-1.
 490. Black KJ, Sheline YI. Paroxetine as migraine prophylaxis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(7):330-1.
 491. Terkci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(5):254-8.
 492. Park HJ, Lee ST, Shim JY, Kim B, Hwang SH, Kim SH, Park JE, Park JH, Jung SH, Ahn JY, Chu K, Kim M. The Effect of Paroxetine on the Reduction of Migraine Frequency is Independent of Its Anxiolytic Effect. *J Clin Neurol* 2006; 24(4):246-51. Epub 2006 Dec 20.
 493. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994; 34(8):476-8.
 494. Ozyalcin SN, Talu GK, Kizilhan E, Yurol B, Ertes M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45(2):144-52.
 495. Montgomery SA. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr* 2008; 13(7 Suppl 11):27-33.
 496. Muller WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008; 28(6):585-97. Review.
 497. Vekic M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010; 24(1):21-33. doi: 10.2165/11310970-000000000-00000. Review.
 498. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci* 2010; 31(Suppl 1):S23-8.
 499. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12(2):81-4.
 500. Jensen R, Brinck T, Otzen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994; 44(4):647-51.
 501. Kaniedt RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997; 54(9):1141-5.
 502. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17(2):103-8. Erratum in: *Cephalalgia* 1997; 17(7):798.
 503. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner PK, Deaton R, Somerville K, Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58(11):1652-9.
 504. Freitag FG. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(9):1573-8. Review.
 505. Shoyguenejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashraf F, Zakiade N, Nae V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006; 46(4):640-8.
 506. Millán-Guerrero RO, Luis-Millán R, Barreto-Vicario S, Rivera-Castillo L, García-Solano A, López-Blanco C, Membrete-Maldonado M, Muñoz-Solís R. Subcutaneous histamine versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized, controlled, double-blind study. *Eur J Neurol* 2007; 14(10):1079-84.
 507. Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20(4):353-9.
 508. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache* 2001; 41(3):271-8.

509. Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology* 1997; 48(1):261-2.
510. Erdemoglu AK, Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(6):354-8.
511. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache* 1999; 39(9):633-43.
512. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41(10):968-75.
513. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61(4):490-5.
514. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D, MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(8):965-73.
515. Mei D, Capuano A, Voltoni C, Brangelini M, Ferraro D, Tonali P, Di Tropani G. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomized double-blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004; 25(5):245-50.
516. Edwards KR, Potter DL, Wu SC, Karim M, Hülthán J. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr* 2009; 8(6):428-32.
517. Diener HC, Tjebk-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, Neto W, Vijapurkar U, Doyle A, Jacobs D, MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251(8):943-50.
518. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwaben S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm* 2005; 59(8):961-8.
519. Lampi C, Bonelli S, Ransmayr G. Efficacy of topiramate in migraine aura prophylaxis: preliminary results of 12 patients. *Headache* 2004; 44(2):174-6.
520. Silberstein SD, Hülthán J, Karim MR, Wu SC, Jordan D, Karvovs D, Karim M. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther* 2006; 28(7):1002-11. Erratum in: *Clin Ther* 2006; 28(9):1482.
521. Ashuri F, Shayanfar V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008; 118(5):301-5.
522. Millán-Guerrero RO, Ibañeta-Millán R, Barrio-Vicario S, Gutiérrez L, Rivas-Castillo L, Trujillo-Hernández B, Baltazar LM. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol* 2008; 59(5):237-42. Epub 2008 Feb 8.
523. Reuter U, Del Rio MS, Diener HC, Allais G, Davies B, Gendolla A, Pfeil J, Schwaben S, Schäuble B, van Oene J. Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia* 2010; 30(5):543-51. Epub 2010 Feb 11.
524. Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lohschoer M, Schwaben S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27(7):814-23. Epub 2007 Apr 18. Erratum in: *Cephalalgia* 2007; 27(8):962.
525. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwaben S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache* 2007; 47(1):13-21.
526. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, Mathew N, Ascher S, Morein J, Hülthán JF, Biondi DM, Greenberg SJ. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009; 29(10):1021-7. Epub 2009 Apr 23. Review.
527. Silberstein SD, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, Bigal M, Ascher S, Morein J, Wright P, Greenberg S, Hülthán J. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009; 49(8):1153-62.
528. Ruiz L, Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. *J Headache Pain* 2009; 10(6):419-22. Epub 2009 Oct 17. Review.
529. Allais G, Sanchez Del Rio M, Diener HC, Benedetto C, Pfeil J, Schäuble B, van Oene J. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia* 2011; 31(2):152-60. Epub 2010 Jul 22.
530. Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, Schwaben S, Pfeil J. Long-term migraine prevention with topiramate: open-label extension of pivotal trials. *Headache* 2006; 46(7):1151-60.
531. Azimova YE, Tabeeva GR. Prophylactic treatment of migraine with topiramate: long-term results. *Neurosci Behav Physiol* 2007; 37(2):125-7.
532. Pascual J, El Berdi Y, Gómez-Sánchez JC. How many migraine patients need prolonged (>1 year) preventive treatment? Experience with topiramate. *J Headache Pain* 2007; 8(2):90-3. Epub 2007 Jan 15.
533. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, Ertas M, Lantieri-Minet M, Reuter U, Del Rio MS, Schoenen J, Schwaben S, van Oene J, TOPMAT-MIG-303 Investigators Group. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PRO-MPT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(12):1054-62. Epub 2007 Nov 7. Erratum in: *Lancet Neurol* 2008; 7(1):25.
534. Nelles G, Delbrück A, Schulze L, Kadmann B, Bornhördt K, Schäfer S, Schäuble B, TOPMAT-MIG-4009 investigators. Topiramate for migraine prevention in a naturalistic setting: results from an open label, flexible dose study. *Headache* 2009; 49(10):1484-65. Epub 2009 Oct 5.
535. Di Tropani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 151(3):145-8.
536. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41(2):119-28.
537. Schoonman GG, Wielders NJ, Ferrari MD. Gabapentin in migraine prophylaxis: is it effective and well tolerated? *Headache* 2002; 42(3):235.
538. Vuković V, Lovrenčić-Hužjan A, Bona-Pustić M, Demarin V. The efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis: an observational open label study. *Acta Clin Croat* 2009; 48(2):145-51.
539. D'Andrea G, Ornella F, Cadakkini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19(1):64-6.
540. Lampi C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura—a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19(1):58-63.
541. Pascual J, Carminero AB, Makos V, Roig C, Lora R, García-Monco C, Láinez MJ. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache* 2004; 44(10):1024-8.
542. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007; 47(3):402-12.
543. Steiner TJ, Findley LJ, Yuan AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17(2):109-12.
544. Cochran JW. Levotriacetam as migraine prophylaxis. *Clin J Pain* 2004; 20(3):198-9.
545. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Ferro B. Levotriacetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29(6):338-42.
546. Ashkenazi A, Benlifer A, Kornblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia* 2006; 26(10):1199-202.
547. Bermejo JE, Dorado R. Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(2):103-6.
548. Calandre EP, García-Lera JM, Riso-Villademoros F, Vekhez JS, Rodríguez-López CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(1):35-9.
549. Silberstein SD, Saper J, Benzon F, Somogyi M, McCague K, D'Souza J. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008; 70(7):548-55.
550. Nau H, Hauck R-S, Ehlers K. Valproic acid-induced neural tube defects in mouse and human: aspects of chirality, alternative drug development, pharmacokinetics and possible mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69(5):310-321. Review.
551. Patsalos PN, Fröscher W, Pitsini F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43(4):365-85.
552. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(3):246-55.
553. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(2):135-40. Review.
554. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Asian South East Dis* 2002; 22(2):169-83.
555. Segura-Bernal N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(1):1-7. Review.
556. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55(10):2977-81. Epub 2010 May 25.
557. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(3):282-5.
558. Aconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Seizin Neurol* 2002; 22(1):27-39. Review.
559. Kaplan DM, Pennington KL, Nakada SY. Patients with and without prior urolithiasis have hypocitraturia and incident kidney stones while on topiramate. *Urology* 2011; 77(2):295-8.
560. Mirza N, Maron AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(5):655-61.
561. Welch BJ, Graybill D, Mose OW, Moolout NM, Sakthian K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(4):555-63.
562. Di Legge S, Beati G, Di Piero V, Lenti G. Topiramate versus migraine: which is the cause of glaucomatous visual field defects? *Headache* 2002; 42(8):837-8.
563. Monseer Q, Jin S. Bilateral angle-closure glaucoma following oral topiramate therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(5):627-8.
564. Cruciani F, Lorenzetti M, Nazzari V, Abdolshimadsh S. Bilateral acute angle closure glaucoma and myopia induced by topiramate. *Clin Ther* 2009; 160(3):215-6.

565. Dasai CM, Ramchandani SI, Bhupale SO, Ramchandani SS. Acute myopia and angle closure caused by topiramate, a drug used for prophylaxis of migraine. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54(3):195-7.
566. Guier CP. Elevated intraocular pressure and myopic shift linked to topiramate use. *Optom Vis Sci* 2007; 84(12):1070-3.
567. Giulini GP, Banda RM, Vann VR, Gonzalez VH, McMillin RB. Closed-angle glaucoma after topiramate therapy for migraine in a patient with undiagnosed pseudotumor cerebri. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(3):371.
568. Aminlari A, East M, Wei W, Quillen D. Topiramate induced acute angle closure glaucoma. *Open Ophthalmol J* 2008; 2:46-7.
569. Natesh S, Rajashkhara SK, Rao AS, Shetty B. Topiramate-induced angle closure with acute myopia, macular edema. *Oman J Ophthalmol* 2010; 3(1):26-8.
570. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181:30-5.
571. Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2001; 41(Suppl 1):S18-24.
572. Mdeladina MM, Sanyalini M, Gupta S, Khawaja GA. Clinical and surface EMG characteristics of valproic acid induced tremors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2005; 45(3):177-82.
573. Merckel Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Am J Clin Psychiatry* 2000; 12(1):35-42.
574. Verotti A, D'Elia C, Mohr A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011; 12(5):e12-43. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x. Epub 2010 Sep 6.
575. Mariello G, Galimberti CA, Magni F, Sampaolo P, Copello E, Giordani MV, Guzzano E, Rollero A, Dragotone C, Manni R, Ferrari E, Pollari A, Tartara A. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(9):519-26.
576. Gerstner T, Bising D, Bell N, Longin E, Kuiper JM, Klostermann W, Hebing B, Hasefeld F, Eckel U, Hoffmann R, Bettendorf U, Weidner B, Wiener-Kruel A, Brodmann K, Neumann FW, Sandrieser T, Wolff M, König S. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42(1):39-48. Epub 2007 Feb 16.
577. D'Amico D, Grazi L, Bussone G. Topiramate in the prevention of migraine: a review of its efficacy, tolerability, and acceptability. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(3):261-7.
578. Adelman J, Freitag PG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, Greenberg S, Hulshan J. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Postgrad Med J* 2008; 92(1):75-85.
579. Naegel S, Obermann M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6:17-28.
580. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 14):27-33.
581. Coppola F, Rossi C, Mancini ML, Corbelli I, Nardi K, Sarchielli P, Calabresi P. Language disturbances as a side effect of prophylactic treatment of migraine. *Headache* 2008; 48(1):86-94.
582. Schott M, Brinkhoff J, Dendekhan M, Lehner H, Sommer C. Weight Reducing and Metabolic Effects of Topiramate in Patients with Migraine - an Observational Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(7):449-52. Epub 2010 Mar 3.
583. Ghazizadeh A. Loss of taste and smell during treatment with topiramate. *Eur Weight Disord* 2009; 14(2-3):e157-8.
584. Layton JJ, Capay JA. Nervous system adverse responses to topiramate in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(4):623-31. Review.
585. Lee ST, Chu K, Park JE, Park HJ, Park JH, Lee SH, Kim M. Prothetosis as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *Eur J Neurol* 2007; 14(6):654-8.
586. Phalghat K, Udumrati P. Topiramate-induced depression in cases using topiramate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2010; 30(6):747-9. Epub 2010 Feb 22.
587. Miller AD, Frost VM, Bookstaver PB, Gaines KJ. Topiramate-induced myoclonus and psychosis during migraine prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(14):1178-80.
588. van Isum C, Mavroukas N, Schutz JS, Shantawy T. Topiramate-induced acute bilateral angle closure and myopia: pathophysiology and treatment controversies. *Eur J Ophthalmol* 2010; Nov 4. pii: 6544A60D-B624-4ED4-9C14-7205923AB923. Epub ahead of print.
589. Alore PL, Jay WM, Madan MP. Topiramate, pseudotumor cerebri, weight-loss and glaucoma: an ophthalmologic perspective. *Semin Ophthalmol* 2006; 21(1):15-7. Review.
590. Zaccara G, Gargani PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17(5):405-21. Epub 2008 Feb 8.
591. Sirven JJ, Fife TD, Wingerchuk DM, Drazkowski JF. Second-generation antiepileptic drugs: impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(1):40-7. Review.
592. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoprevent Drug Saf* 2009; 18(6):483-91.
593. Manson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38(8):839-80.
594. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 5):337-40.
595. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 7):S22-6.
596. Mockenhaupt M, Moosheimer J, Tonn P, Schlingensiefen J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64(7):1134-8.
597. Mylechanski EJ. 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy. *J Neurol* 1991; 238(Suppl 1):S45-52. Review.
598. Silberstein SD. Mefenamic acid. *Cephalalgia* 1998; 18(7):421-35. Review.
599. Lawrence ER, Hossain M, Littlestone W. Sumatriptan for migraine prophylaxis: controlled multicenter trial in general practice. *Headache* 1977; 17(3):109-12.
600. Capildeo R, Rose FC. Single-dose pizotifen, 1.5 mg nocte: a new approach in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1982; 22(6):272-5.
601. Behan PO, Connolly K. Prophylaxis of migraine: a comparison between naproxen sodium and pizotifen. *Headache* 1986; 26(5):237-9.
602. Crowder D, Mackay WP. Pizotifen once daily in the prophylaxis of migraine: results of a multi-centre general practice study. *Curr Med Res Opin* 1984; 9(4):280-5.
603. Valmiesi S, Standnes B, Hedman C. Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind investigation. *Cephalalgia* 1985; 5(1):17-23.
604. Cerbo R, Casaccia M, Formisano R, Feliciani M, Casimiro G, Buzzi MG, Agnoli A. Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1986; 6(1):15-8.
605. Rascol A, Montastruc JL, Rascol O. Flunarizine versus pizotifen: a double-blind study in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986; 26(2):83-5.
606. Havanka-Karimainen H, Hökkanen E, Myllylä VV. Efficacy of nimodipine in comparison with pizotifen in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1987; 7(1):7-13.
607. Cleland PG, Barnes D, Elington GM, Loizou LA, Rawes GD. Studies to assess if pizotifen prophylaxis improves migraine beyond the benefit offered by acute sumatriptan therapy alone. *Eur Neurol* 1997; 38(1):31-8.
608. Doughty MJ, Lyle WM. Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects. *Optom Vis Sci* 1995; 72(12):879-91.
609. Saxena PR, Villalón CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 7):S17-34.
610. Young WB, Rozan TD. Preventive treatment of migraine: effect on weight. *Cephalalgia* 2005; 25(1):1-11.
611. Giles BJ, Bailey EK, Reed AN, Giles MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother* 2010; 44(2):360-6. Epub 2010 Jan 19. Review.
612. Stovner LJ. Migraine prophylaxis with drugs influencing the renin-angiotensin system. *Eur J Neurol* 2007; 14(7):713-4.
613. Schuh-Hofer S, Flach U, Meisel A, Israd H, Reuter U, Arnold G. Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis: an open label study. *Eur J Neurol* 2007; 14(6):701-3.
614. Bender WL. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 1995; 35(8):400-1.
615. Montgomery L. Are angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors effective in preventing migraine in nonhypertensive patients? *J Fam Pract* 2001; 50(4):299.
616. Camarda R, Monastero R, Mannino M, Camarda C. Enalapril prophylaxis for migraine with aura. *Headache* 2003; 43(2):170.
617. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001; 322(7277):119-22.
618. Torsvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(1):65-9.
619. Agostini A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24(8):599-606.
620. Takahashi F, Hosobe N, Ogiwa Y, Tsuji S, Kido S, Aburano T, Kikuchi K. Renal artery stenosis emerged after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for myocardial infarction: a case report. *Angiology* 2005; 56(3):347-50.
621. Readon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998; 158(1):26-32.
622. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf* 1992; 15(1):14-31. Review.
623. No authors listed. Cough caused by ACE inhibitors. *Drug Ther Bull* 1994; 32(4):28.
624. Gleiter CH, Jägle C, Grosser U, Morike K, Candelorian C. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22(4):263-84.
625. Neuman M, Demarez JP, Harney JL, Le Bastard B, Cauquil J. Prevention of migraine attacks through the use of dihydroergotamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1986; 6(1):11-3.
626. Fradani F, Orzani L, Zanotti A, Maillard F, Zappacosta BM, Bussone G. Dihydroergotamine versus dihydroergotamine in migraine prophylaxis: a double-blind clinical trial. *Cephalalgia* 1991; 11(3):117-21.
627. Scott AK. Dihydroergotamine: a review of its use in the treatment of migraine and other headaches. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(4):289-96. Review.

628. Pradalier A, Lantini-Minet M, Géraud G, Allain H, Lucas C, Delgado A. The PROMISE study: PROphylaxis of Migraine with Sildenafil (dihydroergotamine mesilate) in French primary care. *CNS Drugs* 2004; 18(15):1149-63.
629. Schürks M. Dihydroergotamine: role in the treatment of migraine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(9):1141-8. Review.
630. Miceli G, Cavallini A, Marcheselli S, Mailand F, Ambrosoli L, Nappi G. Alpha-dihydroergocryptine and predictive factors in migraine prophylaxis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(4):144-51.
631. Bassone G, Cerbo R, Maruosi N, Miceli G, Zanferrari C, Guzzi L, Fabbri G, Cavallini A, Granello F, Ambrosoli L, Mailand F, Poli A, Manzoni G. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache* 1999; 39(6):426-31.
632. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Sanger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64(4):713-5.
633. Bianchi A, Salomone S, Carci F, Pizzo V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Phytother Res* 2004; 69:297-312. Review.
634. Magis D, Ambrosini A, Sándor P, Jacqy J, Lakso P, Schoenen J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache* 2007; 47(1):52-7.
635. Sun-Edestein C, Mouskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin Pract* 2009; 25(5):446-52. Review.
636. Evans RW, Taylor FR. "Natural" or alternative medications for migraine prevention. *Headache* 2006; 46(6):1012-8. Review.
637. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994; 14(5):328-9.
638. Mattioli D, Newton W. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis. *J Fam Pract* 1998; 47(1):11.
639. Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50(2):466-70.
640. Yee AJ. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. *Neurology* 1999; 52(2):431-2.
641. Breen C, Crowe A, Roelofsma HJ, Saluja JS, Guernier D. High-dose riboflavin for prophylaxis of migraine. *Curr Fam Physician* 2003; 49:1291-3.
642. Muzels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 2004; 44(9):885-90.
643. Boehnke C, Rauter U, Flath U, Schub-Hofer S, Einhaupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11(7):475-7.
644. Rios J, Pászty MM. Evidence-based use of botanicals, minerals, and vitamins in the prophylactic treatment of migraines. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16(6):251-6. Review.
645. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Jägle HR, Evers S, Gronemeyer KH, Tanczi Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16(6):436-40.
646. Peikari A, Wilmszig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16(4):257-63.
647. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31(5):298-301.
648. Sun-Edestein C, Mouskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3):369-79.
649. Lipton RB, Göbel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mouskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63(12):2240-4.
650. Grossmann M, Schmidrath H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38(9):430-5.
651. Agosti R, Duke RK, Chruschak JE, Chruschak S. Effectiveness of *Petasites hybridus* preparations in the prophylaxis of migraine: a systematic review. *Phytotherapy* 2006; 13(9-10):743-6. Epub 2006 Sep 20.
652. Diener HC, Rahlfs VW, Dancesh U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004; 51(2):89-97. Epub 2004 Jun 28.
653. Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: an alternative therapy for migraine prevention. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(9):705-11.
654. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD002286. Update of: *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD002286.
655. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Investigations. The efficacy and safety of *Taraxacum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis—a double-blind, multicenter, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002; 22(7):523-32.
656. Diener HC, Pfaffenrath V, Schürks J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO2-extract (MIG-99) in migraine prevention—a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25(11):1031-41.
657. Henneicke-von Zepelin HH. Feverfew for migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46(3):531. Comment on *Headache* 2004; 44(9):885-90.
658. Behrman RA, Tucker T, Guyuron B. Single-site botulinum toxin type A injection for elimination of migraine trigger points. *Headache* 2003; 43(10):1085-9.
659. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaig S, Rahmann A, Hustedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24(10):838-43.
660. Erss EJ, Gladstone JP, Lewis S, Rogers R, Dodick DW. Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache* 2005; 45(4):308-14.
661. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, VanDenburgh AM, BoNTA-009 Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007; 8(6):478-85.
662. Vo AH, Satori R, Jobani B, Green J, Killgore WD, Labutta R, Campbell WW. Botulinum toxin type-A in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61(5 Suppl):B113-8.
663. Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C, European BoNTA Headache Study Group. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 2007; 27(6):492-503. Epub 2007 Apr 11.
664. Aurora SK, Gwiel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenburgh AM, BOTOX North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007; 47(4):486-99.
665. Cady R, Schreiber C. Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment in patients previously failing oral prophylactic treatment due to compliance issues. *Headache* 2008; 48(6):900-13. Epub 2007 Nov 28.
666. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008; 48(2):210-20. Epub 2007 Nov 28.
667. Peti S, Telle T, Straube A, Pfaffenrath V, Steffens U, Ceballos-Baumann A, Dysport Migraine Study Group. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 2009; 62(4):204-11. Epub 2009 Jul 20.
668. Millán-Guerrero RO, Loais-Millán S, Barro-Vicario S, Rivas-Catala L, Rios-Madarraga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol* 2009; 16(1):88-94.
669. Chankrachang S, Ananyawicharn A, Pongvarin N, Nithinandana S, Boonkongsue P, Towanabot S, Sittinammasan P, Kongseungdao S. Prophylactic botulinum toxin type A complex (Dysport®) for migraine without aura. *Headache* 2011; 51(1):52-63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01807.x. Epub ahead of print 2010 Nov 16.
670. Shuhandler AJ, Lee S, Su M, Ondovick S, Lam K, Alshadkif A, Zhang X, Machado M, Emerson TR. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009; 29(7):784-91.
671. Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14(5):376-84.
672. MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs* 2010; 70(14):1799-818. doi: 10.2165/11538090-000000000-00000. Review.
673. Adelman JU, Calhoun A. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2005; 64(5):931, author reply 931.
674. Guidotti M, Meiri M, Barilä C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain* 2007; 8(5):283-8. Epub 2007 Oct 23.
675. Brandes JL, Poole A, Kalka M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, Tobin J, Shaw R. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009; 29(11):1133-48.
676. MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S, Jaku S, Czapinski P, Shaw R, Passay S. Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. *Headache* 2009; 49(9):1298-314.
677. Silberstein SD, Barner T, Tobin J, Xiang Q, Campbell JC. Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. *Headache* 2009; 49(9):1283-97. Epub 2009 Sep 14.
678. Tuchman MM, Hae A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008; 22(10):877-86.
679. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998; 51(1):307-9.

680. Sances G, Martignoni E, Fiorini L, Blandini F, Facchini E, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo-controlled study. *Headache* 1990; 30(11):705-9.
681. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hadjilov A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006; 67(12):2159-63.
682. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, Castagnoli Gabelloni L, Zonta M, Mina O, Borgogno P, Acuto G, Benedetto C. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neural Sci* 2007; 28(Suppl 2):S225-8.
683. de Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mias JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol. *Br J Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6561):1540.
684. Calhoun AH, Hutchinson S. Hormonal therapies for menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(5):381-5. Review.
685. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ransdell N, Mathew N, Biondi JL, Bigal M, Saper J, Aascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47(2):170-80.
686. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalm S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. *Cephalalgia* 2007; 27(7):814-23. Epub 2007 Apr 18. Erratum in *Cephalalgia* 2007; 27(8):962.
687. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, Mathew N, Aascher S, Moreis J, Hulihan JF, Biondi DM, Greenberg SJ. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009; 29(10):1021-7. Epub 2009 Apr 23.
688. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capasso A, Volione C, Gabriele C, Di Tapani G. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29(5):269-75.
689. Linmooth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalm S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache* 2007; 47(1):13-21.
690. Rothrock JE, Kelly NM, Brody ML, Golback A. A differential response to treatment with divalproex sodium in patients with intractable headache. *Cephalalgia* 1994; 14(3):241-4. Comment in *Cephalalgia* 1994; 14(3):182-8.
691. Moore KL. Valproate in the treatment of refractory recurrent headaches: a retrospective analysis of 207 patients. *Headache Q* 1992; 3:323-325.
692. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache* 2001; 41(3):271-8.
693. Rothrock JE, Mendelsohn JE. An analysis of the "carry-over effect" following successful short-term treatment of transformed migraine with divalproex sodium. *Headache* 2000; 40(1):17-9.
694. Yuskil VA, Akhan G, Kuthuban S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gohkcin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008; 9(1):37-41. Epub 2008 Jan 23. Comment in *J Headache Pain* 2008; 9(1):3-4.
695. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61(12):1753-9.
696. Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia* 2006; 26(10):1199-202.
697. Drake ME Jr, Greenhouse NI, Renner JB, Armentrout AD. Open-label zonisamide for refractory migraine. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(6):278-80.
698. Smith TR. Treatment of refractory chronic daily headache with zonisamide: a case series. *Cephalalgia* 2008; 28:482.
699. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Risco-Villademoros F, Vilchez RI, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(1):35-9.
700. Krusz JC. Zonisamide in the treatment of headache disorders. *Cephalalgia* 2001; 21:374-5.
701. Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with zonisamide: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42(6):470-82. Comment in *Headache* 2003; 43(3):296. Author reply 296-7.
702. Aurora SK, Dodick DW, Turkol CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7):793-803. Epub 2010 Mar 17. Comment in *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15(1):4-7.
703. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkol CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF, PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7):804-14. Epub 2010 Mar 17. Comment in *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15(1):4-7.
704. Dodick DW, Turkol CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50(5):921-36. Epub 2010 May 7. Comment in *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15(1):4-7.
705. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Efemerfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011; 51(1):21-32.
706. Mengini F, Ciccone G, Rota E, Ferraro L, Ugolini A, Evangelista A, Cecorelli M, Galassi C. Effectiveness of an educational and physical programme in reducing headache, neck and shoulder pain: a workplace controlled trial. *Cephalalgia* 2008; 28(5):541-52.
707. Mullaly WJ, Hall K, Goldstein R. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. *Pain Physician* 2009; 12(6):1005-11.
708. Nestorci Y, Marin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain* 2007; 128(1-2):111-27. Epub 2006 Nov.
709. Kaulik R, Kaulik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complement Ther Med* 2005; 13(3):165-74.
710. Stokes DA, Lippin MS. Neurofeedback and biofeedback with 37 migraines: a clinical outcome study. *Behav Brain Funct* 2010; 2:6-9.
711. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankana A. Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Headache* 2007; 47(5):654-61.
712. Nickel A, Hillecke T, Angstatter H, Boley HV. Outcome research in music therapy: a step on the long road to an evidence-based treatment. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1060:283-93.
713. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache* 2007; 47:1178-83.
714. Rains JC, Poceta S. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. *Headache* 2006; 46:1344-63.
715. Nelson CE, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1998; 21(8):511-19.
716. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001878. Review.
717. Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, San-Roman J, Mingolla-Pages JC. Methodological quality of randomized controlled trials of spinal manipulation and mobilization in TTH, migraine, and cervicogenic headache. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006; 36(3):169-9.
718. Mohr C. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraines. *J Manipulative Physiol Ther* 2001; 24(2):143-4.
719. Sander PS, Alfa J. Nonpharmacological treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9(3):202-5.
720. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as treatment for migraine. *Ann Behav Med* 2006; 32(1):50-9.
721. Bronfort G, Haas M, Evans R, Leininger B, Triano J. Effectiveness of manual therapies: the UK evidence report. *Chiropr Osteopat* 2010; 18:3.
722. Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC. Nonpharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. *Cephalalgia* 1998; 18(5):266-72. discussion 242.
723. Diener HC, Kronfeld K, Boesing G, Lungenhausen M, Maier C, Mollberger A, Taganbegg M, Traupisch HJ, Zenz M, Meinert R. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5(4):310-6.
724. Tepler M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow P, Schepelmann K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010; 30(2):137-44.
725. Lockett DM, Campbell JF. The effects of aerobic exercise on migraine. *Headache* 1992; 32(1):50-4. Erratum in *Headache* 1992; 32(4):187.
726. Alpay K, Ertes M, Orhan EK, Ustay DK, Lissens C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7):829-37.
727. Shankland WE. Noiceptive trigeminal inhibition-tension suppression system: A method of preventing migraine and tension headaches. *Compend Contin Educ Dent* 2002; 23:105-8.
728. Luemans JG, Post MC, Tennesman F, Thijs V, Schoneveld WJ, Hokker HW, Ten Berg JN, Sutor M, Buds WI. Is a predominant left-to-right shunt associated with migraine? A prospective atrial septal defect closure study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(7):1078-84.
729. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Renzo F, Cardaioli P, Giordano M, Braggioni G, Aggio S, Chingola M, Rigatelli G, Chen JP. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(3):282-7.
730. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Eltringham G, Hillis WS, Malik BS, Rickards A. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117(11):1397-404. Epub 2008 Mar 3.

731. Guyuron B, Krieger JS, Davis J, Armini S. Five year outcomes of surgical treatment of migraine headaches. *Plant/Reconstruct Surg* 2011; 127(2):603-8.
732. Parnesleise K, Bartsch T. Occipital Nerve Stimulation for Headache Disorders. *NeuroTherapeutics* 2010; 7(2):213-19.
733. Oh MY, Orsiga J, Bellotti JB, Whiting DM, Alo K. Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a C1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: A technical report. *Neuromodulation* 2004; 7:103-12.
734. Popency CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache* 2003; 43:369-75.
735. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neurostimulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: A PET study. *Brain* 2004; 127:220-30.
736. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL, Zimmerman RS. Response to occipital nerve block is not useful in predicting efficacy of occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2007; 27(3):271-4.
737. Pini LA, Prudenzano MP. La cefalea di tipo tensivo. In: Trattato Italiano delle Cefalee. A cura di LA Pini, P Sarchielli, G Zandrin. Centro Scientifico Editore, Torino, 2010, pp 187-211.
738. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM. The Headaches, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
739. Longmark M, Olesen J. Efferocent ASA versus solid ASA in the treatment of tension headache. A double blind, placebo controlled study. *Headache* 1987; 27(2):90-5.
740. Peters BH, Fraim CJ, Moad BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 1983; 74:36-42.
741. Kubitzka F, Ziegler G, Gold MS, Hlilic JM, Innesen E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2005; 9:155-62.
742. Lange R, Lentz R. Comparison of ketoprofen, ibuprofen and naproxene sodium in the treatment of tension type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21(3):89-96.
743. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23:206-10.
744. Mehlich DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1988; 28(8):579-89.
745. Packman E, Packman B, Thurston H, Tseng L. Lumiracoxib is effective in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2005; 45:1163-70.
746. Martinez-Martin P, Raffaelli JE, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Diaz-Tejedor E, Liano H, Leira R, Comet ME, van Toor BSI, Camara J, Peil H, Vic JM, Ortiz P, and the Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001; 21:604-10.
747. Ramacciotti AS, Soares DG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD004842.
748. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyron) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21:90-95.
749. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyron for the acute treatment of episodic tension-type headache. A randomized, placebo controlled, double-blind study. *Bras J Med Biol Res* 2002; 35(10).
750. Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen EL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002; 22:340-48.
751. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23:59-66.
752. Diamond S, Freitag FG, Balm TK, Berry DA. The use of a combination agent of ibuprofen and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1997; 17:466.
753. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:312-9.
754. Cerbo R, Centonze V, Graziosi I, Tavalato B, Usigli C, Semieri E. Efficacy of a fixed combination of indometacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group study. *Eur J Neurol* 2005; 12:759-67.
755. Miglardi JR, Amellino JJ, Friedman M, Gillings BD, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjunct in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:576-86.
756. Pini LA, Del Bene E, Zandrin G, Sarchielli P, Di Tanti G, Prudenzano MP, La Pagna G, Savi L, Di Lorenzo G, Dionisio P, Granella F. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain* 2008; 9(6):367-73.
757. Diener HC, Pfaffenroth V, Papeler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of asa, paracetamol and caffeine is more effective than single substance and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double blind, single dose, placebo controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25:766-87.
758. Friedman AP, Di Serio FJ. Symptomatic treatment of chronically recurring tension headache: a placebo-controlled, multicenter investigation of Fioricet and acetaminophen with codeine. *Clin Ther* 1987; 10(1):69-81.
759. Silberstein SD, McCrory DC. Butalbital in the treatment of headache: history, pharmacology and efficacy. *Cephalalgia* 2001; 21:553-57.
760. Cicek M, Karcioglu O, Porlak I, Ozurk V, Duran O, Serinken M, Gurey M. Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. *Emerg Med J* 2004; 21:323-26.
761. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the acute treatment of episodic tension-type headache. *Arg Neurosiquiatr* 2002; 60(3-A):537-41.
762. Gobel H, Schmitz G, Soyka D. Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters. *Cephalalgia* 1994; 14:228-34.
763. Gobel H, Frensius J, Heinze A, Dworschik M, Soyka D. Effectiveness of oleum menthae piperitis and paracetamol in therapy of headache of the tension type [German]. *Neuroarzt* 1996; 67:672-81.
764. Schatner P, Randerson D. Tiger Balm as a treatment of tension headache. A clinical trial in general practice. *Aust Fam Physician* 1996; 25(2):216, 218, 220.
765. Weber C, Holzhammer J, Zeilhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl C. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 2006; 7(4):183-95. Epub 2006 Aug 11.
766. Zandrin G, Dainese F, Trucchi M, Meirani F, Mampreso E, Maggioni F. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27(9):1061-8. Epub 2007 Aug 6.
767. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1:1236-9.
768. Gobel H, Hansouz V, Hansen C, Heiningen K, Hirsch S, Lindner V, Heuss D, Soyka D. Amitriptyline in therapy of chronic tension headache. *Neuroarzt* 1994; 65(10):670-9.
769. Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, Ilias A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1997; 96(4):247-51.
770. Longmark M, Lohrup D, Bock P, Olesen J. Clomipramine and Mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double blind, controlled study. *Headache* 1990; 30:118-21.
771. Walker Z, Walker RW, Robertson MM, Starfield S. Antidepressant treatment of chronic tension-type headache: a comparison between fluoxetine and desipramine. *Headache* 1998; 38(7):523-8.
772. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Baliken B, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: A meta-analysis. *Am J Med* 2001; 11:54-63.
773. Moja PL, Cusi C, Steri RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches (Review) II. Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
774. Manna V, Bolino F, Di Ciccio L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserin. *Headache* 1994; 34:44-49.
775. Fogelholm R, Munos K. Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind crossover study. *Headache* 1985; 25:273-75.
776. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62:1706-11.
777. Martin-Anguez A, Bustamante-Martinez C, de Pedro-Piñón JM. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline. *Rev Neurol* 2003; 37(2):101-5.
778. Saper JR, Lake AB, Tepper SJ. Nefazodone for chronic daily headache prophylaxis: an open-label study. *Headache* 2001; 41(5):465-74.
779. Nappi G, Sandrini G, Granella F, Ruiz L, Ceruti G, Fucchinetti F, Blandini F, Manzoni GC. A new 5-HT2 antagonist (ritanserin) in the treatment of chronic headache with depression. A double-blind study vs amitriptyline. *Headache* 1990; 30(7):439-44.
780. Ansink BJ, Hartman JW, Smakman JG. Ritanserin is not effective in tension headache. *Headache* 1992; 32(6):314.
781. Longmark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An exploratory double-blind trial. *Headache* 1994; 34(1):20-4.
782. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40(7):572-80.
783. Zisis NP, Harmonis S, Vlastakis N, Mitsikostas D, Thomaides T, Georgiades G, Karaganiou K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007; 27:315-24.
784. Lance JW, Anthony M. Cyclobenzaprine in the treatment of chronic tension headache. *Med J Aust* 1972; 2(25):1409-11.
785. Fogelholm R, Munos K. Tizanidine in chronic tension-type headache: A placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992; 32:506-13.

786. Saper JR, Lake AE, Cottrell DT, Winner PK, White JR. Chronic Daily Headache prophylaxis with tiaridine. A double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42:470-82.
787. Paiva T, Nunes J S, Moreira A, Santos J, Teixeira J, Barbosa A. Effects of frontal EMG biofeedback and diazepam in the treatment of tension headache. *Headache* 1982; 22(5):216-20.
788. Weber MB. The treatment of muscle contraction headache with diazepam. *Curr Ther Res* 1973; 15:210-16.
789. Shukla R, Nag D, Ahuja RC. Alprazolam in chronic tension type headache. *J Assoc Physicians India* 1996; 44(5):641-4.
790. Lampl C, Marock S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term, study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1203-08.
791. Ribeiro CA. L-5-Hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. For the Portuguese Head Society. *Headache* 2000; 40(5):451-6.
792. Rozen D, Sharma J. Treatment of tension-type headache with botox: a review of the literature. *Adv Skin J Med* 2006; 73(1):493-8. Review.
793. Schulte-Mattler WJ, Leinisch E. Evidence based medicine on the use of botulinum toxin for headache disorders. *J Neurol Transm* 2008; 115(4):647-51.
794. Nestorici Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76(3):379-96.
795. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchick GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination. *JAMA* 2001; 285(17):2208-14.
796. Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia* 2009; 29:293-9.
797. Anderson E, Sensical C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. *Headache* 2006; 46(8):1273-80.
798. Ernst E. Manual therapies for pain control: chiropractic and massage. *Clin J Pain* 2004; 20(1):8-12. Review.
799. Castien RF, van der Windt DA, Dekker J, Mutsaers B, Groten A. Effectiveness of manual therapy compared to usual care by the general practitioner for chronic tension-type headache: design of a randomised clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:21.
800. Castien RF, van der Windt DA, Groten A, Dekker J. Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: a pragmatic, randomised, clinical trial. *Cephalalgia* 2011; 31(2):133-43. Epub 2010 Jul 20.
801. De Tommaso M, Shevel E, Pecoraro C, Salsano M, Diemere D, Di Fuscolo O, Lamberti P, Livrea P. Intra-oral orthosa vs amitriptyline in chronic tension-type headache: a clinical and laser evoked potentials study. *Head Face Med* 2006; 2:15.
802. Söderberg B, Carlsson J, Stenar-Victorin E. Chronic tension-type headache treated with acupuncture, physical training and relaxation training. Between-group differences. *Cephalalgia* 2006; 26(11):1320-9.
803. Keller E, Balck VM. Effects of therapeutic touch on tension headache pain. *Nurs Res* 1986; 35(2):101-106.
804. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325:322-6.
805. Elkbom K, Mørstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:63-9.
806. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Öztrak E, Kraemer C, Hustedt J-W, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005; 45:1069-72.
807. Elkbom K, Krabbe A, Miceli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha J for the Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. Cluster headache attacks treated for up three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). *Cephalalgia* 1995; 15:230-6.
808. Göbel H, Lindner A, Heinze A, Ribbat M, Dauschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998; 51:908-11.
809. Van Vliet JA, Bahr A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ. Intranasal sumatriptan in cluster headache. Randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003; 60:630-3.
810. Bahr A, Gravel MJ, Hardbo JE, Milson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000; 54:1832-9.
811. Citadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006; 63:1537-42.
812. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Shethell FD, Bigal ME. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007; 69:821-6.
813. Holkild C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache* 2009; 49(9):1315-23.
814. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4):CD008942.
815. Fagan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen vs air inhalation. *Arch Neurol* 1983; 42:362-3.
816. Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology* 2004; 63:593.
817. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. *JAMA* 2009; 302:2451-7.
818. Bennett MJ, French C, Schnabel A, Wasiek J, Krinke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD005219.
819. Siesteri F, Geppetti P, Marchini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain* 1984; 18:359-65.
820. Horton BT, Ryan R, Reynolds JR. Clinical observations on the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. *Mayo Clin Proc* 1948; 23:105-8.
821. Magee KR, Westerberg MR, DeLong RM. Treatment of headache with ergotamine-coffee suppositories. *Neurology* 1952; 2:477-80.
822. Speed WG. Ergotamine tartrate inhalation: a new approach to the management of recurrent vascular headaches. *Am J Med Sci* 1960; 240:327-31.
823. Graham JR, Malver BP, Grumm HF. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. *N Engl J Med* 1960; 263:802-4.
824. Anderson PG, Jørgensen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headaches. *Cephalalgia* 1986; 6:51-4.
825. Slader G. Etiology, diagnosis, prognosis and treatment of sphenopalatine ganglion neuralgia. *JAMA* 1913; 61:1201-6.
826. Barré F. Cocaine as an abortive agent in cluster headache. *Headache* 1982; 22:69-73.
827. Costa A, Puosi E, Antonazzi F, Sances G, Granella F, Broidi G, Nappi G. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20:85-91.
828. Kittelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 1985; 42:486-8.
829. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995; 35:83-4.
830. Siesteri F, Geppetti P, Marchini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain* 1984; 18(4):359-65.
831. Matharu MS, Levy MJ, Menon K, Goadsby PJ. Subcutaneous octoviride in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004; 56:488-94.
832. Mellick GA, Mellick LB. Cluster headache management with methylphenidate (Ritalin). *Headache* 1998; 38(9):710-2.
833. Rozen TD. Clonazepam as an abortive agent for cluster headache. *Headache* 2001; 41:813-6.
834. Robbins MS, Tarishish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dextrobenz. *Headache* 2009; 49:44-6.
835. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sinder S, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13:1066-77.
836. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010; 75(5):463-73.
837. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366:843-55.
838. Horton BT, MacLean AR, Craig WM. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine: preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1939; 14:257-60.
839. Diamond S, Freitag FG, Prager J, Gandhi S. Treatment of intractable cluster. *Headache* 1986; 26:42-6.
840. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschino F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54:1382-5.
841. Gaba D, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29:167-8.
842. Bussone G, Leone M, Pecorari C, Miceli G, Granella F, Magni M, Monzani GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30:411-7.
843. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004; 44:1013-8.
844. Loder E. Cluster headache and the heart. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10(2):142-6.
845. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007; 69(7):668-75.
846. Prakash S, Dholakia SY, Shah KA. A patient with chronic cluster headache responsive to high-dose indomethacin: is there an overlap with chronic paroxysmal hemicrania? *Cephalalgia* 2008; 28:778-81.
847. Couch JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978; 18:219-21.
848. Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martinez E, Franco E, Cuyuela A, Lozano P. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003; 24:318-21.
849. Antonazzi F, Costa A, Cardileiro E, Spasand O, Nappi G. Single high dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005; 25:290-5.

850. Klimk A. Use of testosterone in the treatment of cluster headache. *Headache* 1985; 24:53-6.
851. Elborn K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981; 21:132-9.
852. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Miceli G, Martucci N, Naggi G. Cluster headache-clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983; 3(1):21-30.
853. Zaldas A, Múlia S, Del Zompo M, Conini GU. Cluster headache: clinical efficacy of lithium salts in a haemodialysis treated patient. *Cephalalgia* 1985; 5:95-8.
854. Caviness VS, O'Brien P. Cluster headache: response to chlorpromazine. *Headache* 1980; 20:128-31.
855. Sicours F. Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyl-5-hydroxy acid histamine in migraine: preliminary report. *Int Arch Allergy* 1959; 15:300-7.
856. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Methysergide. *Res Clin Stud Headache* 1967; 1:74-122.
857. Rooke ED, Rushlow JG, Peters GA. Vasodilating headache: a suggested classification and results of prophylactic treatment with UML-491 (Methysergide). *Proc Adv Clin* 1962; 37:433-43.
858. Friedman AP, Elkind AH. Appraisal of methysergide in treatment of vascular headaches of migraine type. *JAMA* 1963; 184:125-8.
859. Lovshin LL. Treatment on histaminic cephalgia with Methysergide (UML-491) (based on 159 cases). *Dis Nerv Syst* 1963; 24:120-4.
860. Graham JR. Methysergide for prevention of headache: Experience in five hundred patients over three years. *New Engl J Med* 1964; 270:67-72.
861. Graham J, Suly H, Le Compte P, Sadowsky N. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *New Engl J Med* 1966; 274(7):359-68.
862. Raffaelli E, Martins OJ, dos Santos P, Digná Filho A. Lisuride in cluster headache. *Headache* 1983; 23:117-21.
863. Sicours F, Franchi G, Del Bianco PL. An antiserotonin drug, BC 105, in the prophylaxis of migraine. *Int Arch Allergy* 1967; 31:78-93.
864. Elborn K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurol Scand* 1969; 45:601-10.
865. Symonds C. A particular variety of headache. *Brain* 1956; 79:217-32.
866. Mather PJ, Silberstein SD, Schulman EA, McFadden Hopkins M. The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine. *Headache* 1991; 31:525-32.
867. Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache* 2004; 44:249-55.
868. Monstad I, Kraske A, Miceli G, Prusinski A, Cole J, Pilgrim A, Shevin P. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995; 35:607-13.
869. Eekers PJE, Kocher PJ. Naratriptan prophylactic treatment in cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21:75-6.
870. Loder E. Naratriptan in the prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2002; 42:56-7.
871. Mulder LJBM, Spierings ELH. Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2002; 22:815-7.
872. Zebenholzer K, Wöber C, Vigil M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004; 44:361-4.
873. Siow HC, Pozo-Rosich P, Silberstein SD. Flunarizine for the treatment of cluster headaches. *Cephalalgia* 2004; 24:1045-8.
874. Sicours F, Fusco BM, Manbini S, Campagnolo V, Maggi CA, Geppetti P, Fanciullacci M. Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache. *Clin J Pain* 1989; 5:49-53.
875. Fusco BM, Manbini S, Maggi CA, Fiore G, Geppetti P. Preventive effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain* 1994; 59:321-5.
876. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JB, for the Intranasal Capsaicin Study Group. Intranasal capsaicin for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol* 2002; 59:990-4.
877. Chazot G, Chazot B, Brun J, Sasseles G, Schott B. A chronobiological study on melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4:213-20.
878. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16:894-6.
879. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002; 42:787-92.
880. D'Andrea G, Perini F, Granella F, Cananzi A, Sergi A. Efficacy of transdermal clonidine in short-term treatment of cluster headache: a pilot study. *Cephalalgia* 1995; 15:430-3.
881. Leone M, Attanasio A, Grazi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, Bussone G. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache* 1997; 37:550-60.
882. D'Alessandro R. Tizanidine for chronic cluster headache. *Arch Neurol* 1996; 53(11):1093.
883. Hering-Hanin R, Gadoth N. Baclofen in cluster headache. *Headache* 2000; 40:48-51.
884. Hering-Hanin R, Gadoth N. The use of baclofen in cluster headache. *Curr Pain Headache* 2001; 5(1):79-82.
885. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989; 9:195-8.
886. El Amrani M, Messiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002; 22:205-8.
887. Wheeler SD, Camuzza EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53:234-6.
888. Léniz MJA, Pascual J, Pascual AM, Satorre JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003; 43:784-9.
889. Leone M, Dodick D, Riganori A, D'Amico D, Grazi L, Mea E, Bussone G. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003; 23:1001-2.
890. Ahmad F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalalgia* 2000; 20:252-3.
891. Leandri M, Luzzani M, Crisau G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. *Cephalalgia* 2001; 21:744-6.
892. Schuh-Hofer S, Israel H, Neub L, Ruster U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol* 2007; 14:694-6.
893. Vukovic V, Lovrenco-Huzjan A, Badic M, Demarin V. Gabapentin in the prophylaxis of cluster headache: an observational open label study. *Acta Clin Croat* 2009; 48:311-4.
894. Room T. Clomiphene citrate for treatment refractory chronic cluster headache. *Headache* 2008; 48:286-90.
895. Palmieri A. Chronic cluster headache responsive to pramipexole. *Cephalalgia* 2006; 26:761-2.
896. Mellick GA. Methyphenidate (Ritalin) management of complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy) due to an electrical burn. *Pain Digest* 1997; 7:266-71.
897. Sprenger T, Seifert CL, Miederer M, Valet M, Tölle TR. Successful prophylactic treatment of chronic cluster headache with low-dose levomeclizine. *J Neurol* 2008; 255(11):1832-3. Epub 2008 Aug 4.
898. Souza JA, Moreira Filho PF, Jevoux CC, Martins GP, Picombo AB. Remission of refractory chronic cluster headache after vorfen administration. *Arg Neuropsiquiatr* 2004; 62:1090-1.
899. Sostak P, Kause P, Förlenderer S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain* 2007; 8:236-41.
900. Pascual J, Perks G, Sánchez E. Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. *Headache* 1995; 35:260-1.
901. Nilsson Remahl ALM, Aronson R, Lind F, Waldenström E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002; 22:730-9.
902. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aky P, Sassi E, Pirelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005; 118(1-2):92-6. Epub 2005 Oct 3.
903. Donnet A, Tannous M, Valde D, Regis J. Trigeminal nerve radiosurgical treatment in intractable chronic cluster headache: unexpected high toxicity. *Neurosurgery* 2006; 59(6):1252-7.
904. Karn H, Kondziolka D, Mathias D, Stafford SL, Flannery TJ, Niranjan A, Pollock BE, Kaufmann AM, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for intractable cluster headache: an initial report from the North American Gamma Knife Consortium. *J Neurosurg* 2011; 114(6):1736-43. Epub 2010 Apr 30.
905. Jann RG, Black DF, Dodick DW, Davis DE. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003; 60(8):1360-2.
906. McClelland S 3rd, Tondello RD, Barnett GH, Neyman G, Suh JH. Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 2006; 59(6):1258-62.
907. McClelland S 3rd, Barnett GH, Neyman G, Suh JH. Repeat trigeminal nerve radiosurgery for refractory cluster headache fails to provide long-term pain relief. *Headache* 2007; 47(2):298-300.
908. Taha JM, Tew JM Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995; 35(4):193-6.
909. Magis D, Allens M, Boila M, Pasqua VD, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: A prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6:314-21.
910. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009; 72:341-45.
911. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006; 67(1):150-2.
912. Leone M. Deep Brain Stimulation in Headache. *Lancet Neurol* 2006; 5:873-7.
913. Leone M, Franzini A, Cecchi AP, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(3):187-95.
914. Franzini A, Leone M, Messina G, Cordella R, Marras C, Bussone G, Broggi G. Neuromodulation in treatment of refractory headaches. *Neurol Sci* 2008; 29(Suppl 1):S65-S68.
915. Granato A, Chiodo Grandi F, Stokelj D, Mazzeo S, Pizzolito G. Acupuncture in tension-type headache. *Neurophysiology* 2010; 35: 160-2.

916. Bartsh T, Pasmakire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:262-8.
917. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Sánchez del Río M. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemianopia and hemianopia continua. *Cephalalgia* 2001; 21:906-10.
918. May A, Laine M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ, EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13:1066-77.
919. Porta-Estesson J, Cuadado M, Rodríguez-Gómez O, García-Pascual S, Valencia C. Are Cox-2 drugs the second line option in indomethacin responsive headaches? *J Headache Pain* 2010; 11(5):405-7. Epub 2010 Jun 2.
920. Sjaastad O, Antonaci F. A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemianopia and hemianopia continua. *Headache* 1995; 35(9):549-50.
921. Amayo AM, Durán XR, Bekdamin MG, Pinedo A, García-Monó JC. Response to intravenous lidocaine in a patient with SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2010; 30(1):110-2.
922. Trautinger A, Alkonyi B, Kovács N, Komoly S, Pfund Z. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2010; 30(6):735-9. Epub 2010 Feb 1.
923. Schwag S, Frese A, Hustedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. *Cephalalgia* 2003; 23(5):398-400.
924. Porta-Estesson J, Benito-León I, Martínez-Salio A, Barbel A. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. *Headache* 2002; 42(5):523-4.
925. Grall-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin (Neurontin). *Cephalalgia* 2000; 20(5):515-7.
926. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. *Headache* 2002; 42(6):525-6.
927. Kuhn J, Voskiper M, Bewerneyer H. SUNCT syndrome: a possible bilateral case responding to topiramate. *Neurology* 2005; 64(12):2159.
928. Povesan EJ, Siew C, Kovacs PA, Wernick LC. Influence of lamotrigine over the SUNCT syndrome: one patient follow-up for two years. *Arg Neurosci* 2003; 61(3A):691-4. Epub 2003 Sep 16.
929. Malik K, Ruzi S, Vallancourt PD. The SUNCT syndrome: successfully treated with lamotrigine. *Pain Med* 2002; 3(2):167-8.
930. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8:19-26. Review.
931. Povesan EJ, Zukerman E, Kovacs PA, Wernick LC. COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. *Cephalalgia* 2002; 22:197-200.
932. O'Connor MB, Murphy E, Phelan MJ, Regan MJ. Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Eur J Neurol* 2008; 15(1):e1.
933. Mathew NT. Indomethacin responsive headache syndromes. *Headache* 1981; 21:147-50.
934. Raskin NH. The indomethacin-responsive syndrome. In: Raskin NH (ed). *Headache 2nd ed*. Churchill Livingstone New York 1988; pp 255-268.
935. Raskin NH. Short-lived head pains. *Neuro Clin* 1977; 15:143-52.
936. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8:19-26.
937. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology* 2000; 55:140-50.
938. Bahra A, Goadsby PJ. Cough headache responsive to methysalicylate. *Cephalalgia* 1998; 18:495-6.
939. Rasmussen BK, Olsen J. Symptomatic and non symptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42:1225-31.
940. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995; 45(9):1784.
941. Calandre L, Hernandez-Lain A, Lopez-Valdes E. Benign Valsalva's maneuver-related headache: an MRI study of six cases. *Headache* 1996; 36:251-3.
942. Mediano V, Mallada J, Sempere AP, Fernández S, Piqueras L. Primary cough headache responsive to topiramate. *Cephalalgia* 2005; 25:627-8.
943. Diamond S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache* 1982; 22:96-8.
944. Moorjani BL, Rothner AD. Indomethacin-responsive headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8:40-5.
945. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8:19-26.
946. Pascual J, Iglesias F, Otrino A, Viquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996; 46:1520-4.
947. Buzzi MG, Formisano R, Colomese C, Pirelli F. Chari-associated exertional, cough and sneeze headache responsive to medical therapy. *Headache* 2003; 43:404-6.
948. Pascual J, González-Manday A, Martín R, Otrino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain* 2008; 9:259-66.
949. Frese A, Gantenbein A, Marzinski M, Hustedt IW, Goadsby PJ, Evers S. Triptans in organic headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1458-61.
950. Pascual J, Iglesias F, Otrino A, Viquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996; 46(6):1520-4.
951. Akpanoma BE, Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker. *Headache* 1991; 31(3):141-5.
952. D'Andrea G, Granelli E, Verdelli F. Migraine with aura triggered by orgasm. *Cephalalgia* 2002; 22:485-6.
953. Selektor M, Kufu A, Dunder G. Organic headache responsive to greater occipital nerve blockade. *Headache* 2009; 49:130-1.
954. — Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988; 8(Suppl 7):1-96.
955. Kim HJ, Seo SY. Recurrent emotion-triggered headache following primary headache associated with sexual activity. *J Neurol Sci* 2008; 273(1-2):142-3. Epub 2008 Jul 26.
956. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia* 2010; 30:1329-35.
957. Dodick DW, Mosick AC, Campbell JK. The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia* 1998; 18:152-6.
958. Ghisio N, Sances G, Di Lorenzo G, Trucco M, Loi M, Sandrini G, Nappi G. Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. *Pain Pract* 2002; 12(4):211-9.
959. Pinto CA, Fraga YD, Souza Carvalho D, Gabai AA. Hypnic headache syndrome: clinical aspects of eight patients in Brazil. *Cephalalgia* 2002; 22:824-7.
960. Liang JF, Fuh JL, Yu HY, Hsu CY, Wang SJ. Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia* 2008; 28:209-15.
961. Donner A, Lantieri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009; 29:928-34.
962. Hoffe D, Naegel S, Krebs S, Katsarova Z, Dimer HC, Gail C, Obermann M. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia* 2010; 30:1435-42.
963. Liotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain* 2010; 11:340-54.
964. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Liang JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004; 62:1414-6.
965. Garza L, Black DF. Persistent primary thunderclap headache responsive to gabapentin. *J Headache Pain* 2006; 7:419-21.
966. Peres MF, Silberstein SD, Nohmias S, Schachter AL, Youssef I, Rozen TD, Young WB. Hemianopia continua is not that rare. *Neurology* 2001; 57:948-51.
967. Allena M, Tassorelli C, Sances G, Guaschino E, Sandrini G, Nappi G, Antonaci F. Is hemianopia continua a single entity or the association of two headache forms? Considerations from a case report. *Headache* 2010; 50:877-81.
968. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Sánchez del Río M. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemianopia and hemianopia continua. *Cephalalgia* 2001; 21:906-10.
969. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8:19-26.
970. Peres MF, Zukerman E. Hemianopia continua responsive to acetazolamide. *Cephalalgia* 2000; 20:130-1.
971. Peres MF, Silberstein SD. Hemianopia continua responds to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Headache* 2002; 42:530-31.
972. Lenz J. FDA advisers warn: COX-2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *BMJ* 2005; 330:40.
973. Roumie CL, Choma NN, Kallenbach L, Mitchell EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2009; 18:1053-63.
974. Rozen TD. Melatonin responsive hemianopia continua. *Headache* 2006; 46:1203-4.
975. Spears RC. Hemianopia continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache* 2006; 46:524-7.
976. Matharu MB, Bradbury P, Swash M. Hemianopia continua: side alteration and response to topiramate. *Cephalalgia* 2006; 26:341-4.
977. Brighina F, Palermo A, Cosentino G, Fierro B. Prophylaxis of hemianopia continua: two new cases effectively treated with topiramate. *Headache* 2007; 47:441-3.
978. Camarda C, Camarda R, Monastero R. Chronic paroxysmal hemianopia and hemianopia continua responding to topiramate: two case reports. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:88-91.
979. Lambu G, Castellini P, Bini A, Evangelista A, Manenti GC, Torelli P. Hemianopia continua evolving from cluster headache responsive to valproic acid. *Headache* 2008; 48:1374-6.
980. Spears RC. Is gabapentin an effective treatment choice for hemianopia continua? *J Headache Pain* 2009; 10:271-5.
981. Meineri P, Torre E, Rota E, Grasso E. New daily persistent headache: clinical and aetiological characteristics in a retrospective study. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 3):S281-S282.
982. Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1182-5.
983. Marmara MJ, Passero FC Jr, Young WB. Meclofenol for refractory chronic headache: a report of nine cases. *Headache* 2008; 48:1506-10.
984. Spears RC. Efficacy of botulinum toxin type A in new daily persistent headache. *J Headache Pain* 2008; 9:405-6.

985. Friedman D, Feldon S, Holloway R, Fisher S. Utilization, diagnosis, treatment and cost of migraine treatment in the emergency department. *Headache* 2009; 49(8):1163-73.
986. Davis CP, Torre PR, Schafer NC, Dave B, Bass B Jr. Ketorolac as a rapid and effective treatment of migraine headache: evaluations by patients. *Am J Emerg Med* 1993; 11(6):573-5.
987. Meredith JT, Wain S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *Am J Emerg Med* 2003; 23(5):173-5.
988. Seim MB, Marsh JA, Dunn KA. Intravenous ketorolac vs intravenous prochlorperazine for the treatment of migraine headaches. *Acad Emerg Med* 1998; 5(6):573-6.
989. Diener HC, Lampl C, Reimnitz P, Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(4):563-73. Review.
990. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002; 42:862-71.
991. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafsman E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2005; 45(4):393-401.
992. Alqunosa BE, Mings 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.
993. Kostic MA, Gutierrez FJ, Ring TS, Moore TS, Gendron RT. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010; 56(1):1-6. Epub 2010 Jan 4.
994. Maslop A, Altura BT, Chaco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache* 1996; 36(3):1541-60.
995. Kelly AM, Walynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Headache* 2009; 49(9):1324-32. Epub 2009 Jun 2.
996. Tanen DA, Miller S, French T, Ruffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches: a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003; 41(6):847-53.
997. Coppola M, Yealy 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.
998. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, Dua N, Greenwald P, Radulescu R, Chang E, Hochberg M, Campbell C, Aghera A, Valentin T, Paternoster J, Bijur P, Lipton RB, Gallagher EJ. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008; 52(4):399-406. Epub 2007 Nov 19.
999. Friedman BW, Kapoor A, Friedman MB, Hochberg ML, Rowe BH. The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Emerg Med* 2008; 52(6):705-13. Epub 2008 Jul 16.
1000. Baden EV, Hunter CJ. Intravenous dexamethasone to prevent the recurrence of benign headache after discharge from the emergency department: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *CJEM* 2006; 8:393-400.
1001. Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. *CJEM* 1999; 1:26-33.
1002. Donaldson D, Sundemann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2008; 26:124-30.
1003. Friedman BW, Greenwald P, Barin TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chen E, Chang P, Fearon S, Paternoster J, Buccalieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007; 69(22):2038-44. Epub 2007 Oct 17.
1004. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitt S, Walker A, Wiers S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008; 48(3):333-40. Epub 2007 Nov 28.
1005. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafsman E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomized controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336(7657):1359-61. Epub 2008 Jun 9. Comment in. *BMJ* 2008; 336(7657):1320.
1006. Ciosk M, Karciglu O, Parlak I, Ozek V, Duran O, Serinok M, Qureay M. Prospective, randomized, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. *Emerg Med J* 2004; 21(3):323-6.
1007. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo controlled, double-blind study. *Arg Neuropsiquiatr* 2002; 60(3-A):537-41.
1008. Loder E. Migraine in pregnancy. *Sev Sci Neurol* 2007; 27(5):425-33. Review.
1009. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007; 33(2):83-93. Review.
1010. Allais G, Gabellari IC, Borgogno P, De Lorenzis C, Benedetto C. The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 2010; 31(Suppl 1):S59-61. Review.
1011. Corring SA, Bushnell C. Contemporary management of migrainous disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22(6):437-45.
1012. Casura M, Di Giannantonio E, Toldi I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6):937-48.
1013. Branda JL. Headache related to pregnancy: management of migraine and migraine headache in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10(1):12-9.
1014. Evans RW, Diamond ML. Is sumatriptan use safe during pregnancy? *Headache* 2000; 40(10):856-7.
1015. Olsen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40:20-4.
1016. Kallen B, Lyngner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001; 41:351-6.
1017. Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002; 42:8-15.
1018. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 2003; 17:1-7.
1019. Fox AW. Revised estimates for probability of successful outcome of pregnancy after sumatriptan exposure. *Headache* 2004; 44(3):293-4.
1020. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42:543-9.
1021. Cunningham M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and nortriptyn in pregnancy: what have we learned? *Headache* 2009; 49(10):1414-22. Epub 2009 Oct 5.
1022. Duong S, Bozzo P, Nordeng H, Einarsen A. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2010; 56(6):537-9.
1023. Blair EM, Nelson KB. Migraine and preterm birth. *J Perinatol* 2011; 31(6):434-9. Epub 2010 Dec 23.
1024. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010; 50(4):563-75. Epub 2010 Jan 28.
1025. Karth T, Hernandez-Diaz S. Commentary: Triptan use during pregnancy: a safe choice? *Headache* 2010; 50(4):576-8.
1026. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(3):385-95. Review.
1027. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs* 2005; 19(6):463-481.
1028. Dav-Citrin O, Shechtman S, Bla-Oz B, Cantrell D, Aron I, Ormay A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008; 22(4):325-34.
1029. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(6):943-59. Review.
1030. Hunt SJ, Moore J. Safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(5):669-77. Review.
1031. Lucas S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(5):392-8. Review.
1032. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 115(4):39-44, 47-50. Review.
1033. Goadsby PJ, Goldstein J, Silberstein SD. The pregnant migraineur: what can be done? *Br Med J* 2008; 336:1502-4.
1034. Jurgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Cephalalgia* 2009; 29(4):391-400. Epub 2009 Jan 19.
1035. Giraud P, Chauvet S. Cluster headache during pregnancy: case report and literature review. *Headache* 2009; 49(1):136-9.
1036. Liotto C, Palmieri A, Mainardi F, Macchia M, Zanchin G. Age at onset and gender ratio in cluster headache: clinical observations over 12 years. *J Headache Pain* 2007; 8(Suppl):S29-S30.
1037. Moock A, Hering-Hank R, Karitzky A. New-onset cluster headache in middle-age and elderly women. *Cephalalgia* 2001; 21:198-200.
1038. Scher AL, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(3):305-10.
1039. Jurgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Cephalalgia* 2009; 29(4):391-400. Epub 2009 Jan 19.
1040. Elkind AH, Satin LZ, Nils A, Keywood C. Frovatriptan use in migrainous with or at high risk of coronary artery disease. *Headache* 2004; 44:403-410.
1041. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Am J Med* 2005; 118(Suppl 1):36S-44S.

Livelli di raccomandazione dei farmaci sintomatici per l'emicrania		
I	II	III
Sumatriptan	Ergotamina per o.s., via rettale e e.v.	Indometacina per o.s. e via rettale
Zolmitriptan	Diclofenac – K ⁺	Paracetamolo per o.s.
Rizatriptan	Diclofenac – Na ⁺	Piroxicam rapida dissoluzione per o.s.
Eletriptan	Flurbiprofene per o.s.	Meperidina per e.v.
Almotriptan	Ibuprofene per o.s. (200 mg)	Tramadolo per i.m.
Frovatriptan	Ketoprofene per i.m., e.v. (30 – 60 – 100 mg)	Tramadolo + paracetamolo per o.s.
Acido acetilsalicilico per o.s., e.v.	Ketorolac per i.m. e e.v.	Metoclopramide per via rettale, i.m.
Acetilsalicilato di lisina	Metamizolo per o.s., e.v.	Proclorperazina per via rettale
Ibuprofene per o.s.	Acido mefenamico per o.s.	Clorpromazina per i.m.
Naprossene Na + per o.s.	Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina per o.s.	Clorpromazina per e.v.
Indometacina + proclorperazina + caffeina per o.s.	Indometacina + proclorperazina + caffeina per via rettale	
	Paracetamolo + caffeina per o.s.	

Livelli di raccomandazione dei farmaci di profilassi per l'emicrania			
I	II	III	
Propranololo	Bisoprololo	Lamotrigina	
Metoprololo	Nadololo	Fluoxetina	
Atenololo	Cinnarizina	Venlafaxina	
Flunarizina	Gabapentin	Lisinopril	
Amitriptilina	Pizotifene	Candesartan	
Valproato di sodio	Diidroergotamina (a rilascio prolungato)	Metisergide	
Topiramato		Petasites hybridus (estratti di farfaraccio)	
		Tanacetum Parthenium	
		Magnesio	
		Coenzima Q10	

Livelli di raccomandazione dei farmaci per la profilassi temporizzata dell'emicrania mestruale		
I	II	III
Frovatriptan	Zolmitriptan	Naprossene sodico
	Estradiolo gel	Sumatriptan
	Diclofenac - Na +	Estradiolo transdermico

Livelli di raccomandazione per la profilassi dell'emicrania cronica		
I	II	III
Topiramato	Valproato di sodio	Pregabalin
Tossina onabotulinica tipo A	Gabapentin	Zonisamide
		Tizanidina

Livelli di raccomandazione dei farmaci sintomatici per la cefalea di tipo tensivo		
I	II	III
Acido acetilsalicilico per o.s.	Diclofenac - K + per o.s.	Paracetamolo + codeina per o.s.
Naprossene per o.s.	Ibuprofene per o.s.	Butalbital + propifenazone + caffeina per o.s.
Paracetamolo per o.s.	Ketoprofene per o.s.	Metoclopramide per e.v.
Paracetamolo + caffeina per o.s.	Lumiracoxib per o.s.	Clorpromazina per e.v.
Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina per o.s.	Metamizolo per o.s.	Olio di menta piperita (appl. topica)
	Ibuprofene + caffeina per o.s.	Balsamo di tigre (appl. topica)
	Indometacina + proclorperazina maleato + caffeina per o.s.	Metoclopramide per via rettale, i.m.

Livelli di raccomandazione dei farmaci di profilassi della cefalea di tipo tensivo		
I	II	III
Amitriptilina	Clomipramina	Buspirone
Mirtazapina	Fluoxamina	Desipramina
	Maprotilina	Nefazodone
	Mianserina	Paroxetina
	Venlafaxina	Ritanserina
	Tizanidina	Sulpiride
	Diazepam	Ciclobenzaprina
		Alprazolam
		L5-idrossitriptofano
		Topiramato

Livelli di raccomandazione per la terapia sintomatica della cefalea a grappolo		
I	II	III
Sumatriptan s.c.	Sumatriptan spray nasale	Ergotamina tartrato (a)
Ossigeno gassoso		

(a) Presenza di eventi avversi non gravi.

- (a) Presenza di eventi avversi non gravi.
- (b) Dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.

* Non disponibile in Italia

Livelli di raccomandazione per la terapia di profilassi della cefalea a grappolo cronica		
I	II	III
Verapamile		Verapamile (b)
		Litio (b)
		Pizotifene (a)
		Prednisone (a)
		Istamina (a) *
		Capsaicina (a) *
		Metisergide (b) *

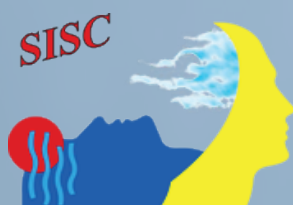
(a) Presenza di eventi avversi non gravi.

(b) Dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.

* Non disponibile in Italia



Finito di stampare nel mese
di Dicembre 2011



SISC Società Italiana
per lo Studio delle Cefalee

Dep. AIFA 07/11/2011

11-2013 MXT-2011-IT-6080-PU