

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE CEFALEE PRIMARIE 2011



SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALÉE



COPYRIGHT 2012

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

Progetto grafico e impaginazione

Dino Festa

Valentina Sordini

Giovanna Vedovati

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 Stefano
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
Scirucchio Vittorio
Testa Lucia
Trucco Marco

Membri Laici:

Piperni Angela
Radaelli Barbara
Tazzioli Gianfranco

Volume a cura di:

Franco Granella
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 2011

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

Con l'approvazione di:

- **Associazione Italiana per lo Studio del Dolore**
- **Società Italiana dei Clinici del Dolore**
- **Società Italiana di Farmacologia**
- **Società Italiana di Medicina Interna**
- **Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza**

INDICE

Prefazione	8
Metodologia	10
Diagnosi, terapia dell'attacco e di profilassi dell'emicrania	18
Diagnosi, terapia dell'attacco e di profilassi della cefalea di tipo tensivo	109
Diagnosi, terapia dell'attacco e di profilassi della cefalea a grappolo	133
Altre cefalee unilaterali con segni autonomi (TACs)	189
Gestione delle cefalee primarie in condizioni particolari	201
Diagnosi e terapia delle altre cefalee primarie	213
Terapia non farmacologica delle cefalee primarie	236
Glossario	268

PREFAZIONE

A distanza di 10 anni dalla precedente edizione l'Ad Hoc Committee della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) (1) ha 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 (2).

Nel documento aggiornato sono stati inseriti, come nella precedente edizione, un capitolo sulle terapie non farmacologiche che si è arricchito di indicazioni sulla base dei numerosi lavori prodotti negli ultimi anni e un capitolo sulle TACs con l'obiettivo di individuare o suggerire orientamenti diagnostici e, quando possibile, terapeutici per queste nuove entità nosografiche.

La sezione dedicata alla diagnosi è stata modificata sulla base della nuova classificazione pubblicata dalla International Headache Society nel 2004 e, per alcune entità ancora non riconosciute, quali l'emicrania mestruale, si è fatto riferimento all'appendice della nuova classificazione.

Come nella precedente edizione, elementi fondamentali che hanno portato alla scelta dei Membri dell'Ad Hoc Committee sono stati il rispetto dell'approccio multidisciplinare secondo il principio ispiratore della nostra Società e l'obiettivo di avere come interlocutori i pazienti quali fruitori ultimi del documento.

Il primo obiettivo è stato raggiunto, anche questa volta, attraverso l'identificazione degli esponenti più rappresentativi delle varie discipline coinvolte nella gestione delle cefalee (Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Neurologia, Medicina Interna, Medicina Generale, Clinici del Dolore, Medicina d'Emergenza-Urgenza, Farmacologia Clinica), molti dei quali già implicati nella redazione del precedente documento delle linee guida. Dal punto di vista organizzativo sono stati quindi istituiti otto sottocomitati, coordinati ciascuno da un responsabile.

Il secondo intento è stato perseguito, nel rispetto della nuova normativa bioetica, attraverso l'inserimento nell'Ad Hoc Committee di alcuni pazienti che hanno fornito il loro parere sui percorsi diagnostico-terapeutici suggeriti contribuendo, in maniera incisiva, alla definizione dei livelli di raccomandazione.

Dal punto di vista metodologico criterio primario è stato il fondamento sull'evidenza e, in tal senso, sono stati valutati gli studi disponibili, attribuendo un ordine qualitativo decrescente a quelli controllati, randomizzati, in doppio cieco versus placebo, condotti secondo le norme di Good Clinical Practice (GCP) o versus principio attivo per il quale vi è evidenza di efficacia consolidata, agli studi di meta-analisi e alle revisioni Cochrane, seguiti, in successione, dagli studi prospettici, dagli studi trasversali, dalle reviews, dalle evidenze aneddotiche o dai case reports. La forza dell'evidenza è stata definita sulla base di parametri statistico-matematici che hanno permesso di esprimere un giudizio più obiettivo che tenesse conto anche della qualità metodologica degli studi valutati. I Membri di ciascun Sottocomitato, in relazione alla loro esperienza, hanno espresso il loro giudizio clinico, particolarmente importante per quei principi farmacologici e procedure diagnostiche per i quali non vi siano a disposizione studi ben condotti o siano stati ottenuti risultati contraddittori.

Tale approccio metodologico ha permesso di esprimere un livello di raccomandazione per ogni procedura diagnostica e ogni approccio farmacologico e precise linee di comportamento che tenessero conto delle esigenze di applicabilità nella pratica clinica.

Il nuovo documento ha quindi voluto rispondere all'esigenza di fornire ai medici interessati alle cefalee un percorso diagnostico-terapeutico, resosi necessario e urgente dal fiorire di numerosi studi e dai numerosi progressi nel campo e dal diffondersi di linee guida per le cefalee da parte di Società Scientifiche di altri paesi e in particolare dell'aggiornamento di quelle della European Federation of Neurological Societies e delle indicazioni per la gestione delle cefalee nell'assistenza primaria nell'ambito della campagna globale promossa dalla European Headache Federation per ridurre l'impatto assistenziale e socio-economico della patologia cefalalgica nel mondo.

Le differenze con le altre linee guida, che si riflettono anche nelle raccomandazioni, rispecchiano la diversità di approccio e di gestione nei 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.

Ci auguriamo che lo sforzo compiuto abbia prodotto un documento fruibile, chiaro, conciso, ma completo che possa essere di supporto nella pratica clinica a tutti coloro, specialisti e non, che si dedicano alla cura dei pazienti affetti da cefalea.

Professor Luigi Alberto Pini
Professor Lorenzo Pinessi
Professor Vincenzo Guidetti
Professor Giorgio Zanchin

(Presidenti Ad Hoc Committee)

Riferimenti bibliografici

- (1) 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(3):105-92.
- (2) Puca FM, Gallai V, Bussone G, D'Amico D, Genco S, Granella F, Guazzelli M, Pini LA, Prudenzeno MP, Sandrini G, Sarchielli P, Sciruicchio V, Zanchin G: Linee Guida diagnostico-terapeutiche della cefalea tensiva. Atti del Convegno di Barletta, 8-9 luglio 1998. Grafiche Moretti, Segrate Milano.

METODOLOGIA

Nella precedente edizione, la ricerca delle fonti era stata condotta utilizzando Medline nel periodo dal 1975-marzo 2001 per la cefalea a grappolo e 1966-febbraio 2001 per l'emicrania, le TACs e le terapie non farmacologiche.

Anche l'attuale revisione delle linee guida è stata effettuata con Pubmed o Medline, utilizzando termini MeSH (Sottocomitati emicrania, cefalea di tipo tensivo, cefalea a grappolo).

Il periodo considerato per tutti i Sottocomitati è stato: febbraio-marzo 2001 - dicembre 2011 con aggiornamenti per alcuni farmaci di più recente utilizzo (es. tossina onabotulinica).

Parole chiave

Sono state fornite le seguenti **parole chiave**:

Emicrania: migraine/diagnosis; migraine/MRI; migraine CT; migraine/EEG; migraine/laboratory parameters/biomarkers; migraine management; migraine/acute treatment (general, drug family or class; each drug); migraine/prophylactic treatment (general, drug family or class; each drug); menstrual migraine management; menstrual migraine acute treatment; menstrual migraine prophylactic treatment.

Emicrania: tension-type headache/diagnosis; tension-type headache /MRI; tension-type headache CT; tension-type headache/EEG; tension-type headache/laboratory parameters/biomarkers; tension-type headache management; tension-type headache acute treatment (general, drug family or class; each drug) tension-type headache prophylactic treatment (general, drug family or class; each drug).

Cefalea a grappolo: cluster headache/diagnosis; cluster headache/MRI; cluster headache/CT; cluster-headache/EEG; cluster headache/nitroglycerin test; cluster headache/histamine test; cluster headache/acute treatment (general, drug family or class; each drug); cluster headache/prophylactic treatment (general, drug family or class; each drug).

Diagnosi delle cefalee primarie

Sono stati presi in considerazione tutti i lavori su Medline e Pubmed riguardanti la stima della sensibilità, specificità e valore predittivo dell'anamnesi, dell'esame obiettivo, degli esami laboratoristici, radiologici e neuroradiologici o di altri test al fine di identificare alterazioni o patologie intra- e extra-craniche significative in pazienti con attacchi con caratteristiche simil-emicraniche, simil-tensive o simil-cluster, la cui relazione con gli attacchi permette di definire una cefalea secondaria.

Per l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo tale valutazione è stata effettuata sulla base di tutti i lavori citati su Medline e Pubmed riguardanti studi condotti su casistiche composte da almeno 20 soggetti con cefalea primaria in cui veniva soddisfatto almeno uno dei seguenti due criteri (1):

- i. confronto della storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio, esami radiologici o altri test con un esame neuroradiologico come riferimento standard: tomografia computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica (RM) del cranio;
- ii. *descrizione* dei risultati della valutazione neuroradiologica in una serie consecutiva di pazienti o in campioni randomizzati.

Per la cefalea a grappolo, sono stati eliminati gli articoli riguardanti casistiche inferiori a 30 pazienti per gli studi clinici e a 10 pazienti per gli studi relativi alle indagini strumentali e ai test d'induzione.

Per i trattamenti farmacologici sono state analizzati in dettaglio tutti gli articoli selezionati e le relative bibliografie, al fine di ottenere ogni altro possibile articolo attinente. Per ogni farmaco, se disponibili, sono stati presi in considerazione solo trial clinici e meta-analisi. Nel caso di mancanza di studi clinici randomizzati in doppio cieco sono stati considerati gli studi in aperto, le descrizioni di serie cliniche, i case reports. Per la definizione dei livelli di evidenza e di raccomandazione non sono stati considerati gli abstracts. Sono stati analizzati gli studi in lingua inglese, italiana, tedesca e francese.

I livelli di evidenza e raccomandazione delle procedure diagnostiche per l'emicrania, cefalea di tipo tensivo e cefalea a grappolo sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

Tabella 1 - Livelli di evidenza per le procedure diagnostiche

Livello A: Confronto, indipendente e in cieco, con un *gold standard* di diagnosi in un ampio numero di pazienti consecutivi sospettati di avere la condizione in oggetto.

Sono state applicate le seguenti definizioni:

Indipendente:

- né il risultato del test né il risultato del *gold standard* sono utilizzati per selezionare i pazienti per lo studio.

Cieco:

- test e *gold standard* applicati e interpretati senza conoscere il risultato uno dell'altro.

Gold standard:

- i risultati delle diverse indagini strumentali e del *follow-up* che stabiliscono la vera diagnosi o evoluzione della condizione in oggetto.

Condizione in oggetto:

- la malattia o sindrome che i segni e sintomi identificano.

Numero ampio:

- numero sufficiente di pazienti per avere ristretti limiti di confidenza sulla risultante sensibilità e specificità o tasso di probabilità.

Livello B: Confronto indipendente, in cieco con un *gold standard*, in un limitato numero di pazienti consecutivi sospettati di avere la condizione in oggetto.

Numero limitato:

- numero insufficiente di pazienti per avere ristretti limiti di confidenza sulla risultante sensibilità e specificità o tasso di probabilità.

Livello C: Confronto indipendente, in cieco con un *gold standard*, in pazienti non consecutivi sospettati di avere la condizione in oggetto.

Livello D: Studi che non hanno i requisiti per raggiungere il livello C di evidenza.

Tabella 2 - Livelli di raccomandazione delle procedure diagnostiche

Livello 1: Almeno 2 studi clinici, ben condotti, in coorti di pazienti direttamente attinenti alla raccomandazione danno un *pattern* concordante di risultati.

Livello 2: Uno studio clinico ben condotto direttamente attinente alla raccomandazione o evidenze da 2 o più studi clinici randomizzati in coorti di pazienti che supportano la raccomandazione, ma il supporto scientifico non è ottimale. Per esempio, vi sono pochi studi oppure gli studi esistenti sono di scarsa numerosità o discordanti.

Livello 3: L'Ad Hoc Committee esprime un parere favorevole alla procedura in assenza di studi clinici o sulla base di studi condotti utilizzando gruppi di studio differenti dal gruppo oggetto della raccomandazione.

Livello 4: Nessuna evidenza e/o consenso da parte del Comitato delle Linee Guida Italiane.

Terapia sintomatica e di profilassi dell'emicrania, della cefalea di tipo tensivo e della cefalea a grappolo

Analisi dei lavori selezionati per gli studi farmacologici

Sono state definite delle schede per l'analisi delle fonti che permettessero di utilizzare una modalità comune di valutazione da parte di ogni membro dei sottocomitati. Esse includevano:

Titolo dello studio e autori

Scopo dello studio: sono riportate le ipotesi di partenza e lo scopo dello studio.

Metodi: (prospettico-retrospettivo, randomizzato-non randomizzato, trial in parallelo–crossover–open label extension) – periodo di osservazione – periodo di trattamento (per la terapia di profilassi), drop-out. Escape medications, periodo di reclutamento e *follow-up*. Comitato etico-consenso informato.

Qualità della metodologia: definita da uno score in accordo ai criteri di Jadad, Moore, Carroll et al. (1996) (2).

Partecipanti: caratteristiche al baseline, numero, distribuzione per sesso, criteri di inclusione – criteri di esclusione – definizione della cefalea – setting; sample size-criteri; intent to treat analysis, randomizzazione (generazione delle sequenze, allocazione ed implementazione, cecità).

Intervento: farmaco, dosaggio-modalità di somministrazione; modalità di incremento della dose (terapia di profilassi).

Metodo statistico: utilizzato per il confronto delle variabili di outcome.

Variabili di outcome: sono riportate le percentuali per ogni variabile di outcome primaria o secondaria, l'effect size stimato e la sua precisione (es. 50% CI). Per le variabili di outcome si è fatto riferimento a quelle riportate nelle linee guida per l'effettuazione degli studi clinici nell'emicrania e nella cefalea di tipo tensivo della International Headache Society (IHS) (3-6).

Flusso dei partecipanti: in ciascun momento dello studio (se è possibile evincerlo); screening or study failure; drop-out.

Eventi avversi: percentuali sottratte del placebo o percentuali come tali per gli studi di confronto tra farmaci attivi.

Analisi ancillari: se considerate.

Discussione: interpretazione dei risultati in considerazione delle ipotesi di studio, dei potenziali bias e delle evidenze disponibili.

L'Ad Hoc Committee ha definito per ogni farmaco sintomatico e di profilassi i livelli di evidenza, la forza scientifica dell'evidenza e il giudizio clinico e infine i livelli di raccomandazione per ogni principio attivo disponibile in Italia, anche senza indicazioni specifiche, per il quale esistono dati a supporto dell'efficacia o dell'uso. Per poter utilizzare le valutazioni effettuate nella precedente edizione delle linee guida sono stati utilizzati i criteri già adottati nel documento del 2001 (Tabelle 3-6).

Tabella 3 - Livelli di evidenza dei farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico e di profilassi delle cefalee primarie e delle terapie non farmacologiche

- Livello A:** Due o più studi clinici controllati secondo le norme di Good Clinical Practica (GCP) (controllati, randomizzati, in doppio cieco versus placebo o versus principio attivo per i quali 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.

Tabella 4 - Forza scientifica dell'evidenza (terapie farmacologiche e non farmacologiche)

+++	La differenza dei parametri di efficacia per il farmaco in studio rispetto al placebo o a 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 a 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 a 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 a un principio attivo sono superiori al minimo livello di significatività statistica, ma per i quali sono riscontrati eventi avversi frequenti, non gravi.*

Tabella 5 - Valutazione clinica dell'efficacia**Terapia sintomatica**

+++	La maggioranza dei pazienti ($\geq 60\%$) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi più del 30% è libero dal dolore.
++	Una discreta percentuale di pazienti (da $\geq 40\%$ a $< 60\%$) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi dal 20% al 30% è libero dal dolore.
+	Una minoranza di pazienti (da $\geq 20\%$ a $< 40\%$) 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 a esprimere un giudizio clinico per non esperienza al riguardo.

Terapia di profilassi

+++	La maggioranza dei pazienti ($\geq 50\%$) presenta una riduzione di almeno il 50% della frequenza (e dell'intensità) delle crisi.
++	Una discreta percentuale dei pazienti (da $\geq 30\%$ a $< 50\%$) presenta una riduzione di almeno il 50% della frequenza (e dell'intensità) delle crisi.
+	Una minoranza di pazienti (da 20% a $< 30\%$) 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.

Tabella 6 - Livelli di raccomandazione dei farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico e di profilassi delle cefalee primarie e delle terapie non farmacologiche

- Livello I:** Farmaci o terapie non farmacologiche di elevata efficacia supportata da una notevole significatività statistica (evidenza da almeno due studi controllati con placebo o versus 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:** Farmaci o terapie non farmacologiche la cui 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:** Farmaci o terapie non farmacologiche di cui è evidente l'efficacia dal punto di vista statistico ma non clinico o che mostrano una modesta efficacia clinica ma che non è significativa dal punto di vista statistico (risultati conflittuali o evidenze non conclusive). Tale gruppo include anche farmaci per i quali non esistono trial randomizzati o controllati a supporto dell'efficacia, ma che sono stati inseriti tra i farmaci della terapia sintomatica o di profilassi sulla base del consenso dei Membri dell'Ad Hoc Committee.
- In relazione alla terapia farmacologica i farmaci si dividono in:
- a) farmaci che presentano eventi avversi non gravi.
 - b) farmaci con dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.
- Livello IV:** Farmaci o terapie non farmacologiche di cui è provata l'efficacia ma con frequenti e gravi eventi avversi oppure farmaci di cui non è provata l'efficacia dal punto di vista clinico o statistico (nessuna differenza rispetto al placebo) o di cui non è noto il beneficio clinico o la significatività statistica dell'efficacia (non disponibilità di dati o insufficienti evidenze a riguardo).

Altre TACs e Altre cefalee Primarie

La valutazione dei lavori disponibili in letteratura non ha permesso di definire livelli di evidenza e di forza scientifica adeguati e per molti farmaci la scelta è stata affidata al giudizio clinico. La stesura delle Linee Guida è stata effettuata tramite la revisione dei lavori comprendenti case-series, reperiti tramite Pubmed o Medline. Il periodo considerato per la cefalea ipnica è compreso tra l'01/01/1988 e il 31/12/2011. Sono state riportate, quando possibile, sulla base del parere dai Membri dell'Ad Hoc Committee, alcune indicazioni o raccomandazioni.

Parole chiave:

- **Eemicrania parossistica:** paroxysmal hemicrania/prophylactic treatment (general, drug family or class; each drug).
- **SUNCT:** SUNCT/prophylactic treatment (general, drug family or class; each drug).
- **Altre cefalee primarie:**
 - “Jabs and Jolts Syndrome”
 - “Ice-pick” headache, pain/stabbing headache
 - Cough, exertional, exercise, strain, orgasmic, sex and headache
 - Hypnic headache, alarm-clock, nocturnal and headache
 - Thunderclap, cough, exertional, exercise, orgasmic, sex, abrupt headache
 - Daily, new daily, new onset daily, persistent and headache
 - Hemicrania Continua; unilateral headaches; indomethacin-responsive headaches; autonomic signs and headache
 - New-Daily Persistent Headache; New Onset Headache; New Onset Daily Headache; Chronic Daily Headache; De Novo Chronic Headache (sono stati considerate solo gli articoli relativi a cefalee croniche che potessero soddisfare i criteri diagnostici dell'ICHD-II per la NDPH).

Terapia non farmacologica delle cefalee primarie

La revisione attuale ha previsto la ricerca manuale delle fonti su Medline e Pubmed. Sono stati esclusivamente considerati trial clinici e meta-analisi quando disponibili; altrimenti, sono stati presi in considerazione studi in aperto, descrizioni di serie cliniche, *case reports*. Date le conoscenze dei componenti del Sottocomitato, sono stati valutati articoli in lingua inglese e italiana.

Per le terapie già presenti nell'edizione precedente [agopuntura, biofeedback, training di rilassamento, ipnosi, tecniche ortodontiche e gnatologiche, manipolazioni cervicali (chiropratica, osteopatia), terapia comportamentale] sono stati considerati gli articoli pubblicati nel periodo dall'01/01/2001 al 31/12/2011; per le terapie di più recente introduzione fa per contro testo il periodo dal 01/01/1966 al 31/12/2011.

Nota: I livelli di evidenza e di raccomandazione per i farmaci sintomatici e di profilassi di ogni cefalea primaria sono riportati nei capitoli relativi in specifiche tabelle dove per dosaggio si intende la dose giornaliera utilizzata negli studi al riguardo.

Nella valutazione delle varie tecniche sono emerse, per vari motivi, molte difficoltà:

- le tecniche possono essere svolte con modalità differenti e tali modalità non sempre sono specificate;
- quando sono richieste più sedute, il loro numero complessivo è molto sovente diverso, ciò che vale pure la durata e la frequenza con cui le sedute vengono effettuate;
- difficoltà ad individuare certe tecniche e i corrispondenti termini inglesi per le opportune ricerche bibliografiche;
- difficoltà nel verificare, nel caso in cui una tecnica venga indicata con termini diversi, se si tratti effettivamente di questa o di altre procedure;
- assenza di confronto con gruppi di controllo;
- nella maggior parte dei casi manca il *follow-up*;
- mancanza di diagnosi precisa della/e forma/e di cefalea/e studiata/e;
- in molti casi manca la diagnosi precisa della/e forma/e di cefalea/e studiata/e, o, in molti casi, è stata utilizzata la Classificazione delle Cefalee del 1988 (7), o antecedenti: la classificazione del 1988 è accettabile per l'emicrania mentre, a rigore, non lo è per la cefalea di tipo tensivo, soprattutto cronica (ICHD-II 2004) (8).

Sono state esaminate le seguenti tecniche: agopuntura, aromaterapia, attività fisica, biofeedback, blocchi anestetici, chiropratica, dieta, fisioterapia, immaginazione guidata, ipnosi, laserterapia, manipolazioni, manovre varie, musicoterapia, osteopatia, postura capo-rachide cervicale, pranoterapia, psicoterapia breve strategica, psicoterapia cognitivo-comportamentale, reiki, riflessologia, rilassamento muscolare progressivo, shiatzu, stimolazione magnetica transcranica, tecnica di Bowen, tecniche ortodontiche e gnatologiche, TENS, terapia con animali, terapia chirurgica, terapia del sonno, training autogeno, yoga.

Le ricerche effettuate non hanno evidenziato pubblicazioni significative per aromaterapia, immaginazione guidata, ipnosi, laserterapia, reiki, shiatzu, tecnica di Bowen e terapia con animali, che quindi non possono essere suggerite per la terapia delle cefalee primarie. Per le altre tecniche elencate sono state invece reperite pubblicazioni che ne hanno consentito la valutazione.

Riferimenti bibliografici

1. McCrory DC, Matchar DB, Gray RN, Rosenberg JH, Silberstein SD. Overview of program description and methodology. In: Evidence-based guidelines for migraine headache. US Headache Consortium. 2000; <http://www.aan.com/public/practiceguidelines/01.pdf>.
2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17(1):1-12.
3. Lipton RB, Micieli G, Russell D, Solomon S, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. *Cephalalgia*. 1995; 15(6):452-62.
4. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlfö C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, Guidetti V, Jones B, Lipton RB, Massiou H, Meinert C, Sandrini G, Steiner T, Winter PB; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*. 2000; 20(9):765-86.
5. Hougaard A, Tfelt-Hansen P. Are the current IHS guidelines for migraine drug trials being followed? *J Headache Pain*. 2010; 11(6):457-68. Epub 2010 Oct 8.
6. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, Diener HC, Holroyd K, Lampl C, Mitsikostas DD, Steiner TJ, Tfelt-Hansen P; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2010; 30(1):1-16.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl 7):1-96.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):1-160.

DIAGNOSI, TERAPIA DELL'ATTACCO E DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA

INTRODUZIONE

L'emicrania è una cefalea primaria caratterizzata da attacchi di cefalea di intensità moderata o forte, aggravata dai movimenti, associata a nausea, fonofobia, fotofobia e più raramente a vomito (1).
Talvolta l'emicrania assume un andamento "evolutivo", divenendo quasi quotidiana o quotidiana: in tale caso si parla di emicrania cronica (2).
L'emicrania ha un notevole impatto sulla vita sociale e lavorativa dei pazienti, soprattutto quando gli attacchi diventano molto frequenti o addirittura quotidiani. Ciò comporta notevoli costi diretti, che includono spese per visite mediche, farmaci e esami di laboratorio e strumentali e soprattutto ingenti costi indiretti per perdita di giornate lavorative e riduzione della produttività (3).
Esistono due forme principali di emicrania: l'emicrania con aura, in cui la cefalea è preceduta da sintomi neurologici transitori e reversibili, definiti aura emicranica, e l'emicrania senza aura, in cui tali disturbi sono assenti (4, 5).
Forme più rare di emicrania sono: l'emicrania emiplegica, familiare e sporadica; l'emicrania retinica; gli equivalenti emicranici (6-13).
Vi sono poi alcuni quadri clinici, definiti come complicanze dell'emicrania, tra cui sono da menzionare la stessa emicrania cronica e l'infarto emicranico (14).

L'impatto negativo sulla qualità di vita e i costi sociali dell'emicrania - l'Organizzazione Mondiale della Sanità colloca l'emicrania al diciannovesimo posto (al dodicesimo posto per le donne) nella classifica delle malattie più invalidanti - rendono indispensabile un precoce e corretto inquadramento diagnostico di questa cefalea primaria, che deve coinvolgere in primis i medici di medicina generale e poi i centri specialistici dedicati allo studio delle cefalee (15).

Formulare una diagnosi di emicrania è fondamentale anche per consentire un adeguato approccio terapeutico che si avvale attualmente di numerosi presidi e, grazie alle più recenti acquisizioni patogenetiche, di farmaci specifici per l'attacco (16).

PREVALENZA

L'emicrania è la malattia neurologica più diffusa: colpisce infatti una persona su 8 (17, 18).
La prevalenza dell'emicrania varia dal 15% al 18% nel sesso femminile e dal 6% al 12% nel sesso maschile, con un rapporto F:M pari a 2-3:1. Fattori ormonali svolgono un ruolo di rilievo nella maggiore prevalenza dell'emicrania nel sesso femminile (19).
La prevalenza è superiore per l'emicrania senza aura (6-9%) rispetto all'emicrania con aura (4%). Ambedue le forme prevalgono nettamente nel sesso femminile (11% e 5%, rispettivamente) (20).
È possibile che le due forme principali di emicrania si presentino in uno stesso paziente: questa evenienza interessa circa l'1% della popolazione (21, 22).
L'aumento di prevalenza nel sesso femminile inizia e coincide con l'epoca del menarca, che nei Paesi industrializzati si verifica a una età media di 12 anni (23).

Alcune pazienti presentano attacchi esclusivamente legati al ciclo mestruale: in tale caso si parla di emicrania mestruale pura. Altre pazienti presentano attacchi sia durante le mestruazioni che in altre fasi del ciclo (cosiddetta emicrania correlata alle mestruazioni). Altre ancora, infine, non riferiscono nessuna relazione tra fasi del ciclo mestruale e insorgenza degli attacchi (24-26).

Il picco di prevalenza viene raggiunto in età adulta, fra la 3^a e la 4^a decade (27).

La prevalenza tende poi a decrescere con l'avanzare dell'età, restando comunque superiore nel sesso femminile (28, 29).

INCIDENZA

Su un campione di età compresa fra i 25 e i 64 anni, l'incidenza dell'emicrania è risultata dell'8,1 per 1.000 persone/anno, con un rapporto femmine: maschi di 6,2:1 (il fatto che in una popolazione adulta il rapporto di incidenza femmine: maschi sia più elevato di quello di prevalenza, intorno a 3:1, potrebbe essere dovuto all'insorgenza più tardiva dell'emicrania nelle femmine) (30).

CRITERI CLASSIFICATIVI

L'attuale classificazione dell'International Headache Society, l'International Classification of Headache Disorders (ICHD-II, 2004) (31), distingue l'emicrania in 5 sottotipi. Prevede inoltre un sesto sottotipo definito emicrania probabile, che include le forme di emicrania senza e con aura e di emicrania cronica che soddisfano tutti i rispettivi criteri diagnostici tranne uno.

1.1 Emicrania senza aura

1.2 Emicrania con aura

- 1.2.1 Aura tipica con cefalea emicranica
- 1.2.2 Aura tipica con cefalea non emicranica
- 1.2.3 Aura tipica senza cefalea
- 1.2.4 Emicrania emiplegica familiare (FHM)
- 1.2.5 Emicrania emiplegica sporadica
- 1.2.6 Emicrania di tipo basilare

1.3 Sindromi periodiche dell'infanzia quali possibili precursori dell'emicrania

- 1.3.1 Vomito ciclico
- 1.3.2 Emicrania addominale
- 1.3.3 Vertigine parossistica benigna dell'infanzia

1.4 Emicrania retinica

1.5 Complicanze dell'emicrania

- 1.5.1 Emicrania cronica
- 1.5.2 Stato emicranico
- 1.5.3 Aura persistente senza infarto
- 1.5.4 Infarto emicranico
- 1.5.5 Epilessia scatenata dall'emicrania

1.6 Emicrania probabile

- 1.6.1 Emicrania senza aura probabile
- 1.6.2 Emicrania con aura probabile
- 1.6.5 Emicrania cronica probabile

1.1 EMICRANIA SENZA AURA

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfano i criteri B-D
- B. La cefalea dura 4-72 ore (se non trattata o trattata senza successo)
- C. La cefalea ha almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione unilaterale
 - 2. tipo pulsante
 - 3. intensità moderata o grave
 - 4. peggioramento in seguito a attività fisiche di routine (*es.*, camminare, salire le scale) oppure motivo di evitamento di tali attività
- D. Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi di accompagnamento:
 - 1. nausea e/o vomito
 - 2. fotofobia e fonofobia
- E. La sintomatologia non è attribuibile a altra patologia

Dalle note della Classificazione:

- Se il paziente si addormenta durante l'attacco e si risveglia senza cefalea, la durata dell'attacco deve essere calcolata fino al momento del risveglio.
- La cefalea emicranica ha generalmente localizzazione fronto-temporale. Meno frequente è la localizzazione in altre sedi.
- Quando gli attacchi si presentano con frequenza ≥ 15 giorni/mese per più di 3 mesi, devono essere assegnati i codici 1.1 *Emicrania senza aura* e 1.5.1 *Emicrania cronica*.
- Con l'aggettivo *pulsante* si intende un dolore martellante o che segue il ritmo cardiaco.
- **Prima di porre diagnosi di emicrania senza aura, come per tutte le altre cefalee primarie, è necessario escludere una cefalea secondaria.**
 - Si possono avere 3 evenienze:
 - 1) L'anamnesi e l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono nessuno dei disturbi o patologie causa di cefalee secondarie, oppure
 - 2) l'anamnesi e l'esame obiettivo generale e neurologico ne pongono il sospetto ma tali disturbi o patologie vengono comunque escluse da appropriate indagini, oppure
 - 3) il disturbo o la patologia sono presenti ma gli attacchi emicranici non si verificano, per la prima volta, in stretta relazione temporale con essi.

Osservazioni:

L'osmofobia è stata suggerita come ulteriore sintomo di accompagnamento e, per la notevole specificità, come marker discriminativo dell'emicrania rispetto alla cefalea di tipo tensivo. È stata introdotta nei criteri per la diagnosi dell'emicrania senza aura nell'Appendice e necessita di essere validata in ulteriori studi prima di essere inserita nella revisione della classificazione (32-36).

EMICRANIA SENZA AURA IN ETÀ EVOLUTIVA

• Gli attacchi emicranici presentano caratteristiche peculiari in età giovanile (37-39)
• La durata degli attacchi è più variabile nei bambini e gli adolescenti (1-72 ore) (Classificazione ICHD-II)
• La cefalea emicranica nei bambini è generalmente bilaterale. La localizzazione unilaterale tipica dell'adulto emerge in età adolescenziale o all'inizio dell'età adulta
• Come nell'adulto la localizzazione più frequente della cefalea è fronto-temporale
• Il dolore occipitale, unilaterale o bilaterale, è raro in età giovanile e deve essere attentamente valutato, essendo questa localizzazione del dolore frequentemente attribuibile a patologia endocranica
Nota: Nei bambini la presenza di fotofobia e fonofobia può essere dedotta dal comportamento durante l'attacco.

EMICRANIA SENZA AURA E RELAZIONI CON IL CICLO MESTRUALE

È osservazione comune che gli attacchi di emicrania senza aura che si presentano durante le mestruazioni sono particolarmente intensi e invalidanti (40-42).

Nell'Appendice alla classificazione ICHD-II (31) sono indicate 3 entità nosografiche che fanno riferimento a queste tre possibilità che necessitano di essere ulteriormente indagate.

A1.1.1 Emicrania senza aura mestruale pura

Criteri diagnostici:

Attacchi in una donna mestrata che soddisfano i criteri per 1.1 *Emicrania senza aura*

Gli attacchi si presentano esclusivamente nei giorni 1 ± 2 (cioè, nei giorni da -2 a +3) della mestruazione in almeno due su tre cicli mestruali e in nessuna altra fase del ciclo

A1.1.2 Emicrania senza aura correlata alle mestruazioni

Criteri diagnostici:

Attacchi in una donna mestrata che soddisfano i criteri per 1.1 *Emicrania senza aura*

Gli attacchi si presentano esclusivamente nei giorni 1 ± 2 (cioè, nei giorni da -2 a +3) della mestruazione in almeno due su tre cicli mestruali e, in più, in altri giorni del ciclo

A1.1.3 Emicrania senza aura non mestruale

Criteri diagnostici:

Attacchi in una donna mestrata che soddisfano i criteri per 1.1 *Emicrania senza aura*

Gli attacchi non sono in relazione alle mestruazioni

Dalle note della Classificazione:

- Il primo giorno della mestruazione è il giorno 1 e il giorno precedente è il giorno - 1; non c'è giorno 0.
- Nella classificazione ICHD-II, per mestruazione si intende il sanguinamento endometriale derivante sia dal normale ciclo mestruale sia dalla sospensione dei progestinici esogeni, come nel caso di terapia contraccettiva orale combinata o di terapia ormonale sostitutiva ciclica.
- Gli attacchi emicranici mestruali sono in prevalenza di tipo emicranico senza aura. In donne affette da emicrania con e senza aura, le crisi emicraniche con aura non sembrano associate alle mestruazioni.
- Per confermare la diagnosi di emicrania mestruale pura o di emicrania correlata alle mestruazioni è necessario compilare un diario in modo prospettico per almeno tre cicli, dato che molte donne tendono a sovrastimare l'associazione tra gli attacchi e le mestruazioni.

1.2 EMICRANIA CON AURA**Criteri diagnostici:**

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfano il criterio B
 B. **Aura emicranica** che soddisfa i criteri B e C per uno dei sottotipi 1.2.1-1.2.6
 C. La sintomatologia non è attribuibile a altra patologia

Commenti:

- Molti pazienti con emicrania con aura a alta frequenza presentano anche attacchi di emicrania senza aura (in tal caso bisogna codificare entrambe le forme: 1.2 *Emicrania con aura* e 1.1 *Emicrania senza aura*).
- Molti pazienti con aura visiva presentano occasionalmente sintomi sensitivi. Di converso, pazienti con sintomi sensitivi presentano sempre aura visiva.
- Pazienti con deficit motorio sono classificati separatamente sia per il riconoscimento della forma a eredità dominante 1.2.4 *Emicrania emiplegica familiare*, sia per le caratteristiche cliniche peculiari. Non vi è attualmente alcuna dimostrazione di possibili relazioni genetiche tra emicrania con aura e emicrania emiplegica familiare.

AURA

Descrizione: Sintomi neurologici corticali o tronco-encefalici transitori e reversibili che si sviluppa subito prima o all'esordio della cefalea.

AURA TIPICA

1. È caratterizzata da almeno uno dei seguenti sintomi*, ma non da deficit motorio: sintomi visivi completamente reversibili, positivi (es., luci tremolanti, macchie, linee, spettri di fortificazione, scotomi scintillanti) e/o negativi (es., perdita della visione)
 2. Sintomi sensitivi completamente reversibili, positivi (es., puntura di spillo o ago) e/o negativi (sensazione di intorpidimento)
 3. Disturbi completamente reversibili del linguaggio (per lo più rappresentati da afasia, ma spesso di difficile inquadramento)
- Presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche :
1. Disturbi visivi omonimi e/o sensitivi unilaterali
 2. Almeno un sintomo si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o diversi sintomi si susseguono ogni sintomo dura ≥ 5 minuti
 3. Ogni sintomo dura ≥ 5 minuti e ≤ 60 minuti.

* I sintomi usualmente compaiono in successione: dapprima i disturbi visivi, seguiti da quelli sensitivi e da afasia, ma l'ordine di comparsa può essere opposto e sono state osservate anche altre sequenze (43).

1.2.1 Aura tipica con cefalea emicranica

Descrizione:

È caratterizzata da aura tipica e da una cefalea associata che soddisfa i criteri di 1.1 *Emicrania senza aura* (Criterio B-D).

Commento:

- È la più comune forma di emicrania con aura. Un'anamnesi accurata è solitamente sufficiente a porre diagnosi, sebbene, in rari casi, alcune patologie, come la dissecazione carotidea, le malformazioni artero-venose o l'epilessia occipitale, possano manifestarsi con un quadro clinico simile.

1.2.2 Aura tipica con cefalea non emicranica

Descrizione:

È caratterizzata da aura tipica e da una cefalea associata che non soddisfa i criteri di 1.1 *Emicrania senza aura* (Criterio B-D).

Commento:

- In mancanza di cefalea che soddisfa i criteri per 1.1 *Emicrania senza aura*, diventa particolarmente importante una corretta diagnosi di aura e la distinzione di questa da sintomi che possono essere la spia di patologia organica (es., attacchi ischemici transitori).

1.2.3 Aura tipica senza cefalea

Descrizione:

È caratterizzata da aura tipica ma l'aura non è associata a cefalea.

Commenti:

- Alcuni pazienti presentano sempre un'aura tipica associata a cefalea, mentre altri riferiscono, accanto a questi attacchi, aura emicranica senza cefalea.
- Una piccola proporzione di pazienti presenta esclusivamente aura emicranica senza cefalea.
- Nei pazienti che presentano aura tipica associata a cefalea emicranica, il dolore cefalico, con l'avanzare degli anni, può perdere le caratteristiche emicraniche o sparire completamente, e può persistere solo l'aura.
- In presenza di un'aura senza cefalea è fondamentale una corretta diagnosi dell'aura e la distinzione da questa di patologie rilevanti come attacchi ischemici transitori. La diagnosi differenziale può richiedere esami strumentali, soprattutto nei casi in cui l'aura si presenta dopo i 40 anni, predominano i sintomi negativi (a esempio scotoma), la sua durata sia troppo lunga eccedendo l'ora o, viceversa, molto breve, durando meno di 5 minuti.

Per maggiori dettagli vedi riferimento bibliografico 44.

Altre forme più rare di emicrania con aura

1.2.4 Emicrania emiplegica familiare (FHM)
Descrizione: Emicrania con aura che include deficit motorio con anamnesi positiva per almeno un congiunto di primo o di secondo grado che presenta aura emicranica con deficit motorio.
Commenti: • La distinzione tra deficit motorio e sensitivo può risultare difficile. • Dati recenti derivanti da studi genetici hanno permesso una più accurata definizione dell'emicrania emiplegica familiare. Sono stati identificati specifici sottotipi genetici FHM1 in cui sono presenti mutazioni del gene CACNA1A sul cromosoma 19p13, FHM2 in cui sono presenti mutazioni nel gene ATP1A2 sul cromosoma 1, nella regione q21-q23, FHM3 in cui sono presenti mutazioni del gene SCNA1A sul locus 2q24. Dopo l'esecuzione del test genetico, il relativo sottotipo va specificato tra parentesi. • È stato riportato che la FHM1 spesso presenta sintomi dell'emicrania di tipo basilare oltre che sintomi tipici dell'aura. La cefalea è sempre presente. • Durante gli attacchi di FHM1, si può manifestare un disturbo della coscienza (fino al coma), febbre, pleiocitosi del liquido cerebrospinale e confusione. • Gli attacchi possono essere innescati da trauma cranico di lieve entità. • Circa il 50% delle famiglie affette da FHM1 presenta anche atassia cerebellare progressiva cronica, indipendentemente dagli attacchi emicranici. • La FHM viene spesso confusa con un'epilessia e trattata (senza efficacia) come tale.
1.2.5 Emicrania emiplegica sporadica
Descrizione: Emicrania con aura che include deficit motorio con anamnesi negativa per presenza di congiunti di primo o secondo grado con aura con deficit motorio.
Commenti: • Studi epidemiologici hanno mostrato che i casi sporadici di emicrania emiplegica si presentano con una prevalenza simile a quella dei casi familiari e con le stesse caratteristiche cliniche. • I casi sporadici necessitano sempre di indagini appropriate, strumentali e non, per escludere eventuali altre cause; è necessaria in particolare una puntura lombare per escludere una pseudoemicrania caratterizzata da sintomi neurologici transitori e pleiocitosi linfocitaria. Questa condizione prevale nei soggetti di sesso maschile e è spesso associata a emiparesi transitoria e afasia.
1.2.6 Emicrania di tipo basilare
Descrizione: Emicrania con aura con sintomi di chiara origine dal tronco-encefalo e/o biemisferica, in assenza di deficit motori.
Commenti: • Gli attacchi si osservano prevalentemente in giovani adulti. • Molti soggetti che presentano attacchi di tipo basilare hanno anche crisi di aura tipica (in tal caso bisogna codificare entrambe le forme). • I pazienti affetti da emicrania emiplegica familiare presentano, nel 60% dei casi, sintomi di tipo basilare. • La diagnosi di emicrania di tipo basilare andrebbe pertanto posta solo in assenza di deficit motori. • In passato sono stati utilizzati i termini emicrania dell'arteria basilare o emicrania basilare, ma, dal momento che non è certo il coinvolgimento del territorio dell'arteria basilare, e che potrebbe trattarsi di una localizzazione biemisferica, si è preferito il termine emicrania di tipo basilare.

1.3 SINDROMI PERIODICHE DELL'INFANZIA QUALI POSSIBILI PRECURSORI DELL'EMICRANIA

1.3.1 Vomito ciclico
Descrizione: Attacchi ricorrenti di vomito e nausea intensa, solitamente stereotipati nel singolo paziente, spesso associati a pallore e letargia. La sintomatologia si risolve completamente e i pazienti sono del tutto asintomatici nei periodi intercritici. Commenti: • Il vomito ciclico è una condizione patologica episodica auto-limitantesi del bambino, con periodi di completo benessere tra gli episodi. • Questo disturbo non era incluso nella precedente classificazione. • Le caratteristiche cliniche di questa sindrome ricordano le caratteristiche dei sintomi di accompagnamento dell'emicrania. Molti studi suggeriscono che il vomito ciclico è una condizione correlata all'emicrania.
1.3.2 Emicrania addominale
Descrizione: Disturbo idiopatico ricorrente, presente prevalentemente nei bambini, caratterizzato da dolore addominale episodico a livello della linea mediana che si manifesta con attacchi della durata di 1-72 ore e normalità negli intervalli fra episodi. Il dolore è di intensità moderato-grave ed è associato a sintomi autonomici quali nausea e vomito. Commenti: • Il dolore è abbastanza violento da interferire con le attività della vita quotidiana. • Per il bambino può risultare difficile distinguere tra anoressia e nausea. • Il pallore è spesso associato a occhiaie. • In alcuni pazienti, il fenomeno vasomotorio predominante è il rossore. • La maggior parte dei bambini affetti da emicrania addominale svilupperà cefalea di tipo emicranico nel corso della vita.
1.3.3 Vertigine parossistica benigna
Descrizione: Questo disturbo è caratterizzato da ripetuti e brevi attacchi di vertigine in bambini per il resto sani. Gli attacchi si manifestano all'improvviso e presentano risoluzione spontanea.

Per maggiori dettagli vedi riferimenti bibliografici 10-13.

1.4 EMICRANIA RETINICA

Descrizione:

Attacchi ripetuti di disturbo visivo monoculare con scintillii, scotomi, cecità, associati a cefalea di tipo emicranico.

Commenti:

- Alcuni pazienti che riferiscono disturbi visivi unilaterali presentano in realtà un'emianopsia.
- Sono stati riportati casi senza cefalea, ma non è stato possibile accertarne la natura emicranica.
- Devono essere escluse altre cause di cecità monoculare transitoria (amaurosi fugace) quali dissecazione carotidea o neurite ottica.

Per maggiori dettagli vedi riferimenti bibliografici 9, 46.

1.5 COMPLICANZE DELL'EMICRANIA

La forma emicranica preesistente e la complicanza devono essere classificate separatamente.

1.5.1 Emicrania cronica

Descrizione:

Cefalea emicranica che si presenta per 15 o più giorni/mese per oltre 3 mesi in assenza di abuso di farmaci.

Commenti:

- La maggior parte dei casi di emicrania cronica hanno avuto esordio come emicrania senza aura episodica. Per questo motivo la cronicizzazione può essere considerata come una complicanza dell'emicrania episodica. Con l'evoluzione cronica del disturbo, la cefalea tende a perdere le caratteristiche episodiche.
- Se è presente un uso eccessivo di farmaci (secondo il criterio B di ciascuno dei sottotipi di 8.2 *Cefalea da abuso di farmaci*) questo potrebbe di per sé essere la causa della cronicizzazione dell'emicrania. La regola di base è quella di classificare questi pazienti secondo il tipo di emicrania originaria (generalmente 1.1 *Emicrania senza aura*) aggiungendo il codice 1.6.5 *Emicrania cronica probabile* e il codice 8.2.7 *Cefalea da probabile abuso di farmaci*.
- Se i criteri sono ancora soddisfatti dopo due mesi dalla sospensione dei farmaci abusati e la cronicità persiste, si potrà porre diagnosi 1.5.1 *Emicrania cronica* mentre dovrebbe essere esclusa la diagnosi 8.2.7 *Cefalea da probabile abuso di farmaci*.
- Qualora si osservi un miglioramento della cefalea e gli attacchi si presentino per meno di 15 giorni al mese dopo sospensione dei farmaci abusati, dovrebbe essere posta diagnosi di 8.2 *Cefalea da abuso di farmaci* e quella della cefalea antecedente 1.1 *Emicrania senza aura*, eliminando la diagnosi 1.6.5 *Emicrania cronica probabile*.

1.5.2 Stato emicranico

Descrizione:

Attacco di emicrania disabling che si protrae oltre le 72 ore.

Commenti:

- Non deve essere presa in considerazione l'interruzione durante il sonno né le brevi interruzioni indotte da farmaci.
- Lo stato emicranico può essere indotto da uso eccessivo di farmaci e pertanto dovrebbe essere diagnosticato secondo tale criterio.
- Episodi non disabling che perdurano per più di 72 ore devono essere diagnosticati come 1.6.1 *Emicrania senza aura probabile*.

1.5.3 Aura persistente senza infarto

Descrizione:

I sintomi dell'aura persistono per più di due settimane in presenza di un quadro di neuroimmagini normale.

Commenti:

- Aure persistenti sono rare, ma sono descritte in letteratura.
- Esse sono spesso bilaterali.
- Non sono noti trattamenti efficaci sebbene l'acetazolamide e l'acido valproico si siano rivelati efficaci in alcuni casi. È necessario escludere possibili cause organiche come la leucoencefalopatia a diffusione posteriore e l'infarto emicranico (1.5.4) mediante RM.

1.5.4 Infarto emicranico

Descrizione:

Uno o più sintomi neurologici dell'aura associati a lesione ischemica in area congrua dimostrata mediante neuroimmagini.

Commenti:

- Un ictus ischemico che si presenta in un paziente emicranico può essere diagnosticato: 1) come infarto cerebrale da altre cause coesistenti con l'emicrania, oppure 2) come infarto cerebrale da altra causa che si manifesta con sintomatologia simil-emicranica con aura, oppure ancora 3) come un infarto cerebrale che si verifica in corso di un tipico attacco di emicrania con aura. Solo quest'ultimo soddisfa i criteri per 1.5.4 *Infarto emicranico*.
- È stato dimostrato un aumentato rischio di ictus in donne emicraniche al di sotto dei 45 anni di età. Tale rischio non è stato invece dimostrato per le età più avanzate o per il sesso maschile.

1.5.5 Epilessia scatenata dall'emicrania

Descrizione:

Crisi epilettica scatenata da aura emicranica.

Commenti:

- Emicrania e epilessia sono prototipi di disordini parossistici cerebrali.
- Mentre è molto frequente che si verifichi cefalea di tipo emicranico durante il periodo post-critico convulsivo, solo occasionalmente si presentano crisi epilettiche durante o successivamente all'attacco emicranico. Questo fenomeno, definito "migralepsy", è stato descritto in pazienti con emicrania con aura.

Per maggiori dettagli vedi riferimenti bibliografici 47-56.

1.6 EMICRANIA PROBABILE

Descrizione:

Attacchi di emicrania a cui manca una delle caratteristiche necessarie a soddisfare tutti i criteri per i tipi codificati precedentemente (non sono attualmente riconosciuti i sottotipi 1.6.3 *Probabili sindromi periodiche dell'infanzia quali possibili precursori dell'emicrania* 1.6.4 *Probabile emicrania retinica*).

1.6.1 Emicrania senza aura probabile

Gli attacchi soddisfano tutti meno uno dei criteri A-D per 1.1 *Emicrania senza aura*.

1.6.2 Emicrania con aura probabile

Gli attacchi soddisfano tutti meno uno dei criteri A-D per 1.2 *Emicrania con aura* o suoi sottotipi.

1.6.3 Emicrania cronica probabile

Cefalea che soddisfa i criteri C e D per 1.1 *Emicrania senza aura* per 15 giorni/mese o più per almeno 3 mesi.

Per maggiori dettagli vedi riferimento bibliografico 57.

CRITERI DIAGNOSTICI					
	A	B	C	D	E
1.2 Emicrania con aura	Almeno due attacchi che soddisfano i criteri B – D.	Aura caratterizzata da almeno uno dei seguenti sintomi, ma assenza di deficit motorio: 1. sintomi visivi completamente reversibili, positivi (es. luci tremolanti, macchie, linee) e/o negativi (es. perdita della visione). 2. sintomi sensitivi completamente reversibili, positivi (es. puntura di spillo o ago) e/o negativi (es. intorpidimento). 3. disturbi completamente reversibili del linguaggio.	Presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche: 1. disturbi visivi omonimi e/o sensitivi unilaterali. 2. almeno un sintomo si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o diversi sintomi si susseguono in ≥ 5 minuti. 3. ogni sintomo dura ≥ 5 minuti e ≤ 60 minuti.	La cefalea, che soddisfa i criteri B – D per emicrania senza aura (1.1), inizia durante l'aura o la segue entro 60 minuti.	La sintomatologia non è attribuibile ad altra patologia.
1.2.1 Aura tipica con cefalea emicranica					
1.2.2 Aura tipica con cefalea non emicranica	Come 1.2.1.	Come 1.2.1.	Come 1.2.1.	La cefalea, che non soddisfa i criteri B-D per Emicrania senza aura (1.1), inizia durante l'aura o la segue entro 60 minuti.	Come 1.2.1.
Note: Può aggiungersi perdita o offuscamento della visione centrale. L'anamnesi e l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono alcuna cefalea secondaria (gruppi 5-12), oppure l'anamnesi e l'esame obiettivo generale e neurologico pongono il sospetto di una patologia sottostante la cefalea che viene comunque esclusi da indagini adeguate, oppure la patologia è presente ma gli attacchi emicranici non si presentano per la prima volta in stretta relazione temporale con essa.					

CRITERI DIAGNOSTICI

	A	B	C	D	E
1.2.3 Aura tipica senza cefalea	Come 1.2.1.	Come 1.2.1.	Come 1.2.1.	La cefalea non si presenta né durante l'aura né durante i 60 minuti successivi.	Come 1.2.1.
1.2.4 Emicrania emiplegica familiare (FHM)	Come 1.2.1.	Deficit motori completamente reversibili e almeno uno dei sintomi dell'aura completamente reversibili di tipo visivo, sensitivo o del linguaggio come in 1.2.1.	Presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche: 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o vari sintomi si susseguono in ≥ 5 minuti. 2. ogni sintomo dell'aura ha una durata inferiore alle 24 ore. 3. cefalea che soddisfa i criteri B-D per l'emicrania senza aura (1.1) inizia durante l'aura o la segue entro 60 minuti.	Almeno un congiunto di primo o di secondo grado presenta attacchi con aura che include deficit motori (soddisfa i criteri A-E).	Come 1.2.1.
1.2.5 Emicrania emiplegica sporadica	Almeno due attacchi che soddisfano i criteri B e C.	Come 1.2.4.	Come 1.2.4.	Non vi sono congiunti di primo o secondo grado che presentino attacchi che soddisfano i criteri B-D.	Come 1.2.1.
1.2.6 Emicrania di tipo basilare	Come 1.2.1.	L'aura è caratterizzata da almeno due dei seguenti sintomi completamente reversibili in assenza di deficit motori: 1. disortria 2. vertigini 3. acufeni 4. ipoacusia 5. diplopia 6. sintomi visivi bilaterali presenti simultaneamente nel campo sia temporale che nasale di entrambi gli occhi 7. atassia 8. riduzione dello stato di coscienza 9. parestesie bilaterali simultanee.	Almeno una delle seguenti caratteristiche: 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o vari sintomi si susseguono in ≥ 5 minuti. 2. ogni sintomo dell'aura dura da ≥ 5 a ≤ 60 minuti.	Una cefalea che soddisfa i criteri B – D per l'emicrania senza aura (1.1) inizia durante l'aura o la segue entro 60 minuti.	Come 1.2.1.

DIAGNOSI DI EMICRANIA

Si basa su:

- raccolta dei dati anamnestici: Livello di raccomandazione I
- negatività dell'esame obiettivo generale e neurologico: Livello di raccomandazione I
- negatività degli eventuali accertamenti strumentali e di laboratorio.

La raccolta dei dati clinici del paziente è un momento indispensabile nel procedimento diagnostico (58).

Essa permette di:

- verificare che la cefalea soddisfi i criteri ICHD-II 2004 per la diagnosi di emicrania senza o con aura, escludendo altre forme di cefalea primaria (cefalea di tipo tensivo, cefalea a grappolo) (Tabella 1), cefalee secondarie (gruppi 5-12 della classificazione ICHD-11 2004) e nevralgie craniche (gruppo 13) (Tabella 2).
- ricercare informazioni aggiuntive a favore o a sfavore della diagnosi di emicrania (Tabelle 3 e 4).

Numerose condizioni patologiche possono essere responsabili di una cefalea con caratteristiche simil-emicraniche (Tabella 5).

Nell'approccio al paziente che si presenta con una cefalea con caratteristiche emicraniche, è fondamentale per il medico riconoscere tempestivamente i quadri clinici che possono suggerire la presenza di un'altra patologia, a volte grave, la cui diagnosi precoce è di cruciale importanza. Contribuiscono a questo un'anamnesi dettagliata e scrupolosa e l'esame obiettivo generale e neurologico del paziente. Essi permettono di identificare i "segnali di allarme" che indirizzano verso la natura secondaria della cefalea (59-61).

L'identificazione dei "segnali di allarme" permetterà di indirizzare il paziente opportunamente e rapidamente alle strutture più adeguate per la definizione diagnostica, gli opportuni accertamenti strumentali e laboratoristici e i trattamenti necessari (62, 63).

Tabella 1 - Diagnosi differenziale tra le cefalee primarie

	Emicrania	Cefalea di tipo tensivo	Cefalea a grappolo
Familiarità	Presente	Assente	Rara
Distribuzione per sesso F:M	3:1	2:1	1:4
Qualità del dolore	Pulsante	Gravativo-costrittivo	Trafittivo
Sede	Unilaterale, spesso con alternanza di lato da un attacco all'altro	Bilaterale	Unilaterale sempre dallo stesso lato, retrorbitaria e/o temporale
Intensità	Media o forte	Lieve o media	Forte o insopportabile
Durata	4-72 ore	30 minuti - 7 giorni	15-180 minuti
Sintomi di accompagnamento e/o segni associati	Nausea, vomito fonofobia, fotofobia e osmofobia	Possibili di grado lieve fonofobia o fotofobia, ma non contemporaneamente	Lacrimazione, iniezione congiuntivale, ptosi, miosi, congestione nasale e rinorrea omolaterali al dolore
Comportamento del paziente	Isolamento in ambiente buio e silenzioso, riposo	Lievi modificazioni del comportamento	Agitazione, necessità di muoversi
Periodicità del dolore	Variabile, correlata all'esposizione ad eventuali fattori scatenanti	<i>Sporadica:</i> (<1 giorno al mese e <12 giorni all'anno) <i>Frequente:</i> (>1 giorno al mese, ma <15 giorni al mese) <i>Cronica:</i> (≥ 15 giorni al mese e ≥ 180 giorni/anno)	<i>Forma episodica:</i> periodi ("grappoli") di cefalea di durata variabile da settimane a mesi, separati da fasi di remissioni (mesi, anni); <i>Forma cronica:</i> periodi di cefalea di durata superiore a un anno senza periodi di remissione o con periodi di remissione <1 mese

Tabella 2 - Classificazione ICHD-II 2004: Cefalee secondarie

5. Cefalea attribuita a trauma cranico e/o cervicale
6. Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali
7. Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari
8. Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
9. Cefalea attribuita a infezione
10. Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi
11. Cefalea o dolori facciali attribuiti a patologie di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche
12. Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico

Tabella 3 - Informazioni anamnestiche a favore della diagnosi di emicrania

- **Alternanza di lato nel caso di dolore unilaterale:** il rilievo di un dolore localizzato sempre nella stessa sede suggerisce un approfondimento diagnostico
- **Intensità moderata o forte di dolore, nausea, fonofobia e fotofobia**
- **Presenza di osmofobia:** sembra essere un sintomo assolutamente specifico dell'emicrania
- **Familiarità per emicrania**
- **Presenza di sintomi premonitori** quali irritabilità, variazioni del tono dell'umore, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, ricerca di particolari cibi: la percentuale varia dal 7% all'87% nelle varie casistiche
- **Ricorrenza delle crisi in fase perimenzstruale:** la maggioranza (circa il 60%) delle donne emicraniche mostra un aumento delle crisi in fase perimenzstruale
- **Dolori addominali ricorrenti, vomito ciclico e vertigine parossistica dell'infanzia:** sono disturbi dell'età evolutiva che ricorrono più frequentemente in famiglie di emicranici e possono precedere di qualche anno l'esordio dell'emicrania

Tabella 4 - Informazioni anamnestiche a sfavore della diagnosi di emicrania e suggestive di una cefalea secondaria

- **Variazione della gravità della crisi:** particolare attenzione deve essere rivolta a una crisi che si presenta come il peggiore attacco mai provato. Escludere un'emorragia subaracnoidea
- **Variazioni delle caratteristiche del dolore**
- **Incremento rapido della frequenza delle crisi**
- **Decorso progressivamente ingravescente**
- **Insorgenza recente**
- **Età di esordio dopo i 40 anni**
- **Cefalea scatenata da sforzo o da manovra di Valsalva** (tosse, starnuto)
- **Associazione di sintomi sistemici:** es. febbre, perdita di peso
- **Associazione con altri sintomi neurologici focali o generalizzati** (perdita di coscienza, alterazione della vigilanza, stato confusionale)
- **Mancata risposta a trattamenti farmacologici antiemicranici adeguati** sia sintomatici che di profilassi

Tabella 5 - Patologie che possono manifestarsi con cefalea e che devono essere poste in diagnosi differenziale con l'emicrania

Malattie cerebrovascolari

- Attacco ischemico transitorio (TIA)* (emicrania con aura)
- Aneurisma intracranico
- Emorragia subaracnoidea, specialmente nel caso di un sanguinamento sentinella
- Dissecazione carotidea
- Trombosi venosa cerebrale
- Malformazioni arterovenose cerebrali
- Vasculiti

Disturbi intracranici non vascolari

- Ipertensione intracranica benigna
- Ipotensione liquorale

Altre patologie a carico dell'encefalo

- Traumi
- Epilessia** (emicrania con aura)

Per maggiori dettagli vedi riferimenti bibliografici 64-87.

* *L'emicrania basilare deve essere posta in diagnosi differenziale con attacchi ischemici transitori (TIA) a carico del circolo posteriore. La cefalea può presentarsi in entrambe le condizioni, ma, nell'emicrania basilare, la cefalea è di intensità marcata e quasi sempre presente anche quando recedono i sintomi deficitari neurologici. L'emicrania di tipo basilare spesso si presenta in età giovanile, mentre i TIA nel territorio di distribuzione dell'arteria basilare ricorrono in età avanzata. È da ricordare inoltre che nell'8% dei casi di emicrania di tipo basilare si possono avere crisi epilettiche focali o generalizzate (45, 88).*

** *Devono essere messi in diagnosi differenziale con l'aura emicranica, al di fuori dell'emicrania di tipo basilare, alcuni **quadri di epilessia quali:***

- **Un'epilessia benigna a ponte occipitali** che colpisce soggetti giovani che presentano anomalie elettroencefalografiche anche in fase intercritica a livello occipitale che compaiono a occhi chiusi o con Stimolazione luminosa intermittente (SLI), caratterizzate più frequentemente da complessi ponte onda occipitali (2-3 cicli/sec), ritmici (89-92).
- **Crisi parziali semplici**, in particolare per l'aura sensitiva, che sono però di più breve durata (87).
- **Un'epilessia temporale** che può mimare un'emicrania di tipo basilare poiché presenta sintomi della stessa come vertigine, perdita dell'equilibrio, stato confusionale e restringimento del campo di coscienza e poiché la cefalea è una evenienza comune nella fase post-ictale (93).

Nota:

- È da ricordare che la nuova classificazione ICHD-II 2004 riporta una rara complicanza dell'emicrania: 1.5.5 Epilessia scatenata da aura emicranica. Si tratta di una crisi epilettica che soddisfa i criteri diagnostici di un qualsiasi tipo di epilessia e che si manifesta durante un'aura emicranica o entro un'ora successiva. La diagnosi differenziale con i quadri sopra riportati richiede l'attenta valutazione dello specialista neurologo (54-56, 94).

Si deve sospettare un'**aura sintomatica** (95, 96) se:

- L'esordio si verifica in età avanzata*.
- Vi è assenza di una storia pregressa di emicrania con aura. Primo episodio.
- Si verificano marcia rapida dei sintomi dell'aura e presenza di sintomi negativi. Presenza di sintomi motori (diagnosi differenziale con emicrania emiplegica).
- L'aura si presenta sempre dallo stesso lato.
- La durata è maggiore di 60 minuti per ogni sintomo. In tal caso si deve valutare la possibilità di una forma di emicrania con aura prolungata.
- Vi è un improvviso cambiamento del pattern temporale con ingravescenza delle crisi.
- Vi è presenza di fattori di rischio vascolari.

* *Nell'anziano possono comunque presentarsi aure di nuova insorgenza e di breve durata, di solito non seguite da cefalea (late-life migraine accompaniments) (97-99).*

DIARIO DELLA CEFALEA

Per un più corretto inquadramento diagnostico dell'emicrania, è necessaria una storia clinica documentata, retrospettiva, di almeno 3 mesi e una registrazione di almeno un mese prospettica (100, 101). A tale scopo è di fondamentale importanza il diario della cefalea in cui vengono registrati la frequenza, durata e intensità degli attacchi emicranici, i sintomi di accompagnamento e il consumo di farmaci sintomatici. Nelle figure 1 e 2 sono riportati 2 esempi di diario delle cefalee.

L'uso del diario consente di identificare eventuali fattori scatenanti o aggravanti. Alcuni di questi non possono essere eliminati (mestruazioni, modificazioni atmosferiche), altri possono essere parzialmente o totalmente rimossi (fatica fisica, alterazioni del ritmo sonno-veglia, cattive abitudini alimentari, digiuno, alcuni alimenti di cui sia stata stabilita, nel singolo paziente, la relazione tra assunzione e esordio dell'attacco) (Tabella 6).

Il diario della cefalea permette inoltre di verificare l'efficacia dei farmaci sintomatici assunti e l'efficacia dei farmaci di profilassi.

Con l'uso del diario è possibile acquisire informazioni mancanti dall'iniziale raccolta dei dati anamnestici o completarne le lacune, correggere aspetti forniti in maniera inesatta dal paziente o interpretati dal medico in maniera erranea e evidenziare il possibile mutamento del pattern degli attacchi (a esempio ciclicità stagionale, aggravamento in seguito a sopravvenute condizioni stressanti, rapporto con il ciclo mestruale) (102, 103).

Figura 1
ESEMPIO DI DIARIO DELLE CEFALEE

COGNOME E NOME: _____ DATA DI NASCITA _____

Data di inizio della registrazione _____

Data di conclusione della registrazione _____

Completati una colonna ogni sera, barrando le caselle corrispondenti.

1. Giorno della settimana e data del mese	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
2. Ha avuto mal di testa oggi? (in caso negativo, passi direttamente alla domanda 15)	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si
3. Se sì, quando è iniziato?	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)
4. Quando è terminata?	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)	(ora:min)
5. Nell'ora precedente l'inizio della cefalea, ha notato disturbi della vista come luci scintillanti, linee a zig-zag o macchie scure?	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si
6. Il dolore di testa era su un solo lato o su entrambi i lati del capo?	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati	Un solo lato Entrambi i lati
7. Com'era il dolore?	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo	Pulsante Gravativo
8. Il dolore era aggravato dall'attività fisica (ad esempio, salire le scale)?	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si
9. Qual'era l'intensità della cefalea? (per favore, legga le istruzioni)	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa	Lieve Moderata Severa
10. Ha avuto nausea?	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa	No Lieve Intensa
11. Ha vomitato?	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si
12. Le dava fastidio la luce?	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si
13. Le davano fastidio i rumori?	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si	No Si
14. Ha fatto qualcosa o è successo qualcosa che possa aver scatenato la cefalea?	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:	In caso positivo, specificare:
15. Ha assunto farmaci per la cefalea o per altri dolori?														
Per ogni farmaco assunto, la preghiamo di indicare: a) il nome b) la quantità c) l'orario (o gli orari) in cui li ha assunti (ora:min)														

Per favore, controlli di avere compilato ogni colonna

Per le istruzioni per la compilazione vedi la pagina successiva.

ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE DEL DIARIO DELLE CEFALEE

Domande:

1. Inserisca solo la data del mese (ad esempio 12), non il mese o l'anno.
2. Barri la casella corrispondente al "sì" o al "no", poi prosegua con le domande successive, oppure, se non ha avuto cefalea, passi direttamente alla domanda 15.
3. Indichi l'ora a cui ha capito che le stava iniziando un attacco di cefalea. Se la cefalea era già presente al risveglio, indichi qui l'ora a cui si è svegliato. Se invece la cefalea prosegue dal giorno precedente inserisca una croce in questo spazio.
4. Indichi l'ora in cui la cefalea è scomparsa. Se quando si corica ha ancora cefalea, lasci lo spazio in bianco fino al mattino successivo. Se al risveglio il dolore scomparso, inserisca l'ora in cui si è coricato; se al contrario è ancora presente al mattino, inserisca una croce in questo spazio e una nello spazio corrispondente alla domanda 3 del giorno successivo.
5. Alcuni individui presentano disturbi della vista nell'ora precedente la cefalea. Di solito si tratta di luci lampeggianti o a forma di zig-zag, che sono visibili anche ad occhi chiusi. In altri casi si tratta di macchie nere o bianche nel campo visivo. Barri la casella del "sì" se ha avuto tali disturbi. Se è invece stato solo infastidito dalla luce, bari la casella corrispondente al "no".
6. Barri la casella che indica se il dolore è rimasto prevalentemente localizzato da una parte sola del capo oppure ha interessato entrambi i lati.
7. Ci sono vari aggettivi per definire il tipo di dolore, ma nella maggior parte dei casi si tratta di una forma pulsante (che batte come il cuore) oppure gravativa (come una fascia stretta intorno al capo). Barri la casella che meglio descrive il dolore che lei prova.
9. L'intensità della cefalea è importante dal punto di vista diagnostico. Come regola generale tenga conto che una cefalea lieve non le impedisce di svolgere le sue normali attività, una forma moderata potrà limitarla nelle sue attività, ma non in maniera completa, mentre una cefalea severa le impedirà lo svolgimento di qualsiasi attività. Cerchi di dare un'indicazione globale; se, ad esempio la sua cefalea è stata lieve per metà giornata e intensa per la rimanente metà, barri il quadratino corrispondente all'intensità moderata, barri invece la casella corrispondente a "severa" se la cefalea è stata di forte intensità per gran parte della giornata.
10. Barri la casella del "no" se non ha avuto nausea nel corso della giornata, barri invece la casella "lieve" se ha avuto nausea, ma non ne era molto infastidito e non ha avuto conati di vomito. Negli altri casi, barri la casella corrispondente a "intensa".
12. La domanda si riferisce a condizioni di normale illuminazione, non all'esposizione a luce intensa. Barri la casella corrispondente al "sì" se la luce le dava fastidio o se ha cercato di evitarla abbassando l'illuminazione o indossando occhiali da sole. In caso contrario barri la casella del "no".
13. La domanda si riferisce a condizioni di rumorosità normale, non a suoni particolarmente intensi. Barri la casella corrispondente al "sì" se il rumore le dava fastidio o se ha cercato di rifugiandosi in un ambiente silenzioso. In caso contrario barri la casella del "no".
14. Scriva qui qualunque cosa lei ritenga possa averle causato l'attacco di cefalea. Potrebbe trattarsi di un alimento o una bevanda, oppure di qualche cosa che lei ha fatto (salto di un pasto) o che le è successa (cambiamento del tempo).
15. Indichi qui il nome (o i nomi) e il quantitativo di compresse, supposte, iniezioni o spray nasali di qualsiasi farmaco che lei abbia assunto per la cefalea o per qualsiasi altro dolore. Si ricordi di scrivere anche l'ora a cui li ha assunti.

Per maggiori dettagli vedi riferimento bibliografico 103.

Figura 2

A

B

C

D

E

Tabella 6 - Possibili fattori scatenanti o aggravanti l'attacco emicranico

Fattori psicologici - Emozioni, stress, rilassamento dopo un periodo stressante, modificazioni del tono dell'umore
Fattori ormonali - Menarca, mestruazioni, contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva
Fattori alimentari - Alcol - Cibi e bevande contenenti <i>Nitrati: insaccati o carne pretrattata (cefalea da hot dog)</i> <i>Glutammato: carni e zuppe in scatola, sughi di carne preconfezionati, patatine, condimenti per insalate e spezie (cefalea da ristorante cinese)</i> <i>Tiramina: formaggi stagionati, fegato, patè, fichi, banane</i> <i>Feniletilamina: cioccolata</i> - Altri alimenti: aceto, agrumi - Aspartame
Fattori ambientali - Fattori climatici (vento, caldo o freddo eccessivi, variazioni del tempo, umidità, pioggia, cambiamento di stagione) - Altitudine - Esposizione al sole e alla luce intensa - Rumori - Odori forti (profumi, detergenti) - Fumo di sigaretta
Fattori farmacologici - Estrogeni, coronarodilatatori
Altri fattori - Privazione e eccesso di sonno, digiuno e pasto abbondante, fatica fisica, febbre, lunghi viaggi, viaggi aerei

Per maggiori dettagli vedi i riferimenti bibliografici 104-130.

ESAME OBIETTIVO GENERALE

È fondamentale un completo esame obiettivo generale che includa la misurazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della temperatura corporea, l'esame di strutture come i seni paranasali, le arterie carotidi, lo scalpo, i muscoli paravertebrali cervicali, le articolazioni temporo-mandibolari (131).

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

Deve essere effettuato un esame neurologico completo. Particolare attenzione deve essere rivolta alla presenza di segni di irritazione meninge, segni focali, alterazione del fundus oculi e dello stato di coscienza (132).

INDAGINI STRUMENTALI E DI LABORATORIO

Esami di Neuroimaging

TC, RM e angio-RM non sono giustificate routinariamente.

Devono essere effettuati:

- 1) in pazienti **con segni neurologici**: la loro presenza aumenta la probabilità di reperire patologie intracraniche significative. Livello di raccomandazione I
- 2) in pazienti con esame neurologico negativo ma **con sintomi neurologici**. Livello di raccomandazione II
- 3) in pazienti **con caratteristiche di cefalea che non depongono a favore della diagnosi di emicrania o di altra cefalea primaria** (vedi Tabella 1). Livello di raccomandazione II

Nota:

- La RM rispetto alla TC è più sensibile nel rilevare alterazioni della sostanza bianca, malformazioni artero-venose (angio-RM) e lesioni in fossa cranica posteriore (133).
- Anomalie minori della sostanza bianca e l'eventuale riscontro di modesta atrofia cerebrale, che si evidenziano maggiormente in soggetti emicranici, sono da considerarsi rilievi aspecifici (134-144).

Elettroencefalogramma (EEG)

- Non è utile nella routine diagnostica di pazienti con emicrania (145).
- È raccomandabile in pazienti con cefalea e sintomi che suggeriscono una crisi epilettica (aura emicranica atipica, perdita di coscienza).
- Mancano prove convincenti che particolari rilievi EEG permettano di differenziare vari tipi di cefalea primaria.
- Non è raccomandabile per escludere una patologia intracranica sottesa alla cefalea.

Nota:

- Non esistono dati sperimentali che supportino l'utilità diagnostica di ulteriori indagini neurofisiologiche (potenziali evocati, potenziali evento-correlati, blink-reflex), di laboratorio sia a livello ematico che liquorale, ultrasonografiche, ecografiche, radiologiche e esami istologici ai fini della diagnosi differenziale per le diverse cefalee primarie. Questi esami vanno richiesti di volta in volta, sulla base del sospetto clinico per escludere cefalee secondarie (145).

GESTIONE DELL'ATTACCO EMICRANICO

Informazioni clinico-anamnestiche

Caratteristiche delle crisi:

L'anamnesi specifica va supportata dall'uso del diario che consente di conoscere le caratteristiche delle crisi e orientare la scelta del farmaco per l'attacco. Permette anche di verificare se il paziente soffre di più tipi di cefalea, in particolare anche di attacchi di cefalea di tipo tensivo, che possono necessitare di un trattamento sintomatico diverso. È pertanto necessario insegnare al paziente a riconoscere le varie forme di cefalea primaria (146, 147).

Le caratteristiche dei singoli attacchi possono variare nello stesso paziente che spesso è in grado di discriminare, sin dall'esordio della cefalea, gli attacchi lievi da quelli intensi. Ciò può indirizzare verso la scelta del farmaco sintomatico più appropriato.

Devono essere definite le priorità del paziente, a esempio:

- nelle crisi di emicrania con aura il paziente spesso riferisce come invalidante non tanto la fase dolorosa, ma piuttosto l'aura;
- a volte l'attacco di emicrania senza aura si accompagna a importanti segni neurovegetativi, quali nausea e vomito, che, in alcuni casi, possono essere più invalidanti del dolore stesso.

Anamnesi farmacologica:

Per la scelta terapeutica è fondamentale l'anamnesi accurata relativa ai farmaci assunti in precedenza (efficacia, inefficacia, perdita di efficacia, effetti indesiderati), che permette un trattamento più mirato.

È da ricordare che nel singolo paziente la risposta al medesimo farmaco può variare da un attacco all'altro.

Deve essere verificata la quantità di farmaci sintomatici assunti per evidenziare una situazione di abuso, potenziale o in atto, che oltre a causare un rischio maggiore di eventi avversi, può indurre la trasformazione dell'emicrania episodica in una forma cronica, rendendo meno efficace o inefficace l'eventuale terapia di profilassi.

Comorbidità:

Deve essere indagata la presenza di altre patologie concomitanti (Tabella 7) che sono in grado di influenzare la scelta terapeutica: a esempio, una cardiopatia ischemica è una controindicazione all'uso dei triptani, la presenza di ulcera gastro-duodenale è una controindicazione all'uso di FANS.

È importante conoscere i farmaci assunti per altre patologie che possono interferire con la terapia anti-emicranica o farmaci di profilassi che possono interferire con la terapia sintomatica o ancora farmaci che possono favorire l'insorgenza degli attacchi: a esempio il propranololo aumenta i livelli ematici di rizatriptan e i nitroderivati possono favorire l'insorgenza di una crisi emicranica.

Tabella 7 - Comorbidità dell'emicrania

Disturbi Cardiaci e Vascolari	Disturbi Neurologici	Disturbi Psichiatrici	Disturbi Gastroenterologici	Disturbi Endocrino-Metabolici	Altri Disturbi
Fenomeno di Raynaud	Ictus*	Depressione maggiore	Colon irritabile	Dislipidemia	Asma/rinite allergica
Angina/ Infarto del Miocardio	Epilessia	Disturbo bipolare	Gastrite o ulcera gastrica**	Dismenorrea	
Forame ovale pervio*	Vertigini posizionali parossistiche benigne	Disturbi d'ansia (disturbo generalizzato d'ansia, disturbo da attacchi di panico, disturbo ossessivo-compulsivo, fobie)		Intolleranza glucidica	
Difetto del setto interatriale*	Malattia di Menière	Disturbo somatoforme		Diabete	
Prolasso della valvola mitrale	Disturbi del sonno			Sovrappeso ed obesità	
Ipertensione	Sindrome delle gambe senza riposo				
	Sindrome di Tourette				

* Soprattutto emicrania con aura, in donne <45 anni fumatrici e che usano contraccettivi orali.

** Associata a eventuale identificazione dell'*Helicobacter Pylori* del quale è controverso il possibile ruolo patogenetico nell'emicrania.

Per maggiori dettagli vedi i riferimenti bibliografici 104-130.

Approccio terapeutico

- **La sola terapia sintomatica è indicata:**

Quando una cefalea disabilitante sia presente per meno di 4 giorni al mese (16).

- **La terapia di profilassi deve essere instaurata:**

Accanto alla terapia sintomatica, se sono presenti almeno 4 giorni al mese di cefalea disabilitante. Si può impostare una terapia di profilassi anche quando gli attacchi disabilitanti siano presenti per meno di 4 giorni al mese ma non siano responsivi alla terapia sintomatica.

Strategie nel trattamento dell'attacco emicranico

Sono due: approccio graduale (*step care*) e approccio stratificato (*stratified*) (177).

- **L'approccio graduale** prevede l'utilizzo di farmaci non specifici come prima scelta e di farmaci specifici come seconda scelta in caso di inefficacia dei primi (177).
- **L'approccio stratificato** si fonda sulla preliminare valutazione dell'intensità degli attacchi in un dato paziente che consente, sin dall'inizio, la scelta terapeutica prevedibilmente più adeguata per il singolo attacco. Esso prevede la somministrazione di analgesici o FANS nelle crisi medio-lievi e di triptani in quelle medio-forti. Nel caso in cui il paziente sia in grado di riconoscere, sin dall'inizio, quale sarà l'evoluzione dell'attacco, egli deve essere opportunamente istruito a adottare la terapia più adeguata (178).
- L'approccio graduale è stato attualmente abbandonato a favore dell'approccio stratificato (179).

Scelta del farmaco o dei farmaci sintomatici

Per il trattamento sintomatico sono disponibili numerosi presidi terapeutici specifici (triptani e derivati dell'ergot) e non specifici (analgesici e FANS, antiemetici) (180, 181).

Raccomandazioni generali per la terapia sintomatica (182)

- Il farmaco più appropriato deve essere assunto al minor dosaggio utile a raggiungere la completa risoluzione delle crisi.
- Deve essere assunto il più precocemente possibile per garantirne il massimo dell'efficacia.
- E' consigliabile assumere formulazioni contenenti un solo principio attivo.
- È raccomandabile prescrivere al paziente alternative terapeutiche per crisi di differente intensità.
- È opportuno fornire al paziente un farmaco di soccorso a cui ricorrere nel caso in cui l'assunzione del 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. In questo modo è possibile valutare l'efficacia sul dolore e sui sintomi di accompagnamento, la presenza di recidive, il consumo del farmaco/dei farmaci prescritti, l'eventuale uso di farmaci di salvataggio, i possibili eventi avversi.

FARMACI SINTOMATICI PER L'EMICRANIA FARMACI SPECIFICI PER L'ATTACCO

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

Indicazioni:

Sono farmaci di prima scelta per il trattamento degli attacchi emicranici (Livello di raccomandazione I per tutti i triptani). Sono indicati per il trattamento di crisi emicraniche di intensità forte (grado 3) o moderata (grado 2) (183-185).

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 (186-212).
- L'efficacia dei triptani è stata confermata nel trattamento di più attacchi (costanza dell'effetto), nel trattamento a lungo termine di un numero elevato di crisi nello stesso paziente (assenza di tachifilassi) e nel trattamento sintomatico degli attacchi correlati al ciclo mestruale (213-238).
- Nonostante la disponibilità di studi di confronto tra le formulazioni orali dei vari triptani non è possibile al momento identificare un parametro globale di efficacia che permetta di stabilire con certezza la superiorità di un triptano rispetto all'altro nella pratica clinica (239-270).
- 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 a ogni singolo attacco e a ogni singolo paziente (240, 242, 244, 251, 271-281).
- La percentuale di recidiva della cefalea varia dal 25% al 40% (valori lievemente superiori sono stati rilevati per il sumatriptan s.c.) (282-292). In caso di recidiva una seconda dose di triptano è efficace nella maggioranza dei casi (293).
- Quando un triptano viene assunto precocemente sembra possedere una maggiore efficacia (294-309). Non è stato ancora definitivamente chiarito se tale maggiore efficacia sia dovuta all'assenza di sensibilizzazione centrale, di cui un marker clinico è l'allodinia cutanea. È noto tuttavia che, indipendentemente dal momento precoce o tardivo dell'assunzione del triptano, pazienti emicranici allodinici presentano una minore o insoddisfacente risposta ai triptani (310-322).
- Il sumatriptan, farmaco capostipite della classe, offre la maggiore versatilità per l'ampia gamma delle formulazioni disponibili (s.c., compresse, spray nasale, supposte). Le percentuali di risposta più elevate sono state ottenute con la formulazione sottocutanea (193, 228, 323, 324).
- Sono disponibili formulazioni a rapida dissoluzione orale per rizatriptan e zolmitriptan. Esse hanno un'efficacia analoga a quella delle formulazioni in compresse dello stesso dosaggio e i dati di farmacocinetica non suggeriscono il raggiungimento di livelli ematici più elevati in tempi più brevi. Tali formulazioni possono tuttavia rivelarsi utili per la facilità di assunzione, che non necessita di acqua (216, 325-327).

Osservazioni:

- Circa il 25%-35% dei pazienti non risponde in maniera soddisfacente a un triptano. In presenza di una diagnosi certa di emicrania, quando si ha una scarsa risposta a un triptano, si può considerare l'utilizzo di un altro farmaco della classe, che può rivelarsi efficace (328-335).
- Nel caso di una risposta insoddisfacente a un triptano o di una recidiva del dolore, può essere usato un FANS (336).
- Alcune evidenze cliniche suggeriscono che l'assunzione contemporanea di un triptano e di un analgesico (rizatriptan e paracetamolo) o FANS (in particolare sumatriptan e naprossene, ma anche rizatriptan e acido tolfenamico) ha una maggiore efficacia rispetto all'assunzione del solo triptano e permette un ritorno più rapido al normale funzionamento del paziente (337-344).
- La somministrazione del sumatriptan per via s.c. si è dimostrata superiore in termini di efficacia all'ASA. In diversi studi tuttavia le formulazioni orali di triptani non si sono dimostrate superiori in termini di efficacia a FANS o analgesici semplici o di combinazione (sumatriptan 50 mg e 100 mg versus ASA 1000 mg, anche nella formulazione effervescente in combinazione con la metoclopramide; sumatriptan 100 mg versus acido tolfenamico 200 mg; sumatriptan 100 mg versus diclofenac/K 50 e 100 mg; sumatriptan 50 mg versus ibuprofene 400 mg; sumatriptan 50 mg versus indometacina 25 mg + proclorperazina 2 mg + caffeina 75 mg; sumatriptan 50 mg versus paracetamolo 250 mg + aspirina 250 mg + caffeina 65 mg; zolmitriptan versus aspirina 1000 mg + metoclopramide 10 mg; zolmitriptan 2,5 mg versus ketoprofene 75 o 150 mg; rizatriptan 10 mg versus paracetamolo 1000 mg) (345-355).
- 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 sono equipotenti ai triptani, ma presentano maggiori eventi avversi (268, 356-359).
- Le varie formulazioni di triptani si sono dimostrate ugualmente efficaci nel trattamento degli attacchi di emicrania mestruale e tra quelli non correlati al ciclo (209, 222, 223, 226-228, 231-234, 236, 237, 360-363).
- L'uso eccessivo di triptani comporta un potenziale rischio di cronicizzazione dell'emicrania. Si consiglia pertanto di non assumere triptani per ≥ 10 giorni al mese (364-367).

Controindicazioni:

- **Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico, patologia cerebrovascolare**, patologie vascolari periferiche, ipertensione non controllata, emicrania di tipo basilare o emiplegica (368-372).
- Non sono disponibili studi condotti specificamente sugli effetti dei vari triptani nel trattamento di crisi emicraniche durante la gravidanza. 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 3° trimestre è associata a atonia uterina e perdita ematica durante il parto >500 ml. Si sconsiglia pertanto l'uso dei triptani in gravidanza. 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 (373-379).
- 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 (380, 381). L'uso dei triptani è vietato al di sotto dei 18 anni ad eccezione del sumatriptan spray nasale 10 mg, per il quale una normativa ministeriale consente l'utilizzo al di sopra dei 12 anni (382-388).
- Per l'eletriptan, nel caso di insufficienza renale, deve essere utilizzato il dosaggio di 20 mg (389).

Eventi avversi:

- 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 (190, 194, 197, 201, 203, 212, 257, 390-394).

- I più frequenti **eventi avversi di lieve entità**, di scarsa rilevanza clinica e di breve durata (in genere 10 – 15 min.) sono (395-398):
 - reazioni locali in relazione alla via di somministrazione (via sottocutanea, rettale, spray nasale)
 - sensazione di pressione o costrizione cervicale, toracica o alla gola (4-5% dei pazienti trattati con sumatriptan per via sottocutanea e 2-4% dei pazienti trattati con le altre formulazioni). Tale sintomatologia può in qualche caso mimare una crisi anginosa 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

Eventi avversi gravi, rari e senza un 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 registrati sono acatisia, crisi distoniche, euforia.

Raramente sono state segnalate modificazioni dell'ECG (371, 399-416).

Interazioni farmacologiche:

Derivati dell'ergot: si consiglia di attendere almeno 24 ore dall'assunzione di ergotaminici prima di assumere un triptano. Nel caso di assunzione di un triptano è necessario invece attendere almeno 6 ore per l'assunzione di un farmaco ergotaminico (417).

Antidepressivi della classe degli SSRI: è stata osservata la possibile comparsa di una sindrome serotoninergica caratterizzata da incoordinazione motoria, astenia marcata e iperreflessia (418, 419).

Inibitori delle MAO-A: dovrebbero essere sospesi almeno due settimane prima dell'inizio dell'assunzione di un triptano (417, 420).

Propranololo: aumenta la concentrazione plasmatica di rizatriptan. Nel caso di contemporaneo 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 (421).

Farmaci che utilizzano la via metabolica del CYP 450. Per eletriptan, rizatriptan e zolmitriptan è stata suggerita la possibile interazione con farmaci che utilizzano tale via come anticoncezionali orali e antimicotici. È da chiarire la rilevanza clinica di queste osservazioni (422).

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 di farmaci da banco o farmaci senza obbligo di prescrizione (268, 423, 424).

Dati di efficacia:

- I dati più consistenti di efficacia sono attualmente disponibili per acido acetilsalicilico (ASA), salicilato di lisina, naprossene sodico, ibuprofene, diclofenac sodico e potassico, metamizolo e ketorolac mentre più limitati o meno significativi sono i dati relativi a altri FANS (347, 348, 350, 355, 425-503).
- Solo pochi studi hanno indagato l'efficacia degli analgesici e dei FANS sui sintomi associati e sulla disabilità funzionale. I dati più consistenti a favore di un effetto sui sintomi associati riguardano ASA, salicilati, ibuprofene e diclofenac (353, 355, 441, 477).
- L'associazione di vari FANS (aspirina, salicilati, acido tolfenamico ecc.) con metoclopramide o di paracetamolo con domperidone non ne migliora in maniera significativa l'effetto antiemetrico (431-433, 437, 442, 493, 504).
- L'associazione di alcuni FANS (acido tolfenamico, diclofenac potassico, paracetamolo) e caffeina non ne aumenta in maniera significativa l'efficacia (473, 505, 506).
- Studi di comparazione tra i vari FANS non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe (353, 491, 495, 496).
- 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 riportata l'efficacia dell'ASA e di altri FANS sull'aura emicranica.

Osservazioni:

- L'acido acetilsalicilico è consigliato nei pazienti con comorbilità cardio- e cerebrovascolare (507).
- Il paracetamolo è farmaco di prima scelta in gravidanza (508).
- L'assunzione quotidiana o quasi quotidiana di analgesici semplici 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, da almeno 3 mesi (Classificazione ICHD-II) (365, 509).
- Per il ketorolac e.v. vi sono esperienze in Pronto Soccorso che ne riportano l'efficacia nel trattamento dell'attacco emicranico anche se i dati sono meno favorevoli di quelli relativi alla proclorperazina. Il ketorolac e.v. si è dimostrato più efficace del sumatriptan nella formulazione spray nasale (479, 484, 510).
- Il metamizolo (dipirone monoidrato) è stato testato sia per via orale che e.v. e si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco anche se deve essere tenuto in considerazione il rischio di sviluppare agranulocitosi e ipotensione (490, 511).

Controindicazioni:

- Ipersensibilità nota ai FANS
- Pazienti con diatesi emorragica e patologie della coagulazione
- Gastrite, ulcera gastrica o duodenale (512, 513)
- Insufficienza epatica o renale grave (514, 515)
- Scompenso cardiaco (ibuprofene, naprossene, acido tolfenamico, piroxicam, diclofenac e ketorolac) (516-519)
- Gravidanza
- Deficit della glucosio-6-fosfatodeidrogenasi e grave anemia emolitica (paracetamolo) (520)

Nota: I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti anziani (380, 384), non devono essere utilizzati in gravidanza (521).

Eventi avversi:

È da notare che 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:

- Sintomi gastrointestinali quali gastralgia, nausea, vomito, gastrite erosiva, raramente ulcera gastrica e duodenale (522)
- Rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico (rare) (523, 524)
- Sonnolenza o astenia (rare) (398)
- Alterazioni della crasi ematica (rare) (398)

Interazioni farmacologiche:

- **Derivati cumarolici o eparina (a eccezione di quella a basso peso molecolare) e steroidi:** maggiore rischio di sanguinamento legato alla somministrazione contemporanea di analgesici e FANS (525, 526)
- **Digossina, barbiturici e litio:** aumentano la concentrazione plasmatica (527, 528)
- **Antagonisti dell'aldosterone e diuretici risparmiatori di potassio e antiipertensivi:** ne riducono l'efficacia (526, 529)

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

DERIVATI DELL'ERGOT

Indicazioni:

Fino all'avvento dei triptani gli ergotamini e, in particolare, la diidroergotamina per via parenterale (ora non più disponibile in Italia), sono stati il trattamento di elezione dell'attacco emicranico (530). Attualmente l'uso degli ergotamini è indicato per il trattamento di attacchi invalidanti che non rispondono a altri farmaci sintomatici e a bassa frequenza (1-2 mese) per il potenziale rischio di abuso (531, 532).

Dati di efficacia:

- L'ergotamina tartrato in associazione o meno con la caffeina e la diidroergotamina si sono rivelate significativamente più efficaci versus placebo o principio attivo, nel ridurre il dolore in corso di attacco emicranico (533-536).
- L'ergotamina tartrato e la diidroergotamina non si sono invece rivelate efficaci sui sintomi associati nausea e vomito; anzi, a causa delle interazioni con i recettori dopaminergici, esse possono indurre o accentuare tali sintomi (537, 538).
- Il loro uso è controverso in corso di aura emicranica, ma mancano studi scientifici a riguardo.
- La loro somministrazione è associata a una bassa incidenza di recidive (<30%) (537, 538).

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 (538, 539, 540).
- Poiché i derivati dell'ergot possono aumentare la nausea e il vomito è indicata l'assunzione con un antiemetico (541).
- Pazienti che fanno un uso eccessivo di ergotamini possono sviluppare cefalee da rebound. L'uso eccessivo di ergotamini induce un aumento della frequenza degli attacchi fino allo sviluppo di una cefalea cronica; pertanto è raccomandabile utilizzare ergotamini solo in caso di attacchi sporadici e comunque per non più di 10 giorni al mese (542, 543).

Controindicazioni (544-546):

- Gravidanza
- Ipertensione soprattutto se non controllata
- Shunt veno-atriali
- Stenosi mitralica in presenza di cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare
- Insufficienza epatica o renale

Eventi avversi:

I principali eventi avversi conseguenti all'uso di ergotamina tartrato sono nausea e vomito. Sono stati registrati anche dolori addominali, diarrea, crampi muscolari e raramente parestesie distali (547).

La somministrazione cronica di ergotamini può indurre ergotismo. In tal caso possono manifestarsi acrocianosi, necrosi ulcerose distali, neuropatie ischemiche, fibrosi pericardica, pleurica o retroperitoneale (548-551). È stato dimostrato un effetto teratogeno dell'ergotamina (552).

Interazioni farmacologiche:

Triptani: la somministrazione di derivati dell'ergot non deve essere effettuata nelle 6 ore successive all'impiego di un triptano (553). Di converso la somministrazione di un triptano non deve essere effettuata nelle 24 ore successive all'impiego di un derivato dell'ergot.

Beta-bloccanti: un aumento del rischio di vasocostrizione periferica si può verificare in pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti.

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 è datata.
- Per l'associazione acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina sono disponibili i risultati di studi recenti che hanno dimostrato un'efficacia significativa di tale associazione sul sintomo dolore. Tale associazione è stata somministrata in pazienti emicranici selezionati con crisi d'intensità moderata e disabilità non grave, non accompagnate da vomito (554-559). Tale associazione si è dimostrata efficace anche nel trattamento di attacchi emicranici associati al ciclo mestruale (560).
- I prodotti disponibili in Italia sono associazioni tra acido acetilsalicilico, paracetamolo, indometacina con o senza caffeina, 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 tale prodotto di combinazione, almeno in Italia, abbia l'indicazione generica per cefalea.
- In Italia è disponibile un prodotto di 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 alla terapia con triptani ma sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire le potenziali differenze fra i due trattamenti (351, 354, 561).

Osservazioni:

- I pazienti che fanno ricorso frequente all'uso di analgesici oppioidi appartengono a una categoria complessa di soggetti in cui sono presenti particolari tratti psicopatologici, in particolare una maggiore predisposizione alla dipendenza, e che si rivolgono spesso a diversi medici per averne la prescrizione. Per questo, oltre che per il fatto che l'uso di analgesici oppioidi in elevate quantità può contribuire a mantenere o peggiorare la cefalea, questi soggetti dovrebbero essere indirizzati a centri specializzati (566-568).
- È da segnalare il rischio di abuso che può portare alla cronicizzazione della cefalea. Limitare l'assunzione a meno di 10 giorni al mese (Classificazione ICHD-II).

Controindicazioni e eventi avversi:

- Gli analgesici di combinazione presentano le stesse controindicazioni e effetti collaterali dei singoli componenti. La presenza di caffeina può indurre agitazione e insonnia. Per le precauzioni d'uso si rimanda ai singoli principi attivi (569).

FARMACI ANTIEMETICI

Indicazioni:

Sono indicati come adiuvanti della terapia antiemivranica dell'attacco, quando siano prevalenti la nausea e il vomito (268, 541, 570).

Dati di efficacia:

- Questa eterogenea classe di farmaci include principi attivi diversi dal punto di vista farmacologico per i quali sono disponibili pochi studi, in particolare per le formulazioni orali. Tali studi riguardano, nella maggior parte dei casi, associazioni con acido acetilsalicilico, salicilati e altri FANS (naprossene, paracetamolo, acido tolfenamico) e diidroergotamina (442, 493, 504, 571, 572). L'associazione viene proposta come adiuvante per ridurre la nausea e il vomito che accompagnano l'attacco e per migliorare l'assorbimento dei farmaci sintomatici (573-575).
- Per il domperidone per via orale, vi sono dati, non recenti, condotti su un numero limitato di pazienti a favore di una possibile efficacia nel prevenire e nel ridurre l'intensità degli attacchi (576-578). Non vi sono evidenze in tal senso a favore di altri antiemetici.
- La metoclopramide e la proclorperazina per via rettale hanno dimostrato anche un blando effetto antiemivranico, oltre al chiaro effetto antiemetico (579, 580).
- Un modesto effetto antiemivranico è stato evidenziato anche per la metoclopramide per via i.m. o e.v. (579, 581).
- Vi sono dati che supportano l'efficacia antiemivranica della proclorperazina e clorpromazina per via i.m. e e.v. soprattutto in studi che ne hanno riguardato l'utilizzo per il trattamento dell'emivrania in Pronto Soccorso. Per la proclorperazina vi sono dati a favore di un effetto antiemivranico anche della formulazione orale (580-583).

Osservazioni:

- Le formulazioni di antiemetici per via orale e rettale sono da considerarsi adiuvanti della terapia sintomatica dell'emivrania (579, 581, 584).
- 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 o quando siano controindicati altri farmaci sintomatici o sia necessaria una sedazione (585-590). Possono essere inoltre considerate in monoterapia per il trattamento del dolore cefalico soprattutto in determinati ambiti clinici (Dipartimenti di Emergenza, 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 reazioni extrapiramidali (anti-MAO, neurolettici come fenotiazine e butirrofenoni) (591, 592).
- Metoclopramide, clorpromazina e proclorperazina sono sconsigliati in pazienti con prolattinoma (593, 594).
- L'uso di metoclopramide, domperidone, clorpromazina o proclorperazina deve essere limitato solo ai casi di estrema necessità in gravidanza e durante l'allattamento (595).

Eventi avversi:

- La comparsa di eventi avversi in seguito a somministrazione di metoclopramide sono rari e sono rappresentati da sintomi a carico del sistema extrapiramidale (in particolare distonia, discinesia tardiva e acatisia). Tale evenienza non si verifica per il domperidone che non attraversa la barriera emato-encefalica (596, 597).

- I principali eventi avversi dopo somministrazione di clorpromazina e proclorperazina sono sonnolenza e sedazione. Raramente sono state riscontrate crisi distoniche acute e acatisia. Un evento avverso, riscontrato raramente con la clorpromazina, è l'ipotensione posturale, in particolare se il farmaco è utilizzato contemporaneamente a terapia antiipertensiva (598).
- La comparsa di eventi avversi dovuti ai fenotiazinici viene facilitata dall'assunzione di alcol o di propranololo che ne innalza i livelli plasmatici (598).

Interazioni farmacologiche:

- La metoclopramide, la proclorperazina e la clorpromazina non devono essere assunte contemporaneamente a farmaci analgesici narcotici, sedativi, ipnotici e tranquillanti per l'effetto sinergico sul sistema nervoso centrale (SNC).
- La proclorperazina e la clorpromazina possono abbassare la soglia anticonvulsivante. Sono pertanto da usare con cautela nei pazienti epilettici. Per altre interazioni si rimanda alle informazioni relative a ogni principio attivo (599).
- Per la metoclopramide e il domperidone è da segnalare l'interazione con farmaci anticolinergici, antiacidi e antisecretori che ne antagonizzano gli effetti sulla motilità gastrica (600).

ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

ANALGESICI OPIOIDI SEMPLICI E DI COMBINAZIONE

Diversi studi controllati hanno dimostrato l'efficacia del paracetamolo in associazione con codeina o con doxilamina e buclizina sul dolore cefalico. Tale associazione si è dimostrata tuttavia non significativamente superiore al paracetamolo da solo. In uno studio più recente il paracetamolo associato alla codeina non si è dimostrato più efficace dell'aspirina nel ridurre il dolore cefalico (601).

Uno studio non ha dimostrato la superiorità dell'associazione dell'aspirina con destropropoxifene e fenazone rispetto all'ergotamina (602).

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 (603-606).

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, la diidroergotamina, la clorpromazina o la metrotrimetazina non hanno portato a risultati conclusivi sulla sua maggiore efficacia sul dolore cefalico (483). Più recentemente il tramadolo per via e.v., da solo o in combinazione con il paracetamolo, si è dimostrato efficace nel trattamento dell'attacco emicranico (474, 607-609).

L'Ad Hoc Committee ha unanimamente 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 delle crisi emicraniche (566, 610).

È da segnalare che pazienti che ricorrono frequentemente all'uso di analgesici oppioidi, consultando diversi medici per averne la prescrizione, sono in genere caratterizzati da una particolare struttura di personalità, che può contribuire a mantenere o peggiorare l'abuso e, in tal senso, dovrebbero essere indirizzati e seguiti presso centri specializzati (611).

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 (180, 566, 612, 613) (Livello di evidenza scientifica C, Forza scientifica dell'evidenza 0, Valutazione clinica 0/+, Eventi avversi frequenti non gravi, Livello di raccomandazione IV).

LIDOCAINA

Vi sono dati molto limitati che supportano l'efficacia della lidocaina e.v. nel trattamento dell'attacco emicranico e la possibile utilità nelle forme croniche e refrattarie a altri trattamenti con e senza abuso di farmaci sintomatici (614).

I risultati degli studi randomizzati in doppio cieco indicano una modesta ma significativa efficacia, sebbene essa sia accompagnata da recidive frequenti e precoci (615-620) (Livello di evidenza B, Forza scientifica dell'evidenza ++, Valutazione clinica +, Eventi avversi frequenti, potenzialmente gravi, Livello di raccomandazione IV).

CORTICOSTEROIDI

Sono stati condotti diversi studi che hanno fornito risultati contrastanti e che non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia dei cortisonici nel trattamento della crisi emicranica soprattutto nelle forme di cefalee resistenti al trattamento e nell'intento di ridurre le recidive (621-628).

Il consenso degli Esperti raccomanda 50-100 mg di prednisone per os (gli studi disponibili riportano dosaggi di 40 mg/die per 2 giorni) nel trattamento delle recidive sebbene non emergano dati concordi dai trial controllati con placebo (Livello di evidenza B, Forza scientifica dell'evidenza +, Valutazione clinica ++, Eventi avversi frequenti non gravi, Livello di raccomandazione III).

Il desametasone è una delle opzioni terapeutiche per il trattamento dello stato di male emicranico (621, 629, 630).

Gli studi disponibili hanno utilizzato i dosaggi da 10 a 20 mg per e.v. e il dosaggio di 20 mg i.m.. Non vi sono dati relativi al dosaggio di 4-8 mg di desametasone i.m. o e.v.

I dati disponibili per l'utilizzo del metilprednisolone sono limitati (631, 632).

ACIDO VALPROICO

L'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 versus placebo coinvolgenti campioni più numerosi di pazienti (572, 633-640) (Livello di evidenza B, Forza scientifica dell'evidenza +, Valutazione clinica ++, Eventi avversi frequenti non gravi, Livello di raccomandazione III).

GEPANTI

Partendo dai dati pre-clinici e clinici che suggeriscono un ruolo per il peptide correlato al gene della calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*-CGRP) nel determinismo degli attacchi emicranici, nel corso degli ultimi anni sono stati sviluppati antagonisti selettivi di tale sostanza. Uno di questi, il BIBN 4096, noto anche come olcegepant, ha mostrato una efficacia antiemicrania in uno studio *proof-of-concept* (641) che ne valutava l'effetto in acuto, con la limitazione che il farmaco andava somministrato per via endovenosa.

L'utilità di sviluppare molecole biodisponibili in seguito all'assunzione per os ha portato all'identificazione di altri antagonisti del CGRP: il telcagepant, MK-0974, efficace dopo somministrazione orale a dosaggi variabili da 50 a 300 mg (642-644), e l'MK-3207, che in un studio condotto su oltre 500 soggetti ha evidenziato un'efficacia superiore al placebo, associata a una buona tollerabilità (645).

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 e è attualmente in corso di valutazione in studi clinici controllati di fase III (646).

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 (647) (Livello di evidenza A, Forza scientifica dell'evidenza +++, Valutazione clinica ?). Al momento nessuno di questi farmaci è disponibile e non è ancora prevedibile l'immissione in commercio per l'utilizzo in ambito clinico.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA

Principi generali:

Prima di intraprendere un trattamento di profilassi è buona norma cercare di identificare tutti i fattori scatenanti e aggravanti (vedi Tabella 6) 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 (648).
Gli obiettivi principali di una terapia di profilassi sono quelli di ridurre la frequenza degli attacchi e la disabilità del paziente emicranico, migliorando la sua qualità di vita e riportandolo a una efficienza fisica accettabile. Un trattamento si considera efficace quando riduce di almeno il 50% la frequenza degli attacchi (649).
I benefici clinici possono comparire a distanza di 1-3 mesi dall'inizio della terapia (650).
In caso di resistenza a un trattamento di profilassi può essere intrapreso un nuovo trattamento farmacologico (648, 650).

Scelta del farmaco di profilassi dell'emicrania:

Nella scelta del farmaco di profilassi si devono tenere in considerazione le condizioni di comorbidità e l'anamnesi farmacologica (vedi Tabella 7) (3, 651).
Deve essere effettuata sulla base dell'utilizzazione della quantità minima di farmaco efficace con la minima incidenza di reazioni avverse (652).
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 a ottenere gli effetti terapeutici in assenza o con il minimo di effetti collaterali, mantenendo il trattamento per 3-6 mesi. Non vi sono raccomandazioni concordemente stabilite sulla durata del trattamento di profilassi.
Particolare attenzione deve essere rivolta all'interazione tra farmaci, così come non va dimenticato che alcuni trattamenti di profilassi possono avere effetti negativi su gestanti, periodo gravidico e sul feto. Le donne in età fertile che intendono effettuare terapie di profilassi che comportino tali rischi dovrebbero utilizzare idonei mezzi contraccettivi.

Raccomandazioni per i pazienti:

L'aderenza (compliance) del paziente al trattamento è fondamentale per la buona riuscita della terapia. Al fine di aumentare l'aderenza, è necessario coinvolgere attivamente i pazienti nella scelta del trattamento più adeguato, tenendo conto che la compliance è inversamente proporzionale alla durata della terapia e al numero di dosi quotidiane.
I pazienti devono essere chiaramente informati sulle modalità di assunzione dei farmaci e sui possibili eventi avversi. Devono inoltre essere edotti circa i possibili benefici derivanti dalla terapia al fine di evitare aspettative irrealistiche.
Per potere valutare l'efficacia del trattamento di profilassi i pazienti dovrebbero compilare la cartadiario, che consente di registrare la frequenza, la gravità e la durata della cefalea, il grado di compromissione funzionale, i farmaci assunti e gli eventi avversi (181).

CLASSI FARMACOLOGICHE

Sono utilizzati farmaci appartenenti alle seguenti classi farmacologiche: beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antagonisti della serotonina, antidepressivi e antiepilettici. 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 sottendono la patogenesi dell'emicrania (653, 654).

BETA-BLOCCANTI

Indicazioni:

L'azione anti-emicranica dei beta-bloccanti è stata evidenziata incidentalmente in pazienti ipertesi che soffrivano anche di emicrania.

Sono farmaci di prima scelta. In particolare, sono da preferire in caso di ipertensione o tachicardia (655, 656).

Dati di efficacia:

Vi sono evidenze maggiori relativamente **propranololo** (Livello di raccomandazione I) (80-240 mg/die) e **metoprololo** (Livello di raccomandazione I) (50-200 mg/die) (430, 657-667).

I dati di efficacia per **atenololo** (Livello di raccomandazione II) (25-100 mg/die), **nadololo** (Livello di raccomandazione II) (40-240 mg/die), **timololo** (Livello di raccomandazione II) (40-120 mg/die), **bisoprololo** (Livello di raccomandazione II) (5-10 mg/die) e **nebivololo** (Livello di raccomandazione II (5 mg) sono supportati da studi meno probanti (659, 668-673).

Osservazioni:

La sospensione improvvisa dei beta-bloccanti può indurre una cefalea da rimbalzo con un aumento della frequenza delle crisi e la comparsa di sintomi da iperattività adrenergica, come un aumento della pressione arteriosa (655).

Sebbene la terapia di profilassi dell'emicrania sia generalmente sconsigliata in gravidanza, in caso di necessità il propranololo può essere utilizzato con relativa sicurezza (520, 674).

Controindicazioni:

Asma, cardiopatia congestizia, blocco atrio-ventricolare, malattia vascolare periferica, sindrome di Raynaud, depressione, diabete (675-678).

Eventi avversi:

Consistono prevalentemente in: faticabilità (soprattutto nei giovani), riduzione del tono dell'umore, incubi notturni (679, 680).

Eventi avversi che ricorrono meno frequentemente sono: bradicardia, ipotensione ortostatica, impotenza, allucinazioni, incremento ponderale (679, 681-683).

CALCIO-ANTAGONISTI

Indicazioni:

Sono particolarmente indicati in presenza di ansia e di insonnia (684-686).

Dati di efficacia:

Il farmaco calcio-antagonista di prima scelta per il quale esistono dati maggiori in termini di azione preventiva dell'emicrania è la **flunarizina** (5-10 mg/die) (Livello di raccomandazione I) (687-689).

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 (690-692).

Non vi sono dati sufficienti a supportare l'efficacia della **nimodipina** e del **ciclandelato** nell'emicrania (693-695).

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 (696-699).

Eventi avversi:

Flunarizina: sonnolenza, astenia, incremento ponderale, depressione e sintomi extrapiramidali nel trattamento a lungo termine e più frequentemente negli anziani (700-706).

Cinnarizina: sonnolenza e epigastralgia (può essere evitata assumendo il farmaco a stomaco pieno), incremento ponderale, fenomeni extrapiramidali in soggetti anziani e nei trattamenti di lunga durata (704-706).

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Triciclici

Indicazioni:

L'amitriptilina è il farmaco di prima scelta, in particolare in presenza di ansia o di depressione o se concomita una cefalea di tipo tensivo (707-710).

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) (711-716).

La profilassi con amitriptilina si effettua con dosi molto più basse (10-50 mg/die) di quelle necessarie per la terapia antidepressiva (652).

Controindicazioni:

Aritmie cardiache, ipertrofia prostatica, glaucoma, epilessia (708, 717-718).

Eventi avversi:

Più frequenti sono quelli antimuscarinici quali secchezza delle fauci, costipazione e sedazione (719). Spesso è presente aumento di appetito con conseguente incremento ponderale; occasionalmente si verificano ipotensione ortostatica e impotenza (683, 720, 721).

SNRI e SSRI

Farmaci SSRI quali **paroxetina**, **escitalopram**, **fluoxetina**, **fluvoxamina** e **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 (722-730). Non sono disponibili studi controllati sulla **mirtazapina**.

Evidenze limitate e poco promettenti sono state ottenute per la **duloxetina**, di una qualche utilità nei pazienti con ansia concomitante. Dati promettenti, seppure da studi con notevoli limitazioni metodologiche, sono emersi per la **venlafaxina** (Livello di raccomandazione III) (713, 728, 731, 732). Eventi avversi più frequenti sono: nausea, sedazione, irritabilità, riduzione della libido, costipazione, anoressia (733).

FARMACI ANTIEPILETTICI

Indicazioni:

Valproato e topiramato sono farmaci di prima scelta, in particolare nelle forme a alta frequenza di attacchi, nell'emicrania cronica e in caso di comorbidità con epilessia (733-735).

Dati di efficacia:

Valproato di sodio (500-1500 mg/die) (Livello di raccomandazione I) e **topiramato** (50-100 mg/die) (Livello di raccomandazione I), sono indicati, per i risultati ottenuti in diversi studi controllati. Il **valproato di sodio** è risultato efficace sia nell'emicrania senza aura che in quella con aura e nelle forme croniche; la sua efficacia è stata confermata a lungo termine (736-748).

In genere il dosaggio è significativamente più basso di quello utilizzato per l'epilessia (749, 750).

Il **topiramato** è risultato efficace in studi clinici controllati sia nell'emicrania senza aura che in quella con aura, nella forma episodica e nella forma cronica, senza e con uso eccessivo di farmaci sintomatici. Tale farmaco si è dimostrato efficace anche nel trattamento di profilassi dell'emicrania perimenzstruale. La sua efficacia è stata confermata in studi in aperto e nel trattamento a lungo termine (714, 715, 751-773).

Dati promettenti nella profilassi dell'emicrania sono stati ottenuti anche per il **gabapentin** (900- 2400 mg/die) (Livello di raccomandazione II), che è dotato di un ottimo profilo di tollerabilità (774-777).

La **lamotrigina** (50-200 mg/die) (Livello di raccomandazione III) è risultata efficace, in studi in aperto, limitatamente all'emicrania con aura a alta frequenza di crisi. Si è dimostrata inefficace o solo moderatamente efficace nell'emicrania senza aura (778-782).

Sono disponibili solo pochi studi in aperto condotti su popolazioni limitate di pazienti emicranici a supporto di una potenziale efficacia del **levetiracetam** e della **zonisamide** nel trattamento di profilassi dell'emicrania (783-785). Per la **zonisamide** e il **pregabalin** gli studi sono limitati a pazienti con emicrania refrattaria al trattamento con altri antiepilettici per il primo e a pazienti con emicrania cronica per il secondo (786, 787). Non è possibile esprimere un giudizio né un livello di raccomandazione per tali antiepilettici. Per l'**oxcarbazepina** uno studio in doppio cieco versus placebo ne ha evidenziato l'inefficacia nel trattamento di prevenzione dell'emicrania (788).

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 (789-792).

Controindicazioni:

Valproato di sodio: epatopatie, pancreatiti, trombocitopenia (398, 645, 793-796)

Topiramato: calcolosi renale, insufficienza epatica o renale, glaucoma (797-808)

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 (809-815).

Topiramato: parestesie, astenia, disturbi della memoria, anomalie, dimagrimento, alterazioni del gusto, depressione. Effetti rari: acidosi metabolica, calcolosi renale, psicosi, glaucoma a angolo chiuso (799, 800, 816-828).

Gabapentin: astenia, sonnolenza, atassia, diplopia, costipazione (775, 829-831).

Lamotrigina: rash cutaneo, sonnolenza, disturbi gastroenterici, atassia. Per ridurre la probabilità di rash cutaneo (che può preludere a una sindrome di Stevens-Johnson) è necessaria una titolazione lenta del farmaco (832-835).

FARMACI ANTISEROTONINERGICI

Indicazioni:

Sono i farmaci più “datati” utilizzati nella profilassi dell’emicrania e includono il **pizotifene**, che è un antagonista dei recettori H_2 della serotonina con modesti effetti antistaminici e colinergici, e la **metisergide**, derivato semisintetico dell’ergometrina con azione antagonista sui recettori $5HT_2$, non più disponibile in Italia. Il pizotifene è un farmaco di seconda scelta, per gli effetti collaterali che può indurre (836, 837).

Dati di efficacia:

Vi sono diversi studi clinici, anche se datati, che supportano l’efficacia del pizotifene (838-846).

Il **pizotifene** (Livello di raccomandazione II) è un derivato del benzocicloptatofene analogo alla ciproptadina, che ha una lunga emivita (circa 23 ore); 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 (682, 847, 848).

Eventi avversi:

Il **pizotifene** induce sonnolenza e spesso marcato aumento dell’appetito e incremento ponderale, più raramente xerostomia e costipazione (849).

INIBITORI DELL'ANGIOTENSINA

Indicazioni:

Gli antiipertensivi **lisinopril** (un ACE inibitore) e **candesartan** (un inibitore del recettore II dell'angiotensina) sono farmaci di seconda scelta, da considerare soprattutto nei pazienti con concomitante ipertensione arteriosa (850-855).

Dati di efficacia:

Il **lisinopril** (20 mg/die) (Livello di raccomandazione III) e il **candesartan** (16 mg/die) (Livello di raccomandazione III) sono risultati efficaci ciascuno in uno studio clinico controllato in doppio cieco (856, 857).

Controindicazioni:

Lisinopril: angioedema, stenosi bilaterale dell'arteria renale (858, 859).

Candesartan: ipersensibilità alle sulfonamidi, ipokaliemia, ipercalcemia, gotta, insufficienza epatica o renale (850, 860).

Eventi avversi:

Lisinopril: astenia, ipotensione, tosse, iperkaliemia, disturbi gastroenterici, impotenza (858, 862).

Candesartan: astenia, instabilità posturale, tachicardia, iperuricemia (863).

ALTRI FARMACI

La **diidroergotamina** nella formulazione a lento rilascio (10 mg/die) (Livello di raccomandazione II) può essere presa in considerazione tra i farmaci di seconda scelta (864-870).

La **riboflavina** (Vitamina B2) a 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) (871-880). Il farmaco al dosaggio utilizzato nella profilassi dell'emicrania è disponibile in Italia solo come preparato galenico. Un solo studio controllato versus placebo ha dimostrato efficacia del **Coenzima Q10** (100 mg x 3/die) (Livello di raccomandazione III) (881, 882). Sempre in uno studio controllato in doppio cieco versus placebo è stata dimostrata la superiorità dell'**acido tiottico** (acido alfa lipoico), altro farmaco che incrementa il metabolismo energetico cerebrale, rispetto al placebo nel trattamento di profilassi dell'emicrania (883).

Dati conflittuali sono stati ottenuti per la prevenzione dell'emicrania con **Magnesio pidolato** alla dose di 400-600 mg/die (Livello di raccomandazione III) (884). L'utilizzo di formulazioni non chelate si associa a una significativa insorgenza di diarrea alle dosi clinicamente efficaci. Può essere utile nei pazienti con emicrania mestruale e in quelli con sindrome premestruale sebbene non siano stati stabiliti precisi schemi di somministrazione (885-887).

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 Pethasides 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) (888-892). 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 (893-896).

La **tossina onabotulinica di tipo 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 a 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 al momento confermati da studi effettuati in doppio cieco (Livello di raccomandazione IV - emicrania episodica) (897-909).

PROFILASSI TEMPORIZZATA DELL'EMICRANIA

Indicazioni:

Nelle emicranie senza aura mensuali pure oppure nelle emicranie senza aura correlate alle mestruazioni (nel caso in cui le crisi si verifichino prevalentemente in fase perimenzuale), 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 perimenzuale (222, 910). Precondizioni *sine qua non* per tale trattamento sono: 1. Presenza di cicli mensuali regolari; 2. Esordio degli attacchi mensuali sufficientemente prevedibili. Nella pratica clinica tali condizioni si realizzano in un quarto dei casi circa (222, 360).

Dati di efficacia:

Per la profilassi intermittente 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 (Livello di raccomandazione I), zolmitriptan alla dose di 2,5 mg due oppure tre volte al dì (Livello di raccomandazione II) e sumatriptan alla dose di 100 mg (Livello di raccomandazione II) oltre a naproxene sodico alla dose di 550 mg due volte al dì (Livello di raccomandazione III) (209, 210, 222, 360, 910-918).

Per quanto riguarda il secondo approccio, i risultati migliori sono stati ottenuti con le modalità di somministrazione dell'estradiolo (gel oppure transdermico), che assicurano i livelli plasmatici più costanti. Estradiolo gel 1,5 mg al dì (Livello di raccomandazione II) e estradiolo transdermico 100 µg (Livello di raccomandazione III) rientrano pertanto tra i farmaci raccomandati per la profilassi breve dell'emicrania mestruale (919-922).

TRATTAMENTO DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA CRONICA

Solo recentemente sono stati condotti studi controllati e randomizzati sul trattamento di profilassi dell'emicrania cronica.

Essi hanno riguardato prevalentemente il topiramato e la tossina onabotulinica di tipo A.

Evidenze meno stringenti sono disponibili per il valproato di sodio, il gabapentin e la zonisamide.

Sono stati infine recentemente pubblicati risultati di uno studio a favore del trattamento di profilassi con pregabalin in un campione limitato di pazienti.

Topiramato

Le evidenze maggiori relativamente al trattamento di profilassi dell'emicrania cronica con o senza abuso di farmaci sintomatici sono disponibili per il topiramato (923). Il farmaco si è dimostrato efficace, anche in studi versus placebo, nel ridurre significativamente la frequenza dei giorni di emicrania (923-929).

In uno dei primi studi in doppio cieco il topiramato induceva una riduzione significativa del numero dei giorni con cefalea in pazienti con emicrania cronica e abuso di farmaci sintomatici trattati con topiramato rispetto a quelli trattati con placebo (923).

In un altro studio randomizzato in doppio cieco il topiramato a basso dosaggio (50 mg/die) determinava una riduzione significativa della frequenza della cefalea e dell'ammontare dei farmaci sintomatici in 28 pazienti con emicrania cronica e abuso di analgesici (925).

Sempre in un ulteriore studio randomizzato in doppio cieco, condotto in un singolo centro, il topiramato (75 mg/die) induceva una riduzione significativa della frequenza mensile della cefalea in pazienti con emicrania cronica se confrontato con un altro farmaco attivo, il valproato di sodio (926).

Due trial multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo, il primo condotto negli USA (153 pazienti trattati con topiramato e 153 pazienti trattati con il placebo), il secondo in Europa (32 pazienti trattati con il topiramato e 22 trattati con il placebo) (927, 928) hanno ulteriormente confermato l'efficacia del topiramato (al dosaggio di 100 mg/die nel primo studio e al dosaggio compreso tra 50 e 200 mg/die, con una dose target di 100 mg/die, nel secondo) nel trattamento di profilassi dell'emicrania cronica. In entrambi gli studi il topiramato ha determinato una riduzione significativa del numero di giorni di cefalea con caratteristiche emicraniche rispetto al placebo.

Un'analisi *post-hoc* che ha coinvolto solo i pazienti con abuso di farmaci sintomatici nel trial condotto negli USA ha evidenziato nel sottogruppo trattato con topiramato un trend verso la riduzione del numero di giorni con emicrania/cefalea con caratteristiche parzialmente emicraniche rispetto ai pazienti trattati con il placebo senza che fosse raggiunto il livello minimo di significatività statistica. Nel trial europeo tale significatività veniva invece raggiunta sia nel gruppo totale sia nel sottogruppo con abuso di farmaci sintomatici.

Tali differenze nelle risposte al topiramato possono essere attribuite almeno in parte alla differenza tra le popolazioni di pazienti inclusi nei due studi e alla differenza nella risposta al placebo come pure alle differenze dei dosaggi utilizzati (929).

Gli eventi avversi riferiti dai pazienti trattati con topiramato sono gli stessi di quelli riportati nei precedenti studi condotti per verificare l'efficacia del topiramato come farmaco di profilassi dell'emicrania episodica.

Essi includono fatica, parestesie, instabilità posturale, anoressia, dispepsia, disturbi dell'attenzione, disturbi della memoria, infezioni delle vie respiratorie superiori.

Valproato di sodio

Studi più datati sono disponibili per il trattamento dell'emicrania cronica con valproato di sodio. Nel primo studio in aperto condotto a riguardo da Mathew et al. (930) sono stati inclusi pazienti (n=30) con cefalea cronica quotidiana che comprendevano sia pazienti con emicrania trasformata [secondo la definizione di Silberstein et al. (931)] che pazienti con cefalea di tipo tensivo cronico. Il valproato di sodio al dosaggio di 1000 e 2000 mg/die induceva in tali pazienti una riduzione significativa di più del 50% nell'Headache Index a 3 mesi.

Nello studio non venivano però analizzati separatamente i risultati relativi ai pazienti con cefalea di tipo tensivo cronica e quelli con emicrania trasformata data la scarsa numerosità campionaria per cui non è possibile evincere dai risultati ottenuti una differenza di efficacia tra le due forme.

In uno studio successivo Rothrock et al. (932) hanno rilevato un significativo miglioramento in pazienti con emicrania a alta frequenza e emicrania trasformata e una risposta minore nei pazienti con cefalea di tipo tensivo.

Anche Moore et al. (933) hanno dimostrato una significativa efficacia del valproato di sodio in pazienti con cefalea refrattaria ricorrente in uno studio retrospettivo che ha incluso più di 200 pazienti. In un altro studio retrospettivo condotto da Freitag et al. che ha coinvolto pazienti con cefalea cronica quotidiana, il valproato di sodio utilizzato a diversi dosaggi per periodi compresi tra 3 e 71 mesi era in grado di indurre una riduzione significativa maggiormente per i giorni di cefalea con caratteristiche emicraniche rispetto a quelli con caratteristiche tensive (934). Venivano rilevati eventi avversi in circa un terzo dei casi, nessuno dei quali grave. Tra questi il più frequente era un incremento ponderale, in particolare nelle donne, senza correlazione con il dosaggio, la durata del trattamento, il peso iniziale, la modificazione della frequenza della cefalea. Un'alterazione degli enzimi epatici veniva rilevata in un solo paziente che ha presentato un'epatite concomitante.

In un ulteriore studio prospettico in aperto che ha riguardato un gruppo esiguo di pazienti (n=20) il trattamento con valproato di sodio per 12 settimane era in grado di indurre un effetto “*carry-over*” a breve termine (2 mesi) dopo la sospensione del trattamento (935).

Uno studio prospettico in doppio cieco versus placebo condotto su pazienti con cefalea cronica quotidiana ha confermato l'efficacia del valproato di sodio (1000 mg/die) somministrato per 3 mesi nel ridurre il punteggio della Visual Analogue Scale (VAS) per il dolore cefalico in generale e per il massimo livello di dolore come pure la frequenza della cefalea in pazienti con emicrania cronica (n=23). Per questi ultimi era evidente una maggior efficacia del farmaco (936).

Gabapentin

Evidenze a favore di un'efficacia del gabapentin sono disponibili solo per pazienti per i quali è stata diagnosticata una cefalea cronica quotidiana. In uno studio randomizzato in doppio cieco versus placebo circa i due terzi del totale presentavano sia una cefalea di tipo emicranico che una di tipo tensivo. Un beneficio del trattamento con gabapentin al dosaggio di 2400 mg/die rispetto al placebo emergeva per il numero di giorni liberi da cefalea/mese, i sintomi associati (nausea, fono- e fotofobia), la severità e la durata degli attacchi come pure la disabilità associata (937).

Pregabalin

In un recente studio in aperto è stata valutata l'efficacia del pregabalin (al dosaggio compreso tra 125 e 450 mg/die) nel trattamento di profilassi per 12 settimane di 30 pazienti con emicrania cronica (938). Il trattamento con pregabalin induceva un significativo decremento della frequenza della cefalea e della sua intensità, dell'ammontare di farmaci sintomatici assunti e dello score dell'Headache Impact Test 6 (HIT-6). Un beneficio minore, evidente per tutti gli *endpoint* valutati, era osservato nei pazienti con cefalea con cadenza quotidiana.

I più frequenti eventi avversi riportati erano instabilità posturale (40%), sonnolenza (29%), pensiero deviante (16%), costipazione e fatica (13,3%).

Tale riscontro a favore del pregabalin come potenziale alternativa nel trattamento farmacologico dell'emicrania cronica necessita di essere confermato in studi clinici randomizzati.

Zonisamide

Dati promettenti sono disponibili per la zonisamide che, per la lunga emivita, è un potenziale candidato per il trattamento di profilassi in pazienti emicranici con bassa compliance a farmaci che prevedono la somministrazione di dosi multiple giornaliere.

Il farmaco è stato utilizzato per almeno 60 giorni a un dosaggio compreso tra 300 e 600 mg/die da Ashkenazi et al. in pazienti con cefalea definita refrattaria (939), che includevano sia pazienti con cefalea di tipo tensivo cronica (n=10) che pazienti con cefalea trasformata (n=23) diagnosticata secondo i criteri di Silberstein et al. (940). Il farmaco determinava una riduzione significativa del numero di giorni di cefalea senza evidenze di un effetto significativo su altri parametri di *outcome*.

Gli eventi avversi riferiti dal 42,4% dei pazienti erano tutti di grado lieve o moderato (il più comune dei quali è stato la fatica).

Ulteriori studi in aperto hanno suggerito l'efficacia della zonisamide nell'emicrania refrattaria.

Drake et al. hanno dimostrato che la zonisamide somministrata per 3 mesi, a dosi tra 100 e 400 mg/die, determinava un significativo miglioramento di frequenza, gravità e durata della cefalea a partire dal 1° mese di trattamento, con buona tollerabilità (941).

In un altro studio condotto da Smith et al. la zonisamide somministrata a 16 pazienti con cefalea cronica refrattaria, al dosaggio di 100-200 mg/die, induceva una significativa riduzione della frequenza e della durata della cefalea e un decremento significativo della disabilità correlata (942).

In un altro studio il farmaco somministrato al dosaggio di 100-600 mg/die a 22 pazienti con cefalea refrattaria, con o senza cefalea di tipo tensivo, determinava una riduzione della frequenza della cefalea del 25-65% (943).

Tizanidina

La tizanidina, farmaco agonista α_2 adrenergico, al dosaggio di 14 mg/die, si è dimostrata in grado di ridurre significativamente la frequenza e l'intensità della cefalea in uno studio in aperto che ha coinvolto 39 pazienti con cefalea cronica quotidiana (33 con emicrania cronica, 5 con cefalea cronica con caratteristiche parzialmente emicraniche) (944).

Un ulteriore studio in doppio cieco versus placebo, multicentrico, ha dimostrato che il farmaco, titolato in un periodo di 4 settimane fino alla dose massima tollerata (dose media giornaliera 18 mg) induceva una significativa riduzione dei giorni di cefalea/settimana, dell'intensità (misurata con VAS) e della durata degli attacchi, in 92 pazienti (45 trattati con tizanidina e 47 casi con placebo) affetti da cefalea cronica quotidiana (emicrania cronica, cefalea di tipo tensivo cronica, cefalea cronica con caratteristiche parzialmente emicraniche) (945). Non era evidente una differenza statisticamente significativa nei parametri di *outcome* nei pazienti cronici con emicrania o con caratteristiche parzialmente emicraniche e quelli con cefalea di tipo tensivo.

Gli eventi avversi più frequentemente riferiti da più del 10% dei pazienti erano: sonnolenza, instabilità posturale, secchezza delle fauci e astenia. I *drop-outs* dovuti agli eventi avversi nello studio in doppio cieco non differivano significativamente tra tizanidina e placebo.

Tossina onabotulinica di tipo A

Negli ultimi anni evidenze crescenti hanno suggerito l'efficacia della tossina onabotulinica di tipo A (Botox) nel trattamento di pazienti con emicrania cronica.

In particolare, sono stati condotti due studi in fase III, in doppio cieco, su popolazioni numerose di pazienti con cefalea per almeno 15 giorni/mese e in più del 50% dei quali con caratteristiche di emicrania senza aura o di emicrania probabile.

Nel primo studio (PREEMPT 1) in doppio cieco, a gruppi paralleli controllato versus placebo per 6 mesi seguito da una fase in aperto di 32 settimane, non si osservavano differenze significative tra pazienti trattati con tossina onabotulinica di tipo A e pazienti trattati con placebo, relativamente all'*endpoint* primario, la riduzione del numero di episodi di cefalea alla 24^a settimana (946).

Una differenza significativa tra i due gruppi emergeva invece per gli *endpoint* secondari, in particolare la riduzione dei giorni di cefalea e di emicrania come pure le ore cumulative di cefalea e la frequenza dei giorni con cefalea moderata/severa.

Nel secondo studio i pazienti erano randomizzati a ricevere iniezioni di tossina onabotulinica o placebo ogni 12 settimane per due cicli ai quali faceva seguito una fase in aperto di 32 settimane. In tale studio la tossina onabotulinica si è dimostrata superiore, rispetto al placebo, sia per l'*endpoint* primario che per quelli secondari, analoghi a quelli del primo studio (947). Tale differenza tra i due studi può essere in parte attribuita al numero più elevato di episodi di cefalea, registrati al momento basale nel gruppo placebo nello studio PREEMPT 1, situazione che può aver influenzato l'effetto post-trattamento.

Un'analisi post-hoc che ha cumulato i dati di entrambi gli studi, ha confermato la differenza statisticamente significativa tra trattamento con tossina onabotulinica e placebo (948). Tale differenza è emersa anche per altre variabili volte a esplorare l'impatto della cefalea sulle capacità funzionali (Headache Impact Test-6 Score) e sulla qualità della vita (Migraine-specific Quality of Life MSQ V 2.1) (26). Emergeva inoltre una riduzione significativa del consumo di triptani ma non di tutti i farmaci sintomatici nel gruppo trattato con tossina onabotulinica.

In entrambi gli studi la tossina onabotulinica di tipo A si è dimostrata sicura e ben tollerata, con pochi *drop-outs* e eventi avversi correlati al trattamento.

Un ulteriore studio pilota multicentrico in doppio cieco ha confrontato l'efficacia della tossina onabotulinica di tipo A e del topiramato (fino al dosaggio di 200 mg/die) nel trattamento di profilassi dell'emicrania cronica (949).

Entrambi i trattamenti si sono dimostrati significativamente efficaci sia per l'*endpoint* primario, il Physical Global Assessment misurato alla 12^a settimana, che per gli *endpoint* secondari (misurati sempre alla 12^a settimana) che includevano i giorni di cefalea e di emicrania/mese, i giorni liberi da dolore, l'ammontare e il costo dei farmaci sintomatici, lo score della MIDAS (Migraine Impact and Disability Assessment), dell'Headache Impact Test e la soddisfazione del paziente.

Gli eventi avverti riferiti erano, per entrambi i gruppi di trattamento, lieve fatica, nausea, difficoltà nella concentrazione e di memoria e fluttuazioni nel tono dell'umore.

I dati relativi agli studi controllati sulla tossina onabotulinica nell'emicrania cronica supportano quindi l'efficacia della stessa sia su parametri relativi alla cefalea che sulla disabilità correlata e qualità di vita dei pazienti. Tale effetto è comparabile a quello di farmaci di provata efficacia nell'emicrania cronica quali il topiramato. Dati a supporto di un'efficacia significativa della tossina onabotulinica di tipo A sono stati ottenuti in pazienti con forma cronica di emicrania anche con uso eccessivo di farmaci sintomatici. In tali pazienti fattore predittivo di risposta è risultata essere la presenza di tensione dolorosa della muscolatura pericranica (950).

Emicrania – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
AGONISTI 5-HT_{1B/1D}								
Sumatriptan Fiale sottocute	6 mg	12 mg	A	+++	+++			Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Compresse	50-100 mg	300 mg	A	+++	+++			Maggiore rapidità di azione.
Supposte	25 mg	50 mg	A	+++	++	Occasionali non gravi.	I	Utile alternativa alla via orale.
Spray nasale	20 mg	40 mg	A	+++	++			Buoni risultati per il trattamento dell'emicrania nel paziente adolescente.
	10 mg	30 mg	A	+++	++			
Zolmitriptan Compresse	2,5 mg	10 mg	A	+++	+++			Nei pazienti con insufficienza epatica grave si raccomanda la dose di 5 mg nelle 24 ore.
Compresse orodispersibili	2,5 mg	10 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	Buon profilo di efficacia/tollerabilità
Spray nasale	2,5 mg	10 mg	A	+++	+++			Buon profilo di efficacia/tollerabilità
	5 mg	10 mg	A	+++	+++			La formulazione spray nasale può essere utile nei pazienti con nausea e vomito.
Rizatriptan Compresse	5-10 mg	20 mg	A	+++	+++			Rapidità di azione.
Compresse orodispersibili	5-10 mg	20 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	La dose ottimale è 10 mg (miglior rapporto efficacia/tollerabilità). Nei pazienti in terapia con propranololo che aumenta la concentrazione plasmatica di rizatriptan, il dosaggio raccomandato è 5 mg.
Eletriptan Compresse	20-40 mg	80 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	La dose ottimale è 40 mg (miglior rapporto efficacia/tollerabilità). Il dosaggio di 20 mg è raccomandato in caso di insufficienza renale o epatica.

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
AGONISTI 5-HT_{1B/1D}								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Almotriptan Compresse	12,5 mg	25 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	Buona tollerabilità.
Frovatriptan Compresse	2,5 mg	5 mg	A	+++	++	Occasionali non gravi.	I	Lunga emivita, buona tollerabilità.

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ALCALOIDI DELL'ERGOT ED ERGO-DERIVATI								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Ergotamina per os, via rettale, s.c.	1-2 mg	4 mg da non ripetere nei 4 giorni successivi. Non superare la dose di 10 mg/settimana	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	Indicata per il trattamento di attacchi moderato/gravi in pazienti con un numero limitato di attacchi. Rischio di abuso e cronicizzazione. Nel caso di abuso si può manifestare ergotismo.
Ergotamina + caffeina per os, rettale	2 mg + 200 mg	4 mg + 400 mg	C	+	+	Frequenti non gravi.	III	Vedi ergotamina.

Emicrania – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI E FANS								
Acido acetilsalicilico (ASA) per os	500-1000 mg	2000 mg	A	+++	++	Occasionali non gravi.	I	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Acetilsalicilato di lisina per os	500-1000 mg	3600 mg	A	+++	++	Occasionali non gravi.	I	
Acetilsalicilato di lisina e.v.	1000 mg	3600 mg	A	+++	++	Occasionali non gravi.	I	Hanno un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
Diclofenac-K + per os	100 mg	200 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	II	Da utilizzare in ambiente medico. Rischio di sanguinamento.
Diclofenac-Na + i.m.	75 mg	150 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	II	
Flurbiprofene per os	100-300 mg	300 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	Hanno un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
Ibuprofene per os	400-1200 mg	2400 mg	A	+++	++	Frequenti non gravi.	I	
Ibuprofene per os	200 mg	2400 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	Eventi avversi gastrointestinali.
Indometacina per os	25-50 mg	150 mg	C	++	++	Frequenti non gravi.	III	
Indometacina via rettale	50-100 mg	150 mg	C	++	++	Frequenti non gravi.	III	

Emicrania – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI E FANS								
Ketoprofene i.m.	100 mg	200 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Ha un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
Ketorolac i.m. o e.v.	30-60 mg	60 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	Gli studi a riguardo sono stati effettuati in determinati setting clinici (Pronto Soccorso).
Metamizolo (dipirone) e.v. o per os	1000 mg	3000 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	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	1500 mg	B	+	++	Occasionali non gravi.	I	Hanno un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali.
Naprossene-Na + per os	550-1500 mg	1500 mg	A	++	++	Occasionali non gravi.	I	
Nimesulide per os	100 mg	200 mg	C	+	+	Occasionali non gravi.	IV	Utilizzata in un solo studio nella profilassi intermittente dell'emicrania mestruale.
Paracetamolo per os	650-1000 mg	2000 mg	B	+	++	Rari non gravi.	III	Da somministrare con cautela nei pazienti con insufficienza renale ed epatica.
Piroxicam rapida dissoluzione per os	40 mg	40 mg	B	++	+	Frequenti non gravi.	III	Buona tollerabilità.
Acido mefenamico per os	500 mg	1000 mg	B	+++	Non applicabile	Occasionali non gravi.	II	Vi sono esperienze di efficacia nel trattamento dell'emicrania mestruale.

Emicrania – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI DI COMBINAZIONE								
Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina per os	500 mg + 500 mg + 130 mg	1000 mg + 1000 mg + 260 mg	A	+++	++	Si rimanda a quelli dei singoli principi attivi.	II	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. E' indicata per attacchi lievi e moderati. E' stata evidenziata l'efficacia anche nell'emicrania mestruale. Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione. Da segnalare la possibile comparsa di insonnia.
Butalbital + propifenazone + caffeina per os	50-150 mg 125-175mg + 25-75mg	150 mg + 375 mg + 75 mg	C	0	Non applicabile	Si rimanda a quelli dei singoli principi attivi.	IV	Non ne è stata dimostrata l'efficacia, se ne sconsiglia l'uso per il potenziale rischio di dipendenza, cefalea da rebound e cronicizzazione della cefalea.
Butalbital + propifenazone + caffeina via rettale	50-150 mg 125-175mg + 25-75mg	150 mg + 375 mg + 75 mg						
Indometacina + proclorperazina + caffeina per os	25 mg + 2 mg + 75 mg	100 mg + 8 mg + 300 mg	A	++	++	Si rimanda a quelli dei singoli principi attivi.	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	100 mg + 8 mg + 300 mg	B	++	++	Si rimanda a quelli dei singoli principi attivi.	II	

Emicrania – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI OPPIOIDI per os								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Paracetamolo + codeina	400-650 mg + 6-25 mg	400-650 mg + 6-25 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione della cefalea.
ANALGESICI OPPIOIDI e.v.								
Meperidina	50-100 mg	50-100 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	III	Limitare l'uso alle cefalee refrattarie in Pronto Soccorso.
ANALGESICI OPPIOIDI i.m.								
Tramadolo	100 mg	100 mg	B	+	+	Occasionali non gravi.	III	Rischio di dipendenza e abuso.
ANALGESICI OPPIOIDI DI COMBINAZIONE								
Tramadolo + paracetamolo per os	37,5 mg + 325 mg	75 mg + 650 mg	B	+	+	Occasionali non gravi.	III	Rischio di dipendenza e abuso.

Emicrania – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANTIEMETICI								
Metoclopramide per os	10 mg	30 mg	C	0	0/+	Infrequenti	IV	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Da usare come adiuvante per la nausea e vomito. Particolarmente utile in gravidanza.
Metoclopramide via rettale	10 mg	30 mg	C	0	+	Vedi sopra.	IIIb	Vedi metoclopramide per os.
Metoclopramide l.m.	10 mg	30 mg	C	0	+	Vedi sopra.	IIIb	Vedi metoclopramide per os.
Metoclopramide e.v.	0,1 mg/kg da 1 a 3 dosi	10 mg	B	+	+	Più frequenti rispetto alla formulazione per os.	II	Da utilizzare in Pronto Soccorso o in regime di ospedalizzazione.
Proclorperazina via rettale*	20 mg	20 mg	B	++	++	Rari.	III	Si può usare come adiuvante. Frequente la sedazione.
Clorpromazina l.m.	0,1 mg/kg fino a 3 dosi ogni 30'	1 mg/kg	C	0	+	Occasionali da medi a moderati (più frequenti: sedazione e ipotensione ortostatica).	III	Si può usare come terapia adiuvante.
Clorpromazina e.v.	12,5/37,5 mg	37,5 mg	B	++	++	Vedi sopra.	III	Da utilizzare in regime di ospedalizzazione (Dipartimenti di emergenza)
Domperidone per os	10 mg	30 mg	C	0	+	Rari (non-sedazione per la mancata penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica).	IV	Si può usare come terapia adiuvante.

*Note: La proclorperazina è in vendita in Italia come compresse (dimaleato) da 5 mg e come supposte da 20 mg. E' disponibile sempre in Italia in associazione con indometacina e caffeina, per os: 2 mg proclorperazina, 25 mg indometacina, 75 mg caffeina; supp: 50 mg indometacina, 150 mg caffeina, 8 mg proclorperazina.

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
BETA-BLOCCANTI								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Propranololo	80-240 mg	240 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	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	200 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	
Atenololo	100 mg	100 mg	A	++	++	Occasionali non gravi.	I	E' particolarmente utile in pazienti ipertesi, ansiosi o con attacchi di panico. Può esacerbare la depressione. E' sconsigliabile l'associazione con ergotamina. Consigliate variazioni graduali della dose.
Bisoprololo	5-10 mg	10 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	II	
Nadololo	40-240 mg	240 mg	B	+	++	Occasionali non gravi.	II	
Nebivololo	5 mg	5 mg	B	+	++	Occasionali non gravi.	II	

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
CALCIO-ANTAGONISTI per os								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Flunarizina	5-10 mg	10 mg	A	+++	+++	Frequenti non gravi.	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, la sedazione. Altro evento avverso è la depressione. Possono essere osservati in pazienti anziani sintomi extrapiramidali. La dose per ridurre gli eventi avversi è di 5 mg.
Cinnarizina	75-150 mg/die	150 mg	B	+	++	Frequenti non gravi.	II	Frequente l'incremento ponderale e la sedazione.

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANTIDEPRESSIVI per os								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Triciclici								
Amitriptilina	10-75 mg/die	150 mg	A	++	++	Frequenti non gravi.	I	Le dosi testate negli studi, per la maggior parte datati, sono in genere più elevate di quelle comunemente utilizzate nella pratica clinica. E' consigliabile utilizzare dosi crescenti prima di raggiungere la dose di mantenimento allo scopo di ridurre gli effetti indesiderati e migliorare la tolleranza. In ogni caso dosi più elevate possono essere utilizzate nei pazienti con concomitante depressione. Sono frequenti sonnolenza, incremento ponderale e effetti anticolinergici. E' particolarmente utile nei pazienti depressi e in quelli con emicrania e concomitante cefalea di tipo tensivo.
SSRI								
Fluoxetina	10-40 mg	40 mg	B	+	±	Frequenti non gravi.	III	Eventi avversi frequenti sono: insonnia, fatica, tremore, epigastralgia. Può essere utile nei pazienti depressi con emicrania. Gli SSRI possono interagire con gli agonisti 5HT.
SNRI								
Venlafaxina	75-150 mg/die	150 mg	B	+	±	Occasionali non gravi.	III	Può essere utile nei pazienti emicranici con depressione e disturbi d'ansia.

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANTIEPILETTICI per os								Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Valproato di sodio	500-1500 mg/die	1500 mg	A	+++	+++	Frequenti non gravi.	I	Sono attualmente 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 e con diatesi emorragica. E' consigliato un progressivo incremento della dose. Eventi avversi frequenti sono: nausea, astenia, sonnolenza. Altri avversi avversi includono: incremento ponderale, alopecia, tremori. Potenziale teratogenicità.
Topiramato	50-100 mg/die	200 mg	A	+++	+++	Frequenti non gravi. Raramente gravi.	I	E' 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	2400 mg	A	++	++	Occasionali non gravi.	II	Particolarmente indicato nel paziente anziano.
Lamotrigina	50-200 mg/die	200 mg	B	++	+++	Occasionali non gravi.	III	Nonostante l'assenza di studi clinici controllati, una vasta esperienza clinica e studi in aperto indicano l'uso di questo farmaco nella profilassi dell'emicrania con aura ad alta frequenza di crisi. Inefficace nell'emicrania senza aura. Necessario un periodo di titolazione per ridurre la probabilità di rash cutanei.

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANTISEROTONINERGICI								
Pizotifene per os	0,5-1,5 mg	1,5 mg	A	++	+++	Frequenti non gravi.	II	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Effetti avversi frequenti sono: sonnolenza e incremento ponderale.

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
INIBITORI DELL'ANGIOTENSINA per os								
Lisinopril	5-20 mg/die	20 mg	B	+	+	Rari non gravi.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Utili nei pazienti con ipertensione concomitante.
Candesartan	16 mg/die	16 mg	B	++	+	Rari non gravi.	III	

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ALTRI FARMACI								
Tossina onabotulinica A	Variabile nei vari studi		B Emicrania episodica A Emicrania cronica	0/+ Emicrania episodica ++ Emicrania cronica	0/+ Emicrania episodica ++ Emicrania cronica	Rari non gravi.	IV Emicrania episodica I Emicrania cronica	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. La maggior parte degli studi controllati non ha fornito risultati conclusivi nell'emicrania episodica. E' efficace nell'emicrania cronica. Costo comparabile a quello del topiramato (100 mg) per un periodo di trattamento di 3 mesi ed inferiore a quello del topiramato per un periodo di 4 mesi. L'utilizzo di formulazioni non chelate è accompagnato spesso dall'insorgenza di diarrea alle dosi clinicamente efficaci. Può essere utile nelle pazienti con sindrome pre-mestruale.
Magnesio	400-600 mg	600 mg	B	+	+	Rari non gravi.	III	
Coenzima Q10	150-300 mg	300 mg	B	++	+	Molto rari.	III	Costo elevato.
Riboflavina per os	400 mg/die	400 mg	B	++	+	Rari non gravi.	III	Sono sconosciute interazioni con altri farmaci. Non è disponibile in commercio in Italia ai dosaggi raccomandati, ma si può reperire come preparato galenico.
Acido Tioctico (Acido alfa lipoico)	600 mg	600 mg	B	+	?	-	III	Reperire in Italia sia come preparato galenico che come integratore alimentare.
Petasites hybridus (Estratti di farfaraccio)	100-150 mg/die	150 mg	B	++	++	Rari non gravi.	III	Recentemente sono stati descritti casi di epatopatia. Reperibile in Italia come prodotto fitoterapico, sia in farmacia che in erboristeria.
Tanacetum parthenium (Estratti di partenio)	18,75 mg/die	82 mg	B	+	0/+	Rari non gravi.	III	Modesti eventi avversi. La sua sospensione è associata ad un incremento della frequenza degli attacchi. Reperibile in Italia come prodotto fitoterapico, sia in farmacia che in erboristeria.

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
FARMACI NON DISPONIBILI IN ITALIA								
Metisergide	3-6 mg/die	12 mg	A	+++	++	Frequenti non gravi, rari potenzialmente gravi.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. E' un farmaco efficace ma il suo utilizzo è ristretto a causa della possibilità di eventi avversi rari e gravi come la fibrosi retroperitoneale, polmonare e endocardica. Il trattamento deve essere effettuato a cicli della durata non superiore a 3-6 mesi.
Diidroergotamina (a rilascio prolungato)	10 mg/die	10 mg	B	++	++	Rari non gravi.	II	Da non usare nelle 6 ore successive all'assunzione di un triptano. Indicato in cicli brevi di profilassi.

Emicrania – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
PROFILASSI TEMPORIZZATA DELL'EMICRANIA MESTRUALE								
Frovatriptan	5 mg/die per 6 giorni al mese (da -2 a +4 rispetto al primo giorno dei flussi)	5 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	I	Costo elevato.
Zolmitriptan	5-7,5 mg/die per 7 giorni al mese (da -2 a +5 rispetto al primo giorno dei flussi)	7,5 mg	B	++	+	Occasionali non gravi.	II	Costo elevato.
Naproxene sodico	1100 mg/die per 14 giorni al mese (da -7 a +7 rispetto al primo giorno dei flussi)	1100 mg	B	+	+	Rari non gravi.	III	Rischio di erosioni gastriche.
Sumatriptan	100 mg/die per sei giorni (da -2 a +5 rispetto al primo giorno dei flussi)	100 mg	C	+	++	Rari non gravi.	III	Costo elevato.
Estradiolo gel	1,5 mg/die per 7 giorni al mese (da -2 a +5 rispetto al primo giorno dei flussi)	1,5 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	II	Può provocare irregolarità del ciclo mestruale e emicranie "da rimbalzo" dopo la fine del trattamento.
Estradiolo transdermico	100 µg/die per 8 giorni al mese (da -2 a +6 rispetto al primo giorno dei flussi)	100 µg	C	+	+	Occasionali non gravi.	III	Può provocare irregolarità del ciclo mestruale e emicranie "da rimbalzo" dopo la fine del trattamento.

Emicrania cronica – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Topiramato	50-100 mg	200 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	Efficace nell'emicrania cronica con e senza abuso di farmaci sintomatici.
Valproato di sodio	1000-2000 mg	2000 mg	C	++	++	Occasionali non gravi.	II	Testato in pazienti con cefalea cronica quotidiana. Efficacia emersa solo nei pazienti con cefalea cronica con caratteristiche emicraniche.
Gabapentin	2400 mg	2400 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	II	Testato in pazienti con cefalea cronica quotidiana, efficace sia nei pazienti con cefalea cronica con caratteristiche emicraniche sia in quelli con cefalea cronica con caratteristiche tensivo.
Pregabalin	125-450 mg	450 mg	C	++	++	Occasionali non gravi.	III	Scarsi risultati di efficacia in pazienti con cefalea cronica quotidiana.
Zonisamide	100-600 mg	600 mg	C	++	?	Occasionali non gravi.	III	Può essere utilizzata in singola dose giornaliera; utile nei pazienti con scarsa compliance a somministrazioni multiple giornaliere.
Tossina onabotulinica tipo A (Botox)	155-195U (7 aree di iniezione nei muscoli del collo e del capo; 40U aggiuntive in aree di iniezione nei muscoli trapezio, occipitale e temporale)	195U	A	++	++	Occasionali non gravi.	I	Efficacia comparabile a quella del topiramato.
Tizanidina	14-24 mg	24 mg	C	++	+	Occasionali non gravi.	III	Efficacia paragonabile tra pazienti con emicrania cronica e quelli con cefalea cronica di tipo tensivo.

Riferimenti bibliografici

- Brandes JL. The migraine cycle: patient burden of migraine during and between migraine attacks. *Headache*. 2008; 48(3):430-41.
- Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15(1):70-8.
- Buse DC, Rupnow 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.
- Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 2007; 13(3):118-25.
- Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache*. 2006; 46(2):286-97.
- Barrett CF, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Adv Genet*. 2008; 63:57-83.
- Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB. Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology*. 2003; 60(4):595-601.
- Thomsen LL, Olesen J. Sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24(12):1016-23.
- Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB. Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia*. 2006; 26(11):1275-86.
- Cuvellier JC, Lépine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol*. 2010; 42(1):1-11.
- Catto-Smith AG, Ranuh R. Abdominal migraine and cyclical vomiting. *Semin Pediatr Surg*. 2003; 12(4):254-8.
- Lewis DW. Pediatric migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):481-501.
- Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. Child neurology: migraine with aura in children. *Neurology*. 2010; 75(5):e16-9.
- Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009; 29(Suppl 3):7-14.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):193-210.
- Diamond ML, Wenzel RG, Nissan GR. Optimizing migraine therapy: evidence-based and patient-centered care. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(6):911-9.
- Brandes JL. Migraine and functional impairment. *CNS Drugs*. 2009; 23(12):1039-45.
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005; 6(6):429-40.
- Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):321-34.
- Lay CL, Broner SW. Migraine in women. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):503-11.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4):354-61.
- Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*. 2010; 97:3-22.
- Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52(12):1088-97.
- MacGregor EA. Menstrual migraine. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(3):309-15.
- Martin VT, Lipton RB. Epidemiology and biology of menstrual migraine. *Headache*. 2008; 48(Suppl 3):S124-30.
- Rothrock JF. Menstrual migraine. *Headache*. 2009; 49(9):1399-400.
- Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology*. 2004; 62(5 Suppl 2):S2-8.
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006; 67(2):246-51.
- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010; 30(9):1065-72.
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(11):1066-73.
- International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):1-160.
- Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache*. 2004; 44(10):1019-23.
- Hirsch AR. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache*. 2005; 45(6):763-4; author reply 764.
- Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, Mampreso E, Perin C, Maggioni F. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain*. 2005; 6(4):213-5.
- Zanchin G, Dainese F, Trucco M, Mainardi 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.
- Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E, Hillert L, Lodin K, Waldenlind E. Migraine and olfactory stimuli. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14(3):244-51.
- Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol*. 2010; 9(2):190-204.
- Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J, Yonker M, Lewis D, Pearlman E, Linder SL, Rothner AD, Powers SW. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache*. 2005; 45(10):1288-97.
- Lima MM, Padula NA, Santos LC, Oliveira LD, Agapejev S, Padovani C. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for migraine in children and adolescents. *Cephalalgia*. 2005; 25(11):1042-7.
- Marcus DA, Bernstein CD, Sullivan EA, Rudy TE. A prospective comparison between ICHD-II and probability menstrual migraine diagnostic criteria. *Headache*. 2010; 50(4):539-50.
- MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, Campbell JC. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache*. 2010; 50(4):528-38.
- Pinkerman B, Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia*. 2010; 30(10):1187-94.
- Foroozan R, Cutrer FM. Transient neurologic dysfunction in migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):361-78.

44. Kirchmann M. Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19(3):286-93.
45. Kaniecki RG. Basilar-type migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(3):217-20.
46. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Retinal migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2005; 9(4):268-71.
47. Headache Classification Committee, Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(6):742-6.
48. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper S, Lipton R. The International Classification of Headache Disorders revised criteria for chronic migraine-field testing in a headache specialty clinic. *Cephalalgia*. 2007 Jan 29.
49. Sun-Edelstein C, Bigal ME, Rapoport AM. Chronic migraine and medication overuse headache: clarifying the current International Headache Society classification criteria. *Cephalalgia*. 2009; 29(4):445-52.
50. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria. *Cephalalgia*. 2009; 29(2):214-20.
51. Silberstein SD. Status migrainosus. *Neurobase*. Arbor, La Jolla, 1995 - medlink.com
52. San-Juan OD, Zernefio PF. Migraine with persistent aura in a Mexican patient: case report and review of the literature. *Cephalalgia*. 2007; 27(5):456-60.
53. Bono G, Minonzio G, Mauri M, Clerici AM. Complications of migraine: migrainous infarction. *Clin Exp Hypertens*. 2006; 28(3-4):233-42.
54. Panayiotopoulos CP. "Migrainepsy" and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. *Epilepsia*. 2006; 47(4):806-8; author reply 808.
55. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migrainepsy: a call for a revision of the definition. *Epilepsia*. 2009; 50(11):2487-96.
56. Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. "Migrainepsy": a call for revision of the definition. *Epilepsia*. 2010; 51(5):932-3. Comment on: *Epilepsia*. 2009; 50(11):2487-96.
57. Silberstein S, Loder E, Diamond S, Reed ML, Bigal ME, Lipton RB; AMPP Advisory Group. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):220-34.
58. Joubert J. Diagnosing headache. *Aust Fam Physician*. 2005; 34(8):621-5.
59. M S, Lamont AC, Alias NA, Win MN. Red flags in patients presenting with headache: clinical indications for neuroimaging. *Br J Radiol*. 2003; 76(908):532-5.
60. Mathys J, Lachat M, Herren T. Headache as a manifestation of a life-threatening vascular disorder. *Headache*. 2004; 44(7):706-9.
61. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain*. 2008; 9(5):259-66.
62. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA*. 2006; 296(10):1274-83.
63. De Luca GC, Bartleson JD. When and how to investigate the patient with headache. *Semin Neurol*. 2010; 30(2):131-44.
64. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *BMI Intern Emerg Med*. 2008; 3(Suppl 1):S9-16.
65. Alberti A, Sarchielli P, Mazzotta G, Paciaroni M, Pelliccioli PC, Haman M, Gallai V. Migraine-like headache in a patient with a giant aneurysm of the intracranial internal carotid artery. *Cephalalgia*. 2001; 21(4):511.
66. Narbone MC, Rao R, Grugno R, Pellicano M. A late 'migraine': the only symptom of an intrasellar aneurysm. *Headache*. 1997; 37(8):527-8.
67. Demaerschalk B, Dodick DW. Recognizing sentinel headache as a premonitory symptom in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia*. 2003; 23(10):933-4.
68. Polnecar A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*. 2003; 23(10):935-41.
69. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, Berkefeld J, Gerlach R, Setzer M, Seifert V. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37(11):2733-7.
70. Benndorf G, Naeini RM, Lehmann TN. Triple carotid aneurysms in a patient with migraine attacks. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(7):993.
71. Baumgartner RW, Bogousslavsky J. Clinical manifestations of carotid dissection. *Front Neurol Neurosci*. 2005; 20:70-6.
72. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7):668-78.
73. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Boussier MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(8):1084-7.
74. Damak M, Crassard I, Wolff V, Boussier MG. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke*. 2009; 40(2):476-81.
75. Monteiro JM, Rosas MJ, Correia AP, Vaz AR. Migraine and intracranial vascular malformations. *Headache*. 1993; 33(10):563-5.
76. Haas DC. Arteriovenous malformations and migraine: case reports and an analysis of the relationship. *Headache*. 1991; 31(8):509-13.
77. Schwedt TJ. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):513-23.
78. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2009; 66(6):704-9.
79. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol Int*. 2011; 31(4):463-72.
80. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21(6):417-22.
81. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8(2):87-93.
82. Vieira DS, Masruha MR, Gonçalves AL, Zukerman E, Senne Soares CA, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Peres MF. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2008; 28(6):609-13.

83. Mokri B. Spontaneous low cerebrospinal pressure/volume headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004; 4(2):117-24.
84. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth.* 2003; 91(5):718-29.
85. Lew HL, Lin PH, Fuh JL, Wang SJ, Clark DJ, Walker WC. Characteristics and treatment of headache after traumatic brain injury: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85(7):619-27.
86. Obermann M, Holle D, Katsarava Z. Post-traumatic headache. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(9):1361-70.
87. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: A focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14(4):276-83.
88. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology.* 2006; 66(6):880-6.
89. Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia.* 1998; 39(Suppl 4):S9-23.
90. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord.* 1999; 1(4):205-16.
91. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia.* 2008; 49(2):288-97.
92. Menon B. Symptomatic occipital epilepsy misdiagnosed as migraine. *Headache.* 2007; 47(2):287-9.
93. Hart YM, Andermann F. Migraine aura, seizures, and temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol.* 1999; 81:145-52.
94. Parisi P, Piccioli M, de Sneeuw S, de Kovel C, van Nieuwenhuizen O, Buttinelli C, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Redefining headache diagnostic criteria as epileptic manifestation? *Cephalalgia.* 2008; 28(4):408-9; author reply 409.
95. Kunkel RS. Migraine aura without headache: benign, but a diagnosis of exclusion. *Cleve Clin J Med.* 2005; 72(6):529-34.
96. Dennis M, Warlow C. Migraine aura without headache: transient ischaemic attack or not? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55(6):437-40.
97. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci.* 1980; 7(1):9-17.
98. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments—further experience. *Stroke.* 1986; 17(5):1033-42.
99. Wijman CA, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Beiser AS. Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study. *Stroke.* 1998; 29(8):1539-43.
100. Lipton RB, Cady RK, Stewart WF, Wilks K, Hall C. Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology.* 2002; 58(9 Suppl 6):S27-31.
101. Nappi G, Jensen R, Nappi RE, Sances G, Torelli P, Olesen J. Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia.* 2006; 26(8):905-16.
102. Torelli P, Jensen R. Headache diaries and calendars. *Handb Clin Neurol.* 2010; 97:137-46.
103. Jensen R, Tassorelli C, Rossi P, Allena M, Osipova V, Steiner TJ, Sandrini G, Olesen J, Nappi G; the Basic Diagnostic Headache Diary Study Group. A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. A multicentre European and Latin American study. *Cephalalgia.* 2011 Oct 21.
104. Diamond S, Prager J, Freitag FG. Diet and headache. Is there a link? *PostgradMed.* 1986; 79(4):279-86.
105. Rose FC. Trigger factors and natural history of migraine. *Funct Neurol.* 1986; 1(4):379-84.
106. Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache.* 1987; 27(4):191-6.
107. Lipton RB, Newman LC, Cohen JS, Solomon S. Aspartame as a dietary trigger of headache. *Headache.* 1989; 29(2):90-2.
108. Köhler T, Haimerl C. Daily stress as a trigger of migraine attacks: results of thirteen single-subject studies. *J Consult Clin Psychol.* 1990; 58(6):870-2.
109. Turner LC, Molgaard CA, Gardner CH, Rothrock JF, Stang PE. Migraine trigger factors in non-clinical Mexican-American population in San Diego county: implications for etiology. *Cephalalgia.* 1995; 15(6):523-30.
110. Martin PR. How do trigger factors acquire the capacity to precipitate headaches? *Behav Res Ther.* 2001; 39(5):545-54.
111. Nicolodi M, Sicuteri F. Wine and migraine: compatibility or incompatibility? *Drugs Exp Clin Res.* 1999; 25(2-3):147-53.
112. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric.* 2000; 3(2):119-24.
113. Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D, Jurjevic A, Bucuk M, Brnabic-Razmilic O, Relja G, Zorzon M. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia.* 2003; 23(5):336-43.
114. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Rexrode KM. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt).* 2003; 12(10):1027-36.
115. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol.* 2004; 3(6):354-61.
116. Prince PB, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Bigal ME. The effect of weather on headache. *Headache.* 2004; 44(6):596-602.
117. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia.* 2005; 25(6):444-51.
118. MacGregor EA. Female sex hormones and migraine. *Rev Neurol (Paris).* 2005; 161(6-7):677-8.
119. Schoonman GG, Sándor PS, Agosti RM, Siccoli M, Bärtsch P, Ferrari MD, Baumgartner RW. Normobaric hypoxia and nitroglycerin as trigger factors for migraine. *Cephalalgia.* 2006; 26(7):816-9.
120. Martin PR, Reece J, Forsyth M. Noise as a trigger for headaches: relationship between exposure and sensitivity. *Headache.* 2006; 46(6):962-72.
121. Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer 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):188-95.
122. Sarchielli P. Trigger factors of migraine and tension-type headache. *J Headache Pain.* 2006; 7(4):172-3.
123. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007; 27(5):394-402.

124. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, Zukerman E, Zukerman-Guendler V, Mercante JP, Masruha MR, Vieira DS, Peres MF. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(3A):494-9.
125. Friedman DI, De ver Dye T. Migraine and the environment. *Headache*. 2009; 49(6):941-52.
126. Allais G, Gabellari IC, Airola G, Borgogno P, Schiapparelli P, Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci*. 2009; 30(Suppl 1):S15-7.
127. Theeler BJ, Kenney K, Prokhorenko OA, Fideli US, Campbell W, Erickson JC. Headache triggers in the US military. *Headache*. 2010; 50(5):790-4.
128. Wöber C, Wöber-Bingöl C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol*. 2010; 97:161-72.
129. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. 2010; 50(8):1366-70.
130. Zebenholzer K, Rudel E, Frantal S, Brannath W, Schmidt K, Wöber-Bingöl C, Wöber C. Migraine and weather: A prospective diary-based analysis. *Cephalalgia*. 2011; 31(4):391-400.
131. Marks DR, Rapoport AM. Practical evaluation and diagnosis of headache. *Semin Neurol*. 1997; 17(4):307-12.
132. Moriarty-Sheehan M. Headache evaluation and management. *Lippincotts Prim Care Pract*. 2000; 4(6):580-94.
133. Evans RW. Diagnostic testing for migraine and other primary headaches. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):393-415.
134. Porter A, Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and white matter hyperintensities. *Curr Pain Headache Rep*. 2005; 9(4):289-93.
135. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005; 128(Pt 9):2068-77.
136. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*. 2006; 37(4):1109-12.
137. Moschiano F, D'Amico D, Di Stefano M, Rocca N, Bussone G. The role of the clinician in interpreting conventional neuroimaging findings in migraine patients. *Neurol Sci*. 2007; 28(Suppl 2):S114-7.
138. Valfré W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008; 48(1):109-17.
139. Del Sette M, Dinia L, Bonzano L, Roccatagliata L, Finocchi C, Parodi RC, Sivori G, Gandolfo C. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia*. 2008; 28(4):376-82.
140. Rao R, Rosati A, Liberini P, Gipponi S, Venturelli E, Sapia E, Ambrosi C, Padovani A. Cerebrovascular risk factors and MRI abnormalities in migraine. *Neurol Sci*. 2008; 29(Suppl 1):S144-5.
141. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010; 30(2):129-36.
142. Galluzzi S, Testa C, Boccardi M, Bresciani L, Benussi L, Ghidoni R, Beltramello A, Bonetti M, Bono G, Falini A, Magnani G, Minonzio G, Piovan E, Binetti G, Frisoni GB. The Italian Brain Normative Archive of structural MR scans: norms for medial temporal atrophy and white matter lesions. *Aging Clin Exp Res*. 2009; 21(4-5):266-76.
143. Rossato G, Adami A, Thijs VN, Cerini R, Pozzi-Mucelli R, Mazzucco S, Anzola GP, Del Sette M, Dinia L, Meneghetti G, Zanferrari C; SAM study group. Cerebral distribution of white matter lesions in migraine with aura patients. *Cephalalgia*. 2010; 30(7):855-9.
144. Park HK, Lee SY, Kim SE, Yun CH, Kim SH. Small deep white matter lesions are associated with right-to-left shunts in migraineurs. *J Neurol*. 2011; 258(3):427-33.
145. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, Rossi P, Russell D, Sanchez Del Rio M, Sand T, Schoenen J. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur J Neurol*. 2011; 18(3):373-81.
146. Phillip D, Lyngberg A, Jensen R. Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia*. 2007; 27(1):1-8.
147. McKenzie JA, Cutrer FM. How well do headache patients remember? A comparison of self-report measures of headache frequency and severity in patients with migraine. *Headache*. 2009; 49(5):669-72.
148. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010; 1:16.
149. Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS Spectr*. 2003; 8(6):433-4, 437-44.
150. Diener HC, Küper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol*. 2008; 255(9):1290-301.
151. Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain*. 2008; 9(4):237-48.
152. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20(3):310-9.
153. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia*. 2005; 25(3):165-78.
154. Mancia G, Rosei EA, Ambrosioni E, Avino F, Carolei A, Daccò M, Di Giacomo G, Ferri C, Grazioli I, Melzi G, Nappi G, Pinessi L, Sandrini G, Trimarco B, Zanchin G; on behalf of the MIRACLES study group. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *J Hypertens*. 2011; 29(2):309-18.
155. Baskin SM, Smitherman TA. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurol Sci*. 2009; 30(Suppl 1):S61-5.
156. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(Suppl 2):S13-24.
157. Brodtkorb E, Bakken IJ, Sjaastad O. Comorbidity of migraine and epilepsy in a Norwegian community. *Eur J Neurol*. 2008; 15(12):1421-3.
158. Winawer MR, Hesdorffer DC. Migraine, epilepsy and psychiatric comorbidity: partners in crime. *Neurology*. 2010; 74(15):1166-8.
159. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache*. 2007; 47(6):857-65.
160. Warminghoff JC, Bayer O, Ferrari U, Straube A. Co-morbidities of vertiginous diseases. *BMC Neurol*. 2009; 9:29.

161. Ibekwe TS, Fasunla JA, Ibekwe PU, Obasikene GC, Onakoya PA, Nwaorgu OG. Migraine and Meniere's disease: two different phenomena with frequently observed concomitant occurrences. *J Natl Med Assoc.* 2008; 100(3):334-8.
162. Rains JC, Poceta JS. Sleep and headache. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12(1):1-15.
163. Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache.* 2008; 48(10):1451-9.
164. Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(5):524-8.
165. Silberstein SD. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(5):473-5.
166. Barbanti P, Fabbrini G. Migraine and Tourette syndrome. *Arch Neurol.* 2004; 61(4):606-7; author reply 607.
167. Aamodt AH, Stovner LJ, Langhammer A, Hagen K, Zwart JA. Is headache related to asthma, hay fever, and chronic bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache.* 2007; 47(2):204-12.
168. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Zwart JA. Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The Head-HUNT Study. *Cephalalgia.* 2008; 28(2):144-51.
169. Pinessi L, Savi L, Pellicano R, Rainero I, Valfrè W, Gentile S, Cossotto D, Rizzetto M, Ponzetto A. Chronic *Helicobacter pylori* infection and migraine: a case-control study. *Headache.* 2000; 40(10):836-9.
170. Gasbarrini A, Gabrielli M, Fiore G, Candelli M, Bartolozzi F, De Luca A, Cremonini F, Franceschi F, Di Campli C, Armuzzi A, Ojetti V, Serricchio M, Pola R, Gasbarrini G, Giacobazzi M, Pola P. Association between *Helicobacter pylori* cytotoxic type I CagA-positive strains and migraine with aura. *Cephalalgia.* 2000; 20(6):561-5.
171. Mavromichalis I. The role of *Helicobacter pylori* infection in migraine. *Cephalalgia.* 2003; 23(3):240; author reply 240-1.
172. Yiannopoulou KG, Efthymiou A, Karydakis K, Arhimandritis A, Bovaretos N, Tzivras M. *Helicobacter pylori* infection as an environmental risk factor for migraine without aura. *J Headache Pain.* 2007; 8(6):329-33.
173. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology.* 2009; 72(21):1864-71.
174. Negro A, D'Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Intern Emerg Med.* 2010; 5(Suppl 1):S13-S19.
175. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev.* 2011; 12(5):e362-71.
176. Téllez-Zenteno JF, Pahwa DR, Hernandez-Ronquillo L, Garcia-Ramos G, Velázquez A. Association between body mass index and migraine. *Eur Neurol.* 2010; 64(3):134-9.
177. Diamond M, Cady R. Initiating and optimizing acute therapy for migraine: the role of patient-centered stratified care. *Am J Med.* 2005; 118(Suppl 1):S18-S27.
178. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez 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.
179. 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.
180. Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. *Neurol Clin.* 2009; 27(2):417-27.
181. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.* 2010; 9(3):285-98.
182. Silberstein SD. Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4(9):482-9.
183. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. *Drugs.* 2010; 70(12):1505-18.
184. 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; 363(14):1377; author reply 1378.
185. Taylor FR, Kaniecki RG. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. *Curr Treat Options Neurol.* 2011; 13(1):15-27.
186. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001; 358:1668-75.
187. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/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.
188. Tfelt-Hansen P. A review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine. *Cephalalgia.* 2006; 26(11):1265-74.
189. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Increasing the effect of triptans in migraine. *Lancet.* 2006; 368(9544):1313-4.
190. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache.* 2007; 47(8):1152-68.
191. Tfelt-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.
192. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia.* 1999; 19(9):769-78. Comment in *Cephalalgia.* 2000; 20(2):137.
193. Dahlof C. Clinical efficacy and tolerability of sumatriptan tablet and suppository in the acute treatment of migraine: a review of data from clinical trials. *Cephalalgia.* 2001; 21(Suppl 1):9-12.
194. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD002915.
195. Cady R, Schreiber C. Sumatriptan: update and review. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7(11):1503-14.
196. Goadsby PJ, Yates R. Zolmitriptan intranasal: a review of the pharmacokinetics and clinical efficacy. *Headache.* 2006; 46(1):138-49.
197. 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.

198. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 2001; 21(2):129-36.
199. Pascual J. A review of rizatriptan, a quick and consistent 5-HT_{1B/1D} agonist for the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5(3):669-77.
200. Mannix LK. A review of the 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan: update on recent research and implications for the future. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(6):1001-11.
201. Dodick DW. A review of the clinical efficacy and tolerability of almotriptan in acutemigraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(7):1157-63.
202. Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13(2):73-82.
203. Mathew NT. Efficacy and tolerability of almotriptan in controlled clinical trials. *Eur Neurol*. 2005; 53(Suppl 1):29-33.
204. 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.
205. Pascual J, Vila C, McGown CC. Almotriptan: a review of 10 years' clinical experience. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(10):1505-17.
206. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3):CD003224.
207. McCormack PL, Keating GM. Eletriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. *Drugs*. 2006; 66(8):1129-49.
208. Takiya L, Piccinini LC, Kamath V. Safety and efficacy of eletriptan in the treatment of acute migraine. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(1):115-28.
209. MacGregor EA, Pawsey 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. *Gend Med*. 2010; 7(2):88-108.
210. 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.
211. Markus F, Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(17):3029-33.
212. Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30(6):521-32.
213. Ashford E, Salonen R, Saiers J, Woessner M. Consistency of response to sumatriptan nasal spray across patient subgroups and migraine types. *Cephalalgia*. 1998; 18(5):273-7.
214. Göbel H, Heinze A, Stolze H, Heinze-Kuhn K, Lindner V. Open-labeled long-term study of the efficacy, safety, and tolerability of subcutaneous sumatriptan in acute migraine treatment. *Cephalalgia*. 1999; 19(7):676-83; discussion 626.
215. Bussone G, Manzoni GC, Cortelli 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.
216. 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 wafers in migraine. *MedGenMed*. 2001; 3(3):1.
217. Heywood J, Bomhof MA, Pradalier A, Thaventhiran L, Winter P, Hassani H. Tolerability and efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine attacks for 1 year. Naratriptan Long-Term Study Group. *Cephalalgia*. 2000; 20(5):470-4.
218. Deleu D, Hanssens Y. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology*. 2003; 60(7):1221-2; author reply 1221-2.
219. Vollono C, Capuano A, Mei D, Ferraro D, Pierguidi L, Evangelista M, Di Trapani G. Multiple attack study on the available triptans in Italy versus placebo. *Eur J Neurol*. 2005; 12(7):557-63.
220. 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.
221. Amoozegar F, Pringsheim T. Rizatriptan for the acute treatment of migraine: Consistency, preference, satisfaction, and quality of life. *Patient Prefer Adherence*. 2009; 3:251-8.
222. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology*. 2008; 70(17):1555-63.
223. Mannix LK, Files JA. The use of triptans in the management of menstrual migraine. *CNS Drugs*. 2005; 19(11):951-72.
224. Facchinetti F, Bonelli G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. *Obstet Gynecol*. 1995; 86(6):911-6.
225. Salonen R, Saiers J. Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia*. 1999; 19(1):16-9.
226. Landy S, Savani N, Shackelford S, Loftus J, Jones M. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(10):913-9.
227. 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.
228. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, Gabellari IC, Di Renzo GC, Genazzani AR, Bellafronte 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.
229. Tuchman 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.
230. 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.
231. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache*. 2008; 48(9):1286-93.

232. Nett R, Mannix LK, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Skobieranda F, Ramsey KE. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache*. 2008; 48(8):1194-201.
233. Martin V, Cady R, Mauskop A, Seidman LS, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda 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.
234. Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda 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.
235. Silberstein SD, Massiou H, McCarroll KA, Lines CR. Further evaluation of rizatriptan in menstrual migraine: retrospective analysis of long-term data. *Headache*. 2002; 42(9):917-23.
236. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X, Esbri R, Benedetto C, Bussone G. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci*. 2006; 27(Suppl 2):S193-7.
237. 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.
238. 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 Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(8):1265-73.
239. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjø Ø, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol*. 2001; 8(3):237-45.
240. Pascual J, Bussone 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.
241. Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F. 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.
242. 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.
243. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, Diener HC, McCarroll KA, Vandormael K, Lines CR. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*. 2001; 57(8):1377-83.
244. Loder E, Brandes JL, Silberstein S, Skobieranda F, Bohidar N, Wang L, Boyle D, Kolodny A, Guerra F, Santanello 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.
245. O'Quinn S, Mansbach H, Salonen R. Comparison of rizatriptan and sumatriptan. *Headache*. 1999; 39(1):59-60.
246. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobozzo M, Paz J, Malbecq W, Block GA, Reines SA, Visser WH. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache*. 1998; 38(10):748-55.
247. 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.
248. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens 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.
249. Williams P, Reeder 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.
250. Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M. Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: a crossover study. *Headache*. 2009; 49(5):655-62.
251. Schoenen J, Pascual J, Rasmussen S, Sun W, Sikes 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.
252. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes 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.
253. Al-Shekhlee A, Reed R. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology*. 2000; 55(5):735-6.
254. Sandrini G, Färkkilä 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.
255. Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M, DPhil M, Carter D, Parpia 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.
256. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2003; 23(9):869-76.
257. 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.
258. Tullo V, Allais G, Ferrari MD, Curone M, Mea E, Omboni S, Benedetto C, Zava D, Bussone G. Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. *Neurol Sci*. 2010; 31(Suppl 1):S51-4.
259. 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.
260. Ferrari MD. Current perspectives on effective migraine treatments: are small clinical differences important for patients? *Drugs Today (Bare)*. 2003; 39(Suppl D):37-41.
261. Ferrari MD. Triptan: a comprehensive patient-based approach to compare triptans. *Headache*. 2002; 42(Suppl 1):18-25.

262. 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.
263. Adelman JU, Lewit EJ. Comparative aspects of triptans in treating migraine. *Clin Cornerstone*. 2001; 4(3):53-64.
264. Edmeads J. Defining response in migraine: which endpoints are important? *Eur Neurol*. 2005; 53(Suppl 1):22-8.
265. Mullins CD, Weis KA, Perfetto EM, Subedi PR, Healey PJ. 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.
266. 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.
267. Janknegt R. Triptans in the treatment of migraine: drug selection by means of the SOJA method. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(Suppl 1):S15-30.
268. Mett A, Tfelt-Hansen P. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(3):331-7.
269. Dodick DW, Sandrini 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. Buzzi MG. Pathways to the best fit of triptans for migraine patients. *Cephalalgia*. 2008; 28(Suppl 2):21-7.
274. Belvis R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Individual triptan selection in migraine attack therapy. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2009; 4(1):70-81.
275. Gallagher R. What do patients want from acute migraine treatment? *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 2):8-15.
276. 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.
277. Salonen R, Ashford EA, Gibbs M, Hassani 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 S2CM11 Study Group*. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999; 105:16-24.
278. Adelman JU, Mannix LK, Von Seggern RL. Rizatriptan tablet versus wafer: patient preference. *Headache*. 2000; 40(5):371-2.
279. Dowson A, Bundy M, Salt R, Kilminster S. Patient preference for triptan formulations: a prospective study with zolmitriptan. *Headache*. 2007; 47(8):1144-51.
280. Láinez MJ, Evers S, King E, Allais G, Allen C, Rao NA, Massaad 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.
281. Díez FJ, 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.
282. Dahlöf C. Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan and early treatment. *Lancet*. 1992; 340(8824):909.
283. Blau JN. Sumatriptan and recurrence of migraine. *Lancet*. 1992; 340(8827):1110.
284. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, Zerbini O, Bamfi 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.
285. Rapoport AM, Visser WH, Cutler NR, Alderton CJ, Paulsgrove LA, Davis RL, Ferrari MD. Oral sumatriptan in preventing headache recurrence after treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan. *Neurology*. 1995; 45(8):1505-9.
286. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients. *Cephalalgia*. 1996; 16(4):264-9.
287. 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.
288. Scott RJ, Aitchison WR, Barker PR, McLaren GL. Oral sumatriptan in the acute treatment of migraine and migraine recurrence in general practice. *QJM*. 1996; 89(8):613-22.
289. Teall 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.
290. Millson D, Tepper S. Issues relating to the assessment of migraine recurrence following triptan therapy. *Eur J Neurol*. 1999; 6(4):525-6.
291. Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, Mihout B, Niewold J, Törning J. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. *Naratriptan International Recurrence Study Group*. *Clin Ther*. 2000; 22(8):981-9.
292. Géraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003; 43(4):376-88.
293. 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.
294. Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack? *CNS Drugs*. 2001; 15(8):583-7.
295. Pascual J. Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Headache*. 2002; 42(Suppl 1):10-7.
296. Pascual J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache*. 2002; 42(1):28-31.

297. Mathew NT. Early intervention with almotriptan improves sustained pain-free response in acute migraine. *Headache*. 2003; 43(10):1075-9.
298. Láinez M. Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 2):24-30.
299. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache*. 2004; 44(7):669-73.
300. Moschiano F, D'Amico D, Allais G, Rigamonti A, Melzi P, Schieroni F, Bussone G. Early triptan intervention in migraine: an overview. *Neurol Sci*. 2005; 26(Suppl 2):S108-10.
301. Cady R, Martin V, Mauskop 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.
302. 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 (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache*. 2007; 47(2):189-98.
303. 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 AXERT 12.5 mg Time Versus Intensity Migraine Study (AIMS). *Headache*. 2007; 47(4):519-30.
304. Freitag F, Smith T, Mathew N, Rupnow M, Greenberg S, Mao L, Finlayson G, Wright P, Biondi 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.
305. 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.
306. Dodick DW. Applying the benefits of the AwM study in the clinic. *Cephalalgia*. 2008; 28(Suppl 2):42-9.
307. 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.
308. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falques M, Fortea 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. Erratum in: *Cephalalgia*. 2008; 28(6):679.
309. Valade D. Early treatment of acute migraine: new evidence of benefits. *Cephalalgia*. 2009; 29(Suppl 3):15-21.
310. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000; 47(5):614-24.
311. Landy S, Rice K, Lobo B. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2004; 18(6):337-42.
312. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2004; 55(1):19-26.
313. Diamond S, Freitag FG, Feoktistov A, Nissan G. Sumatriptan 6 mg subcutaneous as an effective migraine treatment in patients with cutaneous allodynia who historically fail to respond to oral triptans. *J Headache Pain*. 2007; 8(1):13-8.
314. Dahlöf C. Cutaneous allodynia and migraine: another view. *Curr Pain Headache Rep*. 2006; 10(3):231-8.
315. Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia*. 2008; 28(10):1031-8.
316. Schraks M, Diener HC. Migraine, allodynia, and implications for treatment. *Eur J Neurol*. 2008; 15(12):1279-85.
317. Burstein R, Jakubowski M. Almotriptan efficacy in migraine with allodynia: a critique of Schoenen et al. *Cephalalgia*. 2009; 29(10):1019-20.
318. Burstein R. Almotriptan efficacy in migraine with developing allodynia is as high as the efficacy in migraine without allodynia—but is it the same in migraine with established allodynia? *Headache*. 2009; 49(3):364-5.
319. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, Biondi DM, Finlayson G, Greenberg SJ, Hulihan JF. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache*. 2009; 49(3):350-63.
320. Kalita J, Yadav RK, Misra UK. A comparison of migraine patients with and without allodynic symptoms. *Clin J Pain*. 2009; 25(8):696-8.
321. Friedman B, Bijur P, Greenwald P, Lipton R, Gallagher EJ. Clinical significance of brush allodynia in emergency patients with migraine. *Headache*. 2009; 49(1):31-5.
322. Schoenen J, Vandenheede M. Almotriptan efficacy in migraine with allodynia: a rebuttal to Burstein and Jakubowski's critique of Schoenen et al. *Cephalalgia*. 2010; 30(9):1147-8.
323. Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia*. 1999; 19(9):769-78.
324. Ferrari MD. Sumatriptan by injection. *Cephalalgia*. 2001; 21(Suppl 1):6-8.
325. 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.
326. Gladstone, JP, Gawel M. Newer formulations of the triptans: advances in migraine management. *Drugs* 2003; 63(21):2285-305.
327. 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.
328. Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S, Muirhead 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.
329. 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.
330. Sheftell FD, Feleppa M, Tepper SJ, Volcy 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.
331. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache*. 2005; 45(7):874-82.
332. 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.
333. 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.
334. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache.* 2005; 45(2):156-62.
335. 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.
336. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache.* 2005; 45(7):850-61.
337. Hill KP, Hope O. Combination of sumatriptan and naproxen for migraine. *JAMA.* 2007; 298(11):1276; author reply 1276-7.
338. Landy S, DeRossett 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.
339. Winner P, Cady RK, Ruoff GE, Frishberg BM, Alexander WJ, 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.
340. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, Alexander WJ, Spruill SE, Barrett PS, Lener SE. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(13):1443-54.
341. Charles A, Brennan KC. Sumatriptan-naproxen combination for acute migraine. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3(11):604-5.
342. Cleves C, Tepper SJ. Sumatriptan/naproxen sodium combination for the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(9):1289-97.
343. Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, Nelsen AC. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 2009; 29(8):826-36.
344. Krymchantowski AV, Bigal ME. Rizatriptan versus rizatriptan plus rofecoxib versus rizatriptan plus tolafenamic acid in the acute treatment of migraine. *BMC Neurol.* 2004; 4:10.
345. Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache.* 2008; 48(6):921-30.
346. 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.
347. Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, Vapaatalo H, Eskerod O. Tolafenamic 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.
348. — 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.
349. Geraud G, Compagnon A, Rossi A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. *Eur Neurol.* 2002; 47: 88-98.
350. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser 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.
351. Di Monda V, Nicolodi M, Aloisio A, Del Bianco P, Fonzi M, Grazioli I, Uslenghi C, Vecchiet L, Sicuteri F. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter, randomized, crossover trial. *Headache.* 2003; 43(8):835-44.
352. Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G, Lange R, May A, Müller-Schwefe G, Voelker M. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol.* 2004; 52(1):50-6.
353. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Göbel H, Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzoni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M; EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia.* 2004; 24(11):947-54.
354. Sandrini G, Cerbo R, Del Bene E, Ferrari A, Genco S, Grazioli I, Martelletti P, Nappi G, Pinessi L, Sarchielli P, Tamburro P, Uslenghi C, Zanchin G. Efficacy of dosing and re-dosing of two oral fixed combinations of indomethacin, prochlorperazine and caffeine compared with oral sumatriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: a double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicentre study. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(8):1256-69.
355. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia.* 1999; 19(6):581-8; discussion 542.
356. — A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol.* 1991; 31(5):314-22.
357. Boureau F, Chazot G, Emile J, Bertin L, d'Allens H. Comparison of subcutaneous sumatriptan with usual acute treatments for migraine. French Sumatriptan Study Group. *Eur Neurol.* 1995; 35(5):264-9.
358. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ; Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol.* 2002; 47(2):99-107.
359. Tfelt-Hansen P. Triptans vs other drugs for acute migraine. Are there differences in efficacy? A comment. *Headache.* 2008; 48(4):601-5. Comment in: *Headache.* 2009; 49(2):312-3. *Headache.* 2008; 48(9):1378-9.

360. MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs*. 2010; 70(14):1799-818.
361. Henry KA, Cohen CI. Perimenstrual headache: treatment options. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(1):82-8.
362. Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol*. 2003; 102(4):835-42.
363. Dowson AJ, Massiou H, Aurora SK. Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. *J Headache Pain*. 2005; 6(2):81-7.
364. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ; International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25(6):460-5.
365. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008; 71(22):1821-8.
366. Créach C, Radat F, Mick G, Guegan-Massardier E, Giraud P, Guy N, Fabre N, Nachit-Ouinekh F, Lanteri-Minet M. One or several types of triptan overuse headaches? *Headache*. 2009; 49(4):519-28.
367. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia*. 2010; 30(3):321-8.
368. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache*. 2001; 41(10):981-4.
369. Tepper SJ, Millson D. Safety profile of the triptans. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2(2):123-32.
370. Papademetriou V. Cardiovascular risk assessment and triptans. *Headache*. 2004; 44(Suppl 1):S31-9.
371. Tietjen EG. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007; 27(8):981-7.
372. Arto V, Nissilä M, Wessman M, Palotie A, Färkkilä M, Kallela M. Treatment of hemiplegic migraine with triptans. *Eur J Neurol*. 2007; 14(9):1053-6.
373. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs*. 2003; 17(1):1-7.
374. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(4):543-9.
375. Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(1):5-9.
376. Nezvalova-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.
377. Cunningham M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache*. 2009; 49(10):1414-22.
378. Kurth T, Hernandez-Diaz S. Commentary: Triptan use during pregnancy: a safe choice? *Headache*. 2010; 50(4):576-8.
379. Duong S, Bozzo P, Nordeng H, Einarson A. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician*. 2010; 56(6):537-9.
380. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging*. 2006; 23(6):461-89.
381. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2010; 27(5):377-98.
382. Hämäläinen M, Jones M, Loftus J, Saiers J. Sumatriptan nasal spray for migraine: a review of studies in patients aged 17 years and younger. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(9):704-9.
383. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 63(12):2215-24.
384. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics*. 2005; 116(2):e295-302.
385. Hämäläinen ML. Migraine in children and adolescents: a guide to drug treatment. *CNS Drugs*. 2006; 20(10):813-20.
386. Pakalnis A. Current therapies in childhood and adolescent migraine. *J Child Neurol*. 2007; 22(11):1288-92.
387. Balottin U, Termine C. Recommendations for the management of migraine in paediatric patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(6):731-44.
388. Callenbach PM, Pels LP, Mulder PG, Linssen WH, Gooskens RH, van der Zwan JL, Brouwer OF; SUM30042 Trial Group. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescents and children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007; 11(6):325-30.
389. Färkkilä M, Kallela M. Eletriptan review. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6(4):625-30.
390. Nappi G, Sandrini G, Sances G. Tolerability of the triptans: clinical implications. *Drug Saf*. 2003; 26(2):93-107.
391. Balbisi EA. Efficacy and safety of almotriptan malate for migraine. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(22):2184-93.
392. Dodick D, Brandes J, Elkind A, Mathew N, Rodichok L. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2005; 19(2):125-36.
393. Rapoport A, Winner P. Nasal delivery of antimigraine drugs: clinical rationale and evidence base. *Headache*. 2006; 46(Suppl 4):S192-201.
394. Göbel H. Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg compared with sumatriptan 100 mg: an evidence-based analysis. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(4):499-506.
395. Pascual J, Munoz P. Correlation between lipophilicity and triptan outcomes. *Headache*. 2005; 45(1):3-6.
396. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, Diener HC, Tfelt-Hansen P, Lipton RB, Parsons B. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):254-62.
397. Nahas SJ, Silberstein SD. Triptans: actions and reactions. *Headache*. 2008; 48(4):611-3.
398. Whyte CA, Tepper SJ. Adverse effects of medications commonly used in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9(9):1379-91.

399. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari MD, Saxena PR. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation*. 1998; 98(1):25-30.
400. Main ML, Ramaswamy K, Andrews TC. Cardiac arrest and myocardial infarction immediately after sumatriptan injection. *Ann Intern Med*. 1998; 128(10):874.
401. López-Alemán M, Ferrer-Tuset C, Bernácer-Alpera B. Akathisia and acute dystonia induced by sumatriptan. *J Neurol*. 1997; 244(2):131-2.
402. Sullivan JT, Preston KL, Testa MP, Busch M, Jasinski DR. Psychoactivity and abuse potential of sumatriptan. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 52(6):635-42.
403. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004; 62(4):563-8.
404. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache*. 2004; 44(Suppl 1):S20-30.
405. Wasson S, Jayam VK. Coronary vasospasm and myocardial infarction induced by + oral sumatriptan. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(4):198-200.
406. Hack JB. Oral sumatriptan-induced myocardial infarction. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42(3):309-11.
407. Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management. *CNS Drugs*. 2005; 19(8):683-92.
408. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004; 44(7):642-51.
409. Erbilin E, Ozhan H, Akdemir R, Yazici M. A case of myocardial infarction with sumatriptan use. *Pediatr Cardiol*. 2005; 26(4):464-6.
410. Uyarel H, Erden I, Cam N. Acute migraine attack, angina-like chest pain with documented ST-segment elevation and slow coronary flow. *Acta Cardiol*. 2005; 60(2):221-3.
411. Archambault ME. Do triptans increase the risk of thromboembolic stroke? *JAAPA*. 2006; 19(7):57-8.
412. Shimizu M, Hata K, Takaoka H, Kanazawa K, Shinke T, Matsumoto H, Watanabe S, Yoshikawa R, Masai H, Miyamoto Y, Akita H, Yokoyama M. Sumatriptan provokes coronary artery spasm in patients with variant angina: possible involvement of serotonin 1B receptor. *Int J Cardiol*. 2007; 114(2):188-94.
413. Weir RA, Oldroyd KG, Walters MR. Myocardial infarction after oral sumatriptan use in a woman with normal coronary arteries. *Am J Med*. 2007; 120(11):e7-8.
414. Chalaupka FD. Acute myocardial infarction with sumatriptan: a case report and review of the literature. *Headache*. 2009; 49(5):762-4.
415. Avital A, Gross-Isseroff R, Stryker R, Hermesh H, Weizman A, Shiloh 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.
416. Acikel 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.e3-6.
417. Sternieri 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.
418. Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother*. 1998; 32(1):33-8.
419. Blier P, Bergeron R. The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15(2):106-9.
420. Van Haarst AD, Van Gerven JM, Cohen AF, De Smet M, Sterrett A, Birk KL, Fisher AL, De Puy ME, Goldberg MR, Musson DG. The effects of moclobemide on the pharmacokinetics of the 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48(2):190-6.
421. Goldberg MR, Sciberras D, De Smet M, Lowry R, Tomasko L, Lee Y, Olah TV, Zhao J, Vyas KP, Halpin R, Kari PH, James I. 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.
422. Moore KH, Leese PT, McNeal 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.
423. Pfaffenrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 1995; 15(Suppl 15):14-20.
424. Limmroth V. Analgesics. *Curr Med Res Opin*. 2001; 17(Suppl 1):S13-6.
425. Ross-Lee L, Eadie MJ, Tyrer JH. Aspirin treatment of migraine attacks: clinical observations. *Cephalalgia*. 1982; 2(2):716.
426. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia*. 1984; 4(2):107-11.
427. Akama H, Tsuji S. Aspirin and migraine: what about women? *JAMA*. 1991; 265(4):461.
428. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia*. 1999; 19(6):545-51.
429. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2000; 20(7):663-7.
430. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann 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.
431. Chabriot H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1994; 14(4):297-300.
432. Hugues FC, Lacoste JP, Danchot J, Joire JE. Repeated doses of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Headache*. 1997; 37(7):452-4.
433. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet*. 1995; 346(8980):923-6.

434. Diener HC, Lampl C, Reimnitz P, Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(4):563-73.
435. Limmroth V, May A, Diener H. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol*. 1999; 41(2):88-93.
436. MacGregor EA, Dowson A, Davies PT. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache*. 2002; 42(4):249-55.
437. Pradalier A, Chabriet H, Danchot J, Baudesson G, Joire JE. Safety and efficacy of combined lysine acetylsalicylate and metoclopramide: repeated intakes in migraine attacks. *Headache*. 1999; 39(2):125-31.
438. Tfelt-Hansen P. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide (Migpriv) in the treatment of migraine attacks. Comparison with placebo and oral sumatriptan. *Funct Neurol*. 2000; 15(Suppl 3):196-201.
439. McMillan DE. Aspirin, 1000 mg, reduced moderate to severe pain in acute migraine headache. *Evid Based Nurs*. 2005; 8(4):107. Comment on *Headache*. 2005; 45(4):283-92.
440. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache*. 2005; 45(4):283-92.
441. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol*. 2007; 254(6):705-12.
442. Kirithi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 4:CD008041.
443. Nestvold K. Naproxen and naproxen sodium in acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1986; 6(Suppl 4):81-4.
444. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1985; 5(1):5-10.
445. Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia*. 1985; 5(2):107-13.
446. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia*. 1985; 5(2):115-9.
447. Sargent JD, Baumel B, Peters K, Diamond S, Saper JR, Eisner LS, Solbach P. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache*. 1988; 28(4):263-6.
448. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1989; 9(1):29-32.
449. Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*. 1992; 32(6):280-2.
450. JH, Bussmann HB, Mulder LJ, Passchier J. Effects of naratriptan versus naproxen on daily functioning in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, double-dummy, crossover study. *Headache*. 2003; 43(8):845-52.
451. Krymchantowski AV, Peixoto P, Higashi R, Silva A Jr, Schütz V. Lysine clonixinate vs naproxen sodium for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. *MedGenMed*. 2005; 7(4):69.
452. Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N, Heins A, Sasso P, Bijur 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.
453. Havanka-Kanninen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache*. 1989; 29(8):507-9.
454. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1992; 12(3):169-71; discussion 128.
455. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia*. 1995; 15(6):531-5.
456. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1998; 18(3):145-50.
457. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T, Cooper SA. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia*. 2000; 20(4):233-43.
458. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache*. 2001; 41(7):665-79.
459. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J*. 2004; 80(950):720-3.
460. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*. 2006; 46(3):444-53.
461. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(11):1782-91.
462. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 10:CD008039.
463. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Paracetamol (acetaminophen) versus acetylsalicylic acid in migraine. *Eur Neurol*. 1980; 19(3):163-5.
464. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(22):3486-92.
465. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jürgens T, Straube A, May A. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain*. 2005; 117(3):396-400.
466. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, Maresca V. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. *J Int Med Res*. 1987; 15(1):44-8.
467. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1991; 11(2):59-63.

468. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache*. 1992; 32(2):98-100.
469. Messinger HB. Trial of oral diclofenac for the acute treatment of common migraine attacks. *Cephalalgia*. 1992; 12(2):125.
470. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1993; 13(2):117-23.
471. Hering R, Couturier EG, Steiner TJ. Intramuscular diclofenac in late treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1996; 16(6):453.
472. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs*. 1999; 57(6):991-1003.
473. Peroutka SJ, Lyon JA, Swarbrick J, Lipton RB, Kolodner K, Goldstein J. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. *Headache*. 2004; 44(2):136-41.
474. Engindeniz Z, Demircan C, Karli N, Armagan E, Bulut M, Aydın T, Zarifoglu M. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain*. 2005; 6(3):143-8.
475. Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöller B, Mulder LJ, Siegel J, Edson 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.
476. Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, Müller M, Vadass P, Kerékgyártó M. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia*. 2007; 27(1):29-34.
477. Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, Pearlman SH, Sorrentino 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.
478. Larkin G. Intravenous ketorolac vs intravenous prochlorperazine for the treatment of migraine headaches. *Acad Emerg Med*. 1999; 6(6):668-70.
479. Seim MB, March JA, Dunn KA. Intravenous ketorolac vs intravenous prochlorperazine for the treatment of migraine headaches. *Acad Emerg Med*. 1998; 5(6):573-6.
480. Klapper JA, Stanton JS. Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches. *Headache*. 1991; 31(8):523-4.
481. Duarte C, Dunaway F, Turner L, Aldag J, Frederick R. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: a randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med*. 1992; 21(9):1116-21.
482. 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.
483. Davis CP, Torre PR, Williams C, Gray C, Barrett K, Krucke G, Peake D, Bass B Jr. Ketorolac versus meperidine-plus-promethazine treatment of migraine headache: evaluations by patients. *Am J Emerg Med*. 1995; 13(2):146-50.
484. Shrestha M, Singh R, Moreden J, Hayes JE. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura. A prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*. 1996; 156(15):1725-8.
485. 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.
486. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache--a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001; 21(2):90-5.
487. 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.
488. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Özbenli T, Özmenoğlu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgine) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol*. 2004; 19(3):197-202.
489. Krymchantowski AV, Carneiro H, Barbosa J, Jevoux C. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(2A):216-20.
490. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyrone for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2):CD004842.
491. Karabetos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1997; 37(1):12-4.
492. Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med*. 1992; 231(5):551-4.
493. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1984; 4(4):253-63.
494. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet*. 1979; 2(8138):326-8.
495. Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, Olesen J. Randomized double-blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. *Acta Neurol Scand*. 1990; 81(5):464-7.
496. Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia*. 1983; 3(2):129-34.
497. Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *Eur J Med Res*. 2000; 5(4):176-82.
498. Giacobazzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs*. 1993; 46(Suppl 1):140-1.
499. Million R, Finlay BR, Whittington JR. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 1984; 9(3):204-12.
500. Anthony M, Lance JW. Indomethacin in migraine. *Med J Aust*. 1968; 1(2):56-7.
501. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. A comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol*. 1980; 20(10):590-5.
502. Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute

- migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia*. 2004; 24(10):888-93.
503. Nappi G, Miceli G, Tassorelli C, Viotti E, Altavilla T. Effectiveness of a piroxicam fast dissolving formulation sublingually administered in the symptomatic treatment of migraine without aura. *Headache*. 1993; 33(6):296-300.
 504. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11:CD008040.
 505. Hakkaramen H, Parantainen J, Gothoni G, Vapaatalo H. Tolfenamic acid and caffeine: a useful combination in migraine. *Cephalalgia*. 1982; 2(4):173-7.
 506. Tokola RA. Tolfenamic acid in combination with caffeine: absorption during acute migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1985; 7(10):545-50.
 507. Diener HC, Lampl C, Reimnitz P, Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(4):563-73.
 508. Cassina M, Di Gianantonio E, Toldo I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(6):937-48.
 509. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010; 9(4):391-401.
 510. Meredith JT, Wait 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.
 511. Andr  s E, Malo  s F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15(1):15-21.
 512. Ng SC, Chan FK. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(6):611-7.
 513. Lai LH, Chan FK. Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(6):544-8.
 514. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol*. 2009; 62(6):505-15.
 515. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6):669-81.
 516. Fosbol EL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(6):893-903.
 517. Mangoni 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.
 518. 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.
 519. Amer M, Bead 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.
 520. Oliver M, Coton T, Badens C, Dehan C, Lena-Russo D, Moalic JL. Homozygous G6PD deficiency and propacetamol induced hemolysis. *Haematologica*. 2001; 86(9):987-8.
 521. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs*. 2005; 19(6):465-81.
 522. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2005; 4(2):157-69.
 523. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy*. 1987; 59(5 Pt 2):113-8.
 524. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs*. 1986; 32(Suppl 4):148-63.
 525. Tonkin AL, Wing LM. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1988; 2(2):455-83.
 526. Mackenzie IS, Coughtrie MW, Macdonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med*. 2010; 268(6):516-29.
 527. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert 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.
 528. — Digoxin: serious drug interactions. *Prescrire Int*. 2010; 19(106):68-70.
 529. St  llberger C, Finsterer J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio- or cerebrovascular disorders. *Z Kardiol*. 2003; 92(9):721-9.
 530. 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.
 531. Eadie MJ. Ergot of rye-the first specific for migraine. *J Clin Neurosci*. 2004; 11(1):4-7.
 532. Bigal ME, Borucho S, Serrano D, Lipton RB. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalalgia*. 2009; 29(8):891-7.
 533. Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache*. 2003; 43(2):144-66.
 534. Young WB. Appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine: current perspectives. *Headache*. 1997; 37(Suppl 1):S42-5.
 535. Mathew NT. Dosing and administration of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *Headache*. 1997; 37(Suppl 1):S26-32.
 536. Saper JR, Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. *Headache*. 2006; 46(Suppl 4):S171-81.
 537. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahl  f C, Pascual J, L    ez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000; 123(Pt 1):9-18.
 538. 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.
 539. L    ez MJ, Galv  n 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.
 540. Christie S, G    el H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash 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.
 541. Azzopardi TD, Brooks NA. Oral metoclopramide as an adjunct to analgesics for the outpatient treatment of acute migraine. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(3):397-402.

542. Gallagher RM. Ergotamine withdrawal causing "rebound headache". *J Am Osteopath Assoc*. 1983; 82(9):677.
543. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell 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.
544. Bigal ME, Tepper SJ. Ergotamine and dihydroergotamine: a review. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; 7(1):55-62.
545. Lipton RB. Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate: safety profiles. *Headache*. 1997; 37(Suppl 1):S33-41.
546. Tfelt-Hansen P. Ergotamine, dihydroergotamine: current uses and problems. *Curr Med Res Opin*. 2001; 17(Suppl 1):S30-4.
547. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia*. 1996; 16(1):5-10.
548. Najib A, Stallworth JM, Groom D. Ergotism associated with the treatment of migraine headaches. *J S C Med Assoc*. 1966; 62(11):424-6.
549. Matthews NT, Havill JH. Ergotism with therapeutic doses of ergotamine tartrate. *N Z Med J*. 1979; 89(638):476-7.
550. Demir S, Akin S, Tercan F, Aribog'an A, Oguzkurt L. Ergotamine-induced lower extremity arterial vasospasm presenting as acute limb ischemia. *Diagn Interv Radiol*. 2010; 16(2):165-7.
551. Lepage-Savary D, Vallières A. Ergotamine as a possible cause of retroperitoneal fibrosis. *Clin Pharm*. 1982; 1(2):179-80.
552. Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. *Teratology*. 1995; 51(5):344-7.
553. Eadie MJ. Clinically significant drug interactions with agents specific for migraine attacks. *CNS Drugs*. 2001; 15(2):105-18.
554. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil 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.
555. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, Battikha 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.
556. Blumenthal 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.
557. 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.
558. 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.
559. Anneken K, Evers S, Husstedt 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-e25.
560. Silberstein SD, Arinellino JJ, Hoffman HD, Battikha JP, Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 1999; 21(3):475-91.
561. Pini LA, Fabbri L, Cavazzuti L. Efficacy and safety of sumatriptan 50 mg in patients not responding to standard care, in the treatment of mild to moderate migraine. The Sumatriptan 50 mg Italian Study Group. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1999; 19(2):57-64.
562. 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(8):1157-68.
563. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D, Fox JM, Goldstein J, Haag G, Ladewig D, O'Brien CP. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68(5):457-67.
564. Silberstein SD, McCrory DC. Butalbital in the treatment of headache: history, pharmacology, and efficacy. *Headache*. 2001; 41(10):953-67.
565. Ferrari A, Savino G, Gallesi D, Pinetti D, Bertolini A, Sances G, Coccia CP, Pasciullo G, Leone S, Loi M, Sternieri 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.
566. Bigal ME, Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain*. 2009; 142(3):179-82.
567. Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fabre N, Giraud P, Nachit-Ouinekh 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.
568. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the Role of Dependence-Related Behavior in Medication-Overuse Headache? *Headache*. 2010; 50(10):1597-611.
569. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Am J Med*. 2005; 118(Suppl 1): S36-S44.
570. Becker WL. Migraine-associated symptoms: clinical significance and management. *Can J Clin Pharmacol*. 1999; 6(Suppl A):15A-9A.
571. Saadah HA. Abortive migraine therapy with oral naproxen sodium plus metoclopramide plus ergotamine tartrate with caffeine. *Headache*. 1992; 32(2):95-7.
572. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache*. 2001; 41(10):976-80.
573. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(4):537-46.
574. De Ponti F. Pharmacology of emesis and gastrointestinal motility: implications for migraine. *Funct Neurol*. 2000; 15(Suppl 3):43-9.
575. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache*. 2003; 43(7):729-33.
576. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia*. 1984; 4(2):85-90.
577. Montastruc JL, David J, Rascol A. Does the piribedil test permit predicting the efficacy of

- domperidone, a dopaminergic antagonist, in the treatment of migraine? *Headache*. 1985; 25(6):332-3.
578. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284(6320):944.
 579. Schwarzberg MN. Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy. *Headache*. 1994; 34(7):439-41.
 580. Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Headache*. 2009; 49(9):1324-32.
 581. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004; 329(7479):1369-73.
 582. 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.
 583. Bell R, Montoya D, Shuaib A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med*. 1990; 19(10):1079-82.
 584. Sharma S, Prasad A, Nehru R, Anand KS, Rishi RK, Chaturvedi S, Bapna JS, Sharma DR. Efficacy and tolerability of prochlorperazine buccal tablets in treatment of acute migraine. *Headache*. 2002; 42(9):896-902.
 585. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med*. 1995; 2(7):597-602.
 586. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med*. 1996; 14(3):262-4.
 587. Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med*. 1997; 14(4):209-11.
 588. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*. 2002; 23(2):141-8.
 589. 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.
 590. 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.
 591. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2007; 30(11):1031-62.
 592. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1989; 149(11):2486-92.
 593. Gabay MP. Galactogogues: medications that induce lactation. *J Hum Lact*. 2002; 18(3):274-9.
 594. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(2 Suppl):46-55.
 595. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6(6):685-94.
 596. Ganzini 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.
 597. Wirshing WC. Movement disorders associated with neuroleptic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(Suppl 21):15-8.
 598. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010; 81(5):617-22.
 599. Kumlien E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure*. 2010; 19(2):69-73.
 600. Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39(4):295-309.
 601. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia*. 1994; 14(2):156-61.
 602. Hakkarainen H, Gustafsson B, 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.
 603. Elenbaas RM, Iacono CU, Koellner KJ, Pribble JP, Gratton M, Racz G, Evens RP. Dose effectiveness and safety of butorphanol in acute migraine headache. *Pharmacotherapy*. 1991; 11(1):56-63.
 604. Goldstein J, Gawel MJ, Winner P, Diamond S, Reich L, Davidson WJ, Sussman NM. Comparison of butorphanol nasal spray and Fiorinal with codeine in the treatment of migraine. *Headache*. 1998; 38(7):516-22.
 605. Melanson SW, Morse JW, Pronchik DJ, Heller MB. Transnasal butorphanol in the emergency department management of migraine headache. *Am J Emerg Med*. 1997; 15(1):57-61.
 606. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, Elkind AH, Goldstein J, Kohlerman NJ 3rd, Saper JR, Solomon S. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1995; 35(2):65-9.
 607. Alemdar M, Pekdemir M, Selekler 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.
 608. 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. Erratum in: *Clin Drug Investig*. 2010; 30(12):866.
 609. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen 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.
 610. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(4):301-7.
 611. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(4):236-42.

612. Wenzel RG, Sarvis CA. Do butalbital-containing products have a role in the management of migraine? *Pharmacotherapy*. 2002; 22(8):1029-35.
613. Lake AE 3rd, Saper JR, Hamel RL. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache*. 2009; 49(4):555-62.
614. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. *CNS Drugs*. 2004; 18(10):671-85.
615. Reutens DC, Fatovich DM, Stewart-Wynne EG, Prentice DA. Is intravenous lidocaine clinically effective in acute migraine? *Cephalalgia*. 1991; 11(6):245-7.
616. Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA*. 1996; 276(4):319-21.
617. Hand PJ, Stark RJ. Intravenous lignocaine infusions for severe chronic daily headache. *Med J Aust*. 2000; 172(4):157-9.
618. Maizels 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):764.
619. Blanda M, Rench 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.
620. 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.
621. Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2008; 26(2):124-30.
622. Singh A, Alter HJ, Zaia 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. Erratum in: *Acad Emerg Med*. 2009; 16(5):435.
623. Fiesseler FW, Shih R, Szucs P, Silverman ME, Eskin B, Clement M, Saxena R, Allegra J, Riggs RL, Majlesi N. Steroids for migraine headaches: a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. *J Emerg Med*. 2011; 40(4):463-8.
624. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache*. 2008; 48(3):333-40.
625. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ*. 2008; 336(7657):1359-61.
626. 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(1):26-33.
627. Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007; 69(1):26-31.
628. 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.
629. Fiesseler FW, Shih R, Szucs P, Silverman ME, Eskin B, Clement M, Saxena R, Allegra J, Riggs RL, Majlesi N. Steroids for migraine headaches: a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. *J Emerg Med*. 2011; 40(4):463-8.
630. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ*. 2008; 336(7657):1359-61.
631. Prakash S, Shah ND. Migrainous vertigo responsive to intravenous methylprednisolone: case reports. *Headache*. 2009; 49(8):1235-9.
632. Robbins MS, Wang D, DeOrchis VS. Methylprednisolone for status migrainous vertigo and cephalic status migrainosus. *Headache*. 2010; 50(2):328. Comment on *Headache*. 2009; 49(8):1235-9.
633. Hering R, Steiner TJ. Sodium valproate for acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1994; 14(4):305-6.
634. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L, Chernyshev O, Gentry P. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report. *Headache*. 2000; 40(9):720-3.
635. Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache*. 2000; 40(9):755-7.
636. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh 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.
637. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache*. 2004; 44(1):65-9.
638. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limbroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache*. 2005; 45(1):42-6.
639. Frazee LA, Foraker KC. Use of intravenous valproic acid for acute migraine. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(3):403-7.
640. Shahien R, Saleh SA, Bowirrat A. Intravenous valproate sodium (Orfiril i.v.) aborts migraine headaches rapidly. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123(4):257-65.
641. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004; 350:1104-10.
642. Connor KM, Shapiro RE, Diener H-C, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009; 73:970-7.
643. Ho TW, Mannix 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(16):1304-12.
644. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled,

- parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008; 372:2115-23.
645. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli 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.
 646. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck 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.
 647. 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, Nisenbaum ES, Mayer JP. Discovery of potent, cyclic calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. *J Pept Sci*. 2011; 17(5):383-6.
 648. Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache*. 2007; 47(Suppl 1):S52-7.
 649. Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(15):2565-73.
 650. Schürks M, Diener HC, Goadsby P. Update on the prophylaxis of migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10(1):20-9.
 651. Dib M. Optimizing prophylactic treatment of migraine: Subtypes and patient matching. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4(5):1061-78.
 652. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin*. 2009; 27(2):429-43.
 653. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2006; 73(1):72-8.
 654. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol*. 2009; 89(2):176-92.
 655. Limmroth 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.
 656. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Hypertension as a risk factor for migraine chronification. *Neurol Sci*. 2010; 31(Suppl 1):S41-3.
 657. Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2):CD003225.
 658. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991; 31(5):333-40.
 659. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*. 2008; 48(1):118-25.
 660. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Streng H, Averkina 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.
 661. Streng A, Linde K, Hoppe A, Pfaffenrath V, Hammes M, Wagenpfeil S, Weidenhammer W, Melchart D. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache*. 2006; 46(10):1492-502.
 662. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. No effect of prophylactic treatment with metoprolol on cerebrovascular CO₂ reactivity in migraineurs. *Cephalalgia*. 1998; 18(6):353-7.
 663. Hesse J, Mögelvang B, Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation. *J Intern Med*. 1994; 235(5):451-6.
 664. 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.
 665. 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.
 666. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev 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.
 667. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, Husstedt IW. Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis--a double-blind cross-over study. *Headache*. 1990; 30(10):639-41.
 668. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache*. 1987; 27(7):372-4.
 669. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1983; 23(4):188-90.
 670. Garcia-Monco JC, Foncea 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(8):920-8.
 671. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Am Osteopath Assoc*. 1984; 84(4):343-7.
 672. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr, Sudilovsky A. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *Painminerva Med*. 1982; 24(2):89-94.
 673. van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17(5):596-9.
 674. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf*. 1998; 19(5):383-8.
 675. Naik SD, Freudenberger RS. Beta-blocker contraindications: are there patients or situations where use is inappropriate? *Curr Heart Fail Rep*. 2007; 4(2):93-8.
 676. Ghali JK. Beta-blockers in selected heart failure populations. *Curr Heart Fail Rep*. 2005; 2(2):100-5.
 677. Navas EV, Taylor DO. Q: Can patients with COPD or asthma take a beta-blocker? *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(8):498-9.
 678. Verbeek DE, van Riesen J, de Boer RA, van Melle JP, de Jonge P. A review on the putative association between Beta-blockers and depression. *Heart Fail Clin*. 2011; 7(1):89-99.
 679. Evans RW, Rizzoli P, Loder E, Bana D. Beta-blockers for migraine. *Headache*. 2008; 48(3):455-60.
 680. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom*. 2004; 73(4):207-15.
 681. Martinez-Mir I, Navarro-Badenes J, Palop V, Morales-Olivas FJ, Rubio E. Weight gain induced by long-term propranolol treatment. *Ann Pharmacother*. 1993; 27(4):512.
 682. Maggioni F, Ruffatti S, Dainese F, Mainardi F, Zanchin G. Weight variations in the prophylactic

- therapy of primary headaches: 6-month follow-up. *J Headache Pain*. 2005; 6(4):322-4.
683. Taylor FR. Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. *Clin Ther*. 2008 Jun;30(6):1069-80.
684. Greenberg DA. Calcium channel antagonists and the treatment of migraine. *Clin Neuropharmacol*. 1986; 9(4):311-28.
685. Ludin HP. The place of calcium antagonists in the prophylactic treatment of migraine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 18(Suppl 8):S17-9.
686. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004; 47(1):34-57.
687. Centonze V, Magrone D, Vino M, Caporaletti 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.
688. Lucetti C, Nuti A, Pavese N, Gambaccini G, Rossi G, Bonuccelli U. Flunarizine in migraine prophylaxis: predictive factors for a positive response. *Cephalalgia*. 1998; 18(6):349-52.
689. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, 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.
690. Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Funct Neurol*. 2003; 18(3):155-9.
691. Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache*. 2006; 46(3):498-502.
692. Togha M, Rahmat Jirde M, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain*. 2008; 9(2):77-82. Erratum in: *J Headache Pain*. 2008; 9(4):257.
693. Leone M, Frediani F, Patruno G, Valentini S, Bussone G. Is nimodipine useful in migraine prophylaxis? Further considerations. *Headache*. 1990; 30(6):363-5.
694. Nappi G, Sandrini G, Savoini G, Cavallini A, de Rysky C, Micieli G. Comparative efficacy of cyclandelate versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Drugs*. 1987; 33(Suppl 2):103-9.
695. Siniatchkin M, Gerber WD, Vein A. Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate in migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol*. 1998; 13(1):47-56.
696. Andersson KE, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs*. 1990; 39(3):355-73.
697. Keller S, Frishman WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev*. 2003; 11(2):73-93.
698. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5(6):759-71.
699. Tranquilli AL, Giannubilo SR. Use and safety of calcium channel blockers in obstetrics. *Curr Med Chem*. 2009; 16(26):3330-40.
700. Krebs R. Adverse reactions with calcium antagonists. *Hypertension*. 1983; 5(4 Pt 2):II125-9.
701. Schmidt R, Oestreich W. Flunarizine in migraine prophylaxis: the clinical experience. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 18(Suppl 8):S21-6.
702. Daniel JR, Mauro VF. Extraparasympathetic symptoms associated with calcium-channel blockers. *Ann Pharmacother*. 1995; 29(1):73-5.
703. Verspeelt J, De Locht P, Amery 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.
704. Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997; 12(1):107-10.
705. Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004; 10(4):243-5.
706. Navarro-Badenes J, Martinez-Mir I, Palop V, Rubio E, Morales-Olivas FJ. Weight gain associated with cinnarizine. *Ann Pharmacother*. 1992; 26(7-8):928-30.
707. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; 7(1):51-4.
708. Koch HJ, Jürgens TP. Antidepressants in long-term migraine prevention. *Drugs*. 2009; 69(1):1-19.
709. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c5222.
710. Evans RW, Rosen N. Expert opinion: migraine, psychiatric comorbidities, and treatment. *Headache*. 2008; 48(6):952-8.
711. Krymchantowski 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.
712. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Malaguamera M, Raffaele 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.
713. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004; 107(1):44-8.
714. 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.
715. 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.
716. Lampl C, Huber G, Adl J, Luthringshausen G, Franz G, Marecek S, Weber J, Baumhackl 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.
717. Burrows GD, Vohra J, Hunt D, Sloman JG, Scoggins BA, Davies B. Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. *Br J Psychiatry*. 1976; 129:335-41.
718. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust*. 1966; 2(11):509-10.

719. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54(8):289-99.
720. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des*. 2004; 10(20):2463-75.
721. 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.
722. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1998; 18(5):283-6.
723. Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache*. 1999; 39(1):28-32.
724. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999; 39(10):716-9.
725. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3):CD002919.
726. Hays P. Paroxetine prevents migraines. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(1):30-1.
727. Black KJ, Sheline YI. Paroxetine as migraine prophylaxis. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(7):330-1.
728. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(5):254-8.
729. 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; 2(4):246-51.
730. Bánk J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1994; 34(8):476-8.
731. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005; 45(2):144-52.
732. Montgomery SA. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr*. 2008; 13(7 Suppl 11):27-33.
733. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia*. 2008; 28(6):585-97.
734. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs*. 2010; 24(1):21-33.
735. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci*. 2010; 31(Suppl 1):S23-8.
736. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992; 12(2):81-4.
737. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994; 44(4):647-51.
738. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997; 54(9):1141-5.
739. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17(2):103-8. Erratum in: *Cephalalgia* 1997; 17(7):798.
740. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner PK, Deaton R, Sommerville K; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002; 58(11):1652-9.
741. Freitag FG. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(9):1573-8.
742. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006; 46(4):642-8.
743. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaino S, Rivera-Castaño L, Garcia-Solorzano A, López-Blanca C, Membrilla-Maldonado M, Muñoz-Solis R. Subcutaneous histamine versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized, controlled, double-blind study. *Eur J Neurol*. 2007; 14(10):1079-84.
744. Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998; 20(4):353-9.
745. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2001; 41(3):271-8.
746. Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology*. 1997; 48(1):261-2.
747. Erdemoglu AK, Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand*. 2000; 102(6):354-8.
748. 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.
749. Taylor K, Goldstein J. High-dose versus low-dose valproic acid as a prophylactic medication. *Headache*. 1996; 36(8):514-5.
750. Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G. Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study. *Headache*. 2001; 41(8):774-8.
751. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001; 41(10):968-75.
752. 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.
753. 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.
754. Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, Di Trapani G. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci*. 2004; 25(5):245-50.
755. Edwards KR, Potter DL, Wu SC, Kamin M, Hulihan J. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from

- pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 2003; 8(6):428-32.
756. Diener HC, Tfelt-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.
757. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(8):961-8.
758. Lampl C, Bonelli S, Ransmayr G. Efficacy of topiramate in migraine aura prophylaxis: preliminary results of 12 patients. *Headache.* 2004; 44(2):174-6.
759. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, Wu SC, Jordan D, Karvois D, Kamin 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.
760. Ashtari F, Shaygannejad 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.
761. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaino S, Gutiérrez I, Rivera-Castaño L, Trujillo-Hernández B, Baltazar LM. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol.* 2008; 59(5):237-42.
762. Reuter U, Del Rio MS, Diener HC, Allais G, Davies B, Gendolla A, Pfeil J, Schwalen 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.
763. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007; 27(7):814-23. Erratum in: *Cephalalgia.* 2007; 27(8):962.
764. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache.* 2007; 47(1):13-21.
765. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, Mathew N, Ascher S, Morein 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.
766. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, Bigal M, Ascher S, Morein J, Wright P, Greenberg S, Hulihan 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.
767. Ruiz L, Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. *J Headache Pain.* 2009; 10(6):419-22.
768. 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.
769. Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, Schwalen S, Pfeil J. Long-term migraine prevention with topiramate: open-label extension of pivotal trials. *Headache.* 2006; 46(7):1151-60.
770. Azimova YE, Tabeeva GR. Prophylactic treatment of migraine with topamax: long-term results. *Neurosci Behav Physiol.* 2007; 37(2):125-7.
771. Pascual J, El Berdei 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.
772. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, Ertas M, Lanteri-Minet M, Reuter U, Del Rio MS, Schoenen J, Schwalen S, van Oene J; TOPMAT-MIG-303 Investigators Group. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(12):1054-62. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2008; 7(1):25.
773. Nelles G, Delbrück A, Schulze L, Kademann B, Bornhoevd 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):1454-65.
774. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter.* 2000; 151(3):145-8.
775. 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.
776. Schoonman GG, Wiendels NJ, Ferrari MD. Gabapentin in migraine prophylaxis: is it effective and well tolerated? *Headache.* 2002; 42(3):235.
777. Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar-Puretić M, Demarin V. The efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis: an observational open label study. *Acta Clin Croat.* 2009; 48(2):145-51.
778. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia.* 1999; 19(1):64-6.
779. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura--a pilot study. *Cephalalgia.* 1999; 19(1):58-63.
780. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, Garcia-Monco C, Láinez MJ. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache.* 2004; 44(10):1024-8.
781. 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.
782. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 1997; 17(2):109-12.
783. Cochran JW. Levetiracetam as migraine prophylaxis. *Clin J Pain.* 2004; 20(3):198-9.
784. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29(6):338-42.
785. Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia.* 2006; 26(10):1199-202.
786. Bermejo PE, Dorado R. Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate. *Clin Neuropharmacol.* 2009; 32(2):103-6.
787. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in

- the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33(1):35-9.
788. Silberstein S, Saper J, Berenson F, Somogyi M, McCague K, D'Souza J. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2008; 70(7):548-55.
 789. Nau, H, Hauck, RS, Ehlers K. (1991) 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):310-21.
 790. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002; 43(4):365-85.
 791. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(3):246-55.
 792. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(2):135-40.
 793. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Adver Semin Liver Dis.* 2002; 22(2):169-83.
 794. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114(1):1-7.
 795. 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.
 796. 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.
 797. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol.* 2002; 22(1):27-39.
 798. Kaplon DM, Penniston KL, Nakada SY. Patients with and without prior urolithiasis have hypocitraturia and incident kidney stones while on topiramate. *Urology.* 2011; 77(2):295-8.
 799. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(5):655-61.
 800. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(4):555-63.
 801. Di Legge S, Bruti G, Di Piero V, Lenzi G. Topiramate versus migraine: which is the cause of glaucomatous visual field defects? *Headache.* 2002; 42(8):837-8.
 802. Mansoor Q, Jain S. Bilateral angle-closure glaucoma following oral topiramate therapy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005; 83(5):627-8.
 803. Cruciani F, Lorenzatti M, Nazzarro V, Abdolrahimzadeh S. Bilateral acute angle closure glaucoma and myopia induced by topiramate. *Clin Ter.* 2009; 160(3):215-6.
 804. Desai CM, Ramchandani SJ, Bhopale SG, 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.
 805. Guier CP. Elevated intraocular pressure and myopic shift linked to topiramate use. *Optom Vis Sci.* 2007; 84(12):1070-3.
 806. Giuliani 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.
 807. Aminlari A, East M, Wei W, Quillen D. Topiramate induced acute angle closure glaucoma. *Open Ophthalmol J.* 2008; 2:46-7.
 808. Natesh S, Rajashekhara SK, Rao AS, Shetty B. Topiramate-induced angle closure with acute myopia, macular striae. *Oman J Ophthalmol.* 2010; 3(1):26-8.
 809. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005; 181:30-5.
 810. Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache.* 2001; 41(Suppl 1):S18-24.
 811. Mehndiratta MM, Satyawani M, Gupta S, Khwaja GA. Clinical and surface EMG characteristics of valproate induced tremors. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2005; 45(3):177-82.
 812. Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry.* 2000; 12(1):35-42.
 813. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011; 12(5):e32-43.
 814. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli MV, Gazzero E, Rollero A, Deagatone C, Manni R, Ferrari E, Polleri A, Tartara A. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20(9):519-26.
 815. Gerstner T, Büsing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, Hebing B, Hanefeld F, Eckel U, Hoffmann R, Bettendorf U, Weidner B, Wiemer-Kruel A, Brockmann 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.
 816. D'Amico D, Grazzi 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.
 817. Adelman J, Freitag FG, Lainez M, Shi Y, Ascher S, Mao L, Greenberg S, Hulihan J. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med.* 2008; 9(2):175-85.
 818. Naegel S, Obermann M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010; 6:17-28.
 819. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(Suppl 14):27-33.
 820. 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.
 821. Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, Lehnert 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.
 822. Ghanizadeh A. Loss of taste and smell during treatment with topiramate. *Eat Weight Disord.* 2009; 14(2-3):e137-8.
 823. Luykx JJ, Carpay JA. Nervous system adverse responses to topiramate in the treatment of

- neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9(4):623-31.
824. Lee ST, Chu K, Park JE, Park HJ, Park JH, Lee SH, Kim M. Paresthesia as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *Eur J Neurol.* 2007; 14(6):654-8.
825. Phabphal K, Udomratn P. Topiramate-induced depression in cases using topiramate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia.* 2010; 30(6):747-9.
826. Miller AD, Prost VM, Bookstaver PB, Gaines KJ. Topiramate-induced myoclonus and psychosis during migraine prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(14):1178-80.
827. van Issum C, Mavranakas N, Schutz JS, Shaarawy T. Topiramate-induced acute bilateral angle closure and myopia: pathophysiology and treatment controversies. *Eur J Ophthalmol.* 2010 Nov 4.
828. Alore PL, Jay WM, Macken MP. Topiramate, pseudotumor cerebri, weight-loss and glaucoma: an ophthalmologic perspective. *Semin Ophthalmol.* 2006; 21(1):15-7.
829. Zaccara G, Gangemi 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.
830. Sirven JI, Fife TD, Wingerchuk DM, Drazkowski JF. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(1):40-7.
831. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(6):483-91.
832. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia.* 1997; 38(8):859-80.
833. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia.* 1994; 35(Suppl 5):S37-40.
834. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia.* 1998; 39(Suppl 7):S22-6.
835. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology.* 2005; 64(7):1134-8.
836. Mylecharane EJ. 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy. *J Neurol.* 1991; 238(Suppl 1):S45-52.
837. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia.* 1998; 18(7):421-35.
838. Lawrence ER, Hossain M, Littlestone W. Sanomigran for migraine prophylaxis, controlled multicenter trial in general practice. *Headache.* 1977; 17(3):109-12.
839. 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.
840. Behan PO, Connelly K. Prophylaxis of migraine: a comparison between naproxen sodium and pizotifen. *Headache.* 1986; 26(5):237-9.
841. Crowder D, Maclay 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.
842. Vilming 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.
843. Cerbo R, Casacchia M, Formisano R, Feliciani M, Cusimano G, Buzzi MG, Agnoli A. Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis. *Cephalalgia.* 1986; 6(1):15-8.
844. Rascol A, Montastruc JL, Rascol O. Flunarizine versus pizotifen: a double-blind study in the prophylaxis of migraine. *Headache.* 1986; 26(2):83-5.
845. Havanka-Kanninen H, Hokkanen E, Myllylä VV. Efficacy of nimodipine in comparison with pizotifen in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia.* 1987; 7(1):7-13.
846. Cleland PG, Barnes D, Elrington 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.
847. Doughty MJ, Lyle WM. Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects. *Optom Vis Sci.* 1995; 72(12):879-91.
848. Saxena PR, Villalón CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 15(Suppl 7):S17-34.
849. Young WB, Rozen TD. Preventive treatment of migraine: effect on weight. *Cephalalgia.* 2005; 25(1):1-11.
850. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(2):360-6.
851. Stovner LJ. Migraine prophylaxis with drugs influencing the renin-angiotensin system. *Eur J Neurol.* 2007; 14(7):713-4.
852. Schuh-Hofer S, Flach U, Meisel A, Israel H, Reuter U, Arnold G. Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis--an open label study. *Eur J Neurol.* 2007; 14(6):701-3.
853. Bender WL. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache.* 1995; 35(8):470-1.
854. Montgomery L. Are angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors effective in preventing migraine in nonhypertensive patients? *J Fam Pract.* 2001; 50(4):299.
855. Camarda R, Monastero R, Mannino M, Camarda C. Enalapril prophylaxis for migraine with aura. *Headache.* 2003; 43(2):170.
856. 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):19-22.
857. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289(1):65-9.
858. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf.* 2001; 24(8):599-606.
859. Takahashi F, Hasebe N, Ogawa 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.
860. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med.* 1998; 158(1):26-32.
861. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf.* 1992; 7(1):14-31.
862. — Anonymous cough caused by Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Drug Ther Bull.* 1994; 32(28):55-56.
863. Gleiter CH, Jägle C, Gresser U, Mörike K, Candesartan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004; 22(4):263-84.

864. Neuman M, Demarez JP, Harmey JL, Le Bastard B, Cauquil J. Prevention of migraine attacks through the use of dihydroergotamine. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1986; 6(1):11-3.
865. Frediani F, Grazi L, Zanotti A, Mailland F, Zappacosta BM, Bussone G. Dihydroergokryptine versus dihydroergotamine in migraine prophylaxis: a double-blind clinical trial. *Cephalalgia.* 1991; 11(3):117-21.
866. Scott AK. Dihydroergotamine: a review of its use in the treatment of migraine and other headaches. *Clin Neuropharmacol.* 1992; 15(4):289-96.
867. Pradalier A, Lantéri-Minet M, Géraud G, Allain H, Lucas C, Delgado A. The PROMISE study: PROphylaxis of MIGraine with SEglor (dihydroergotamine mesilate) in French primary care. *CNS Drugs.* 2004; 18(15):1149-63.
868. Schürks M. Dihydroergotamine: role in the treatment of migraine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009; 5(9):1141-8.
869. Miceli G, Cavallini A, Marcheselli S, Mailland F, Ambrosoli L, Nappi G. Alpha-dihydroergocryptine and predictive factors in migraine prophylaxis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001; 39(4):144-51.
870. Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Miceli G, Zanferrari C, Grazi L, Fabbri G, Cavallini A, Granello F, Ambrosoli L, Mailland 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.
871. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain.* 2009; 25(5):446-52.
872. Evans RW, Taylor FR. "Natural" or alternative medications for migraine prevention. *Headache.* 2006; 46(6):1012-8.
873. 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.
874. Mattimoe D, Newton W. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis. *J Fam Pract.* 1998; 47(1):11.
875. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology.* 1998; 50(2):466-70.
876. Yee AJ. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. *Neurology.* 1999; 52(2):431-2.
877. Breen C, Crowe A, Roelfsema HJ, Saluja IS, Guenter D. High-dose riboflavin for prophylaxis of migraine. *Can Fam Physician.* 2003; 49:1291-3.
878. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache.* 2004; 44(9):885-90.
879. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl 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.
880. Rios J, Passe MM. Evidenced-based use of botanicals, minerals, and vitamins in the prophylactic treatment of migraines. *J Am Acad Nurse Pract.* 2004; 16(6):251-6.
881. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger 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.
882. Bianchi A, Salomone S, Caraci F, Pizza V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitam Horm.* 2004; 69:297-312.
883. Magis D, Ambrosini A, Sándor P, Jacquy J, Laloux P, Schoenen J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache.* 2007; 47(1):52-7.
884. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, Taneri 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.
885. Peikert A, Wilimzig 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.
886. 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.
887. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(3):369-79.
888. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology.* 2004; 63(12):2240-4.
889. Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38(9):430-5.
890. Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S. Effectiveness of Petasites hybridus preparations in the prophylaxis of migraine: a systematic review. *Phytomedicine.* 2006; 13(9-10):743-6.
891. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol.* 2004; 51(2):89-97.
892. Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: an alternative therapy for migraine prevention. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(9):705-11.
893. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002286. Update of: *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (3):CD002286.
894. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH; Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis--a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia.* 2002; 22(7):523-32.
895. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker 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, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2005; 25(11):1031-41.
896. Henneicke-von Zepelin HH. Feverfew for migraine prophylaxis. *Headache.* 2006; 46(3):531.
897. Behmand RA, Tucker T, Guyuron B. Single-site botulinum toxin type A injection for elimination of migraine trigger points. *Headache.* 2003; 43(10):1085-9.
898. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2004; 24(10):838-43.
899. Eross 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.

900. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, Van Denburgh 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.
901. Vo AH, Satori R, Jabbari B, Green J, Killgore WD, Labutta R, Campbell WW. Botulinum toxin type-a in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial. *Aviat Space Environ Med.* 2007; 78(5 Suppl):B113-8.
902. Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C; European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia.* 2007; 27(6):492-503.
903. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenberg 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.
904. 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.
905. 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.
906. Petri S, Tölle T, Straube A, Pfaffenrath V, Stefenelli 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.
907. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S, Barreto-Vizcaino S, Rivera-Castaño L, Rios-Madariaga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol.* 2009; 16(1):88-94.
908. Chankrachang S, Arayawichanont A, Pongvarin N, Nidhinandana S, Boonkongchuen P, Towanabut S, Sithinamsuwan P, Kongsangdao S. Prophylactic Botulinum Type A Toxin Complex (Dysport®) for Migraine without aura. *Headache.* 2011; 51(1):52-63.
909. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, Ondovcik S, Lam K, Alabdullatif A, Zhang X, Machado M, Einarson 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.
910. 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.
911. Adelman JU, Calhoun A. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology.* 2005; 64(5):931; author reply 931.
912. Guidotti M, Mauri M, Barrilà 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.
913. Brandes JL, Poole A, Kallela 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.
914. MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S, Jeka S, Czapinski P, Shaw B, Pawsey S. Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. *Headache.* 2009; 49(9):1298-314.
915. Silberstein SD, Berner 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.
916. Tuchman MM, Hee 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.
917. 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.
918. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache.* 1990; 30(11):705-9.
919. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology.* 2006; 67(12):2159-63.
920. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, Castagnoli Gabellari I, Zonca M, Mana O, Borgogno P, Acuto G, Benedetto C. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neurol Sci.* 2007; 28(Suppl 2):S225-8.
921. de Lignières B B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 293(6561):1540.
922. Calhoun AH, Hutchinson S. Hormonal therapies for menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2009; 13(5):381-5.
923. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A, Vollono C, Gabriele C, Di Trapani G. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29(5):269-75.
924. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache.* 2007; 47(1):13-21.
925. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2003; 23(8):820-4.
926. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, Provinciali L. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28(6):277-9.
927. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher 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.
928. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. *Cephalalgia.* 2007; 27(7):814-23. Erratum in *Cephalalgia.* 2007; 27(8):962.

929. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, Mathew N, Ascher S, Morein 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.
930. Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache*. 1991; 31(2):71-4.
931. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994; 34(1):1-7.
932. Rothrock JF, Kelly NM, Brody ML, Golbeck 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.
933. Moore KL. Valproate in the treatment of refractory recurrent headaches: a retrospective analysis of 207 patients. *Headache Q*. 1992; 3:323-325.
934. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2001; 41(3):271-8.
935. Rothrock JF, Mendizabal 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.
936. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain*. 2008; 9(1):37-41. Comment in *J Headache Pain*. 2008; 9(1):3-4.
937. 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.
938. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(1):35-9.
939. Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia*. 2006; 26(10):1199-202.
940. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised HIS criteria. *Neurology*. 1996; 47(4):871-5. Comment in *Neurology*. 1997; 49(2):638-9.
941. Drake ME Jr, Greathouse NI, Renner JB, Armentbright AD. Open-label zonisamide for refractory migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(6):278-80.
942. Smith TR. Treatment of refractory chronic daily headache with zonisamide: a case series. *Cephalalgia*. 2001; 21:482.
943. Krusz JC. Zonisamide in the treatment of headache disorders. *Cephalalgia*. 2001; 21:374-5.
944. Saper JR, Winner PK, Lake AE 3rd. An open-label dose-titration study of the efficacy and tolerability of tizanidine hydrochloride tablets in the prophylaxis of chronic daily headache. *Headache*. 2001; 41(4):357-68.
945. Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: 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.
946. Aurora SK, Dodick DW, Turkel 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. Comment in *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15(1):4-7.
947. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel 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. Comment in *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15(1):4-7.
948. Dodick DW, Turkel 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(6):921-36. Comment in *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15(1):4-7.
949. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld 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.
950. Sandrini G, Armando P, Tassorelli C, Torelli P, Brighina F, Sances G, Nappi G. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain*. 2011; 12:427-33.

DIAGNOSI, TERAPIA DELL'ATTACCO E DI PROFILASSI DELLA CEFALÉA DI TIPO TENSIVO

INTRODUZIONE

La cefalea di tipo tensivo è una cefalea primaria caratterizzata da ricorrenti episodi di dolore di intensità lieve o moderata che non si aggrava con l'attività fisica e che si manifesta con pochi o nessun sintomo di accompagnamento (1-3).

Il dolore viene generalmente descritto come gravativo, costrittivo, a fascia, "a casco" (1-3).

In passato è stata denominata con vari termini che di volta in volta hanno rispecchiato le teorie patogenetiche più accreditate del momento: cefalea tensiva, cefalea muscolo-tensiva, cefalea psicomiotena, cefalea da stress, cefalea comune, cefalea essenziale, cefalea idiopatica, cefalea psicogena (1-3).

La cefalea di tipo tensivo può porre problemi di diagnosi differenziale con l'emicrania e con alcuni tipi di cefalea secondaria (1-3).

In alcuni casi la cefalea di tipo tensivo evolve in emicrania (3).

La frequenza delle crisi varia considerevolmente sia nei diversi individui che nello stesso individuo in tempi diversi (1-5).

La frequenza delle crisi rappresenta il parametro più importante per la valutazione dell'impatto delle cefalee sulla vita sociale e lavorativa dei pazienti (1-5).

La cefalea di tipo tensivo può essere associata a numerose condizioni patologiche, soprattutto nell'ambito psicoaffettivo (1-4).

La comorbilità con altre patologie è un parametro fondamentale nella scelta del tipo di trattamento (4).

PREVALENZA

I dati presenti in letteratura sulla epidemiologia della cefalea di tipo tensivo appaiono in gran parte discordanti. Molte delle discordanze emerse prima del 1988 sono dovute alla disomogeneità dei criteri utilizzati per la diagnosi. Anche dopo la pubblicazione di criteri diagnostici specifici nella classificazione internazionale del 1988 (1), gli studi epidemiologici hanno continuato a produrre dati disomogenei principalmente perché l'individuazione di una forma episodica e di una forma cronica con un *cut off* di 15 crisi al mese per definire il passaggio dall'una all'altra, non appare adeguata a classificare questa cefalea primaria che si manifesta con frequenza estremamente variabile sia nei diversi individui che nello stesso individuo in tempi diversi. Infatti le forme a bassa frequenza, che in alcuni studi venivano escluse perché considerate di scarsa rilevanza, per i pazienti e per i clinici, in altri studi, venivano incluse nel computo generale (4).

La revisione della classificazione, pubblicata nel 2004, introduce una ulteriore suddivisione della forma episodica in: episodica *sporadica* (con frequenza inferiore a un attacco al mese) e episodica *frequente* (con frequenza variabile da 1 a 14 giorni al mese) (2). Uno studio condotto secondo quest'ultima classificazione su 33.764 gemelli della popolazione generale norvegese di età compresa fra 12 e 41 anni, evidenzia che il 78,9% degli uomini e il 92,5% delle donne soffre di cefalea di tipo tensivo, ma oltre il 60% dei casi si tratta di una cefalea sporadica, in entrambi i sessi (5).

La tendenza alla cronicizzazione e la frequente comorbilità con patologie somatiche e/o con disturbi psichici sono elementi che devono indurre a effettuare una diagnosi corretta e precoce e a un trattamento di profilassi delle forme frequenti. La recente valorizzazione dei fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale nella patogenesi della cefalea di tipo tensivo cronica impone inoltre la necessità di una adeguata e precoce terapia dell'attacco che possa contrastare l'instaurarsi di tali fenomeni (3).

La cefalea di tipo tensivo è la forma più frequente di cefalea (1-5).
Circa l'86% degli individui della popolazione generale soffre di cefalea di tipo tensivo, con una prevalenza più elevata nel sesso femminile (92,5%) rispetto a quello maschile (78,9%) (5).
La prevalenza annuale di cefalea episodica sporadica è del 63,5%, quella di cefalea episodica frequente è del 21,6% e quella di cefalea di tipo tensivo cronico dello 0,9%. La cefalea episodica frequente e quella cronica sono più rappresentate nel sesso femminile (5).
La cefalea di tipo tensivo frequente spesso coesiste con l'emicrania senza aura (2-5). La comorbidità con emicrania riguarda una percentuale variabile fra il 7,0% e il 16,8% negli uomini e fra l'8,2% e il 31,0% delle donne (5).

CRITERI CLASSIFICATIVI

In ciascuno dei tre sottotipi definiti in base alla frequenza delle crisi e indicati con una seconda cifra variabile da 1 a 3, viene effettuata una ulteriore distinzione in base alla dolorabilità dei muscoli pericraniali. In particolare viene assegnata **la terza cifra 1** se vi è riscontro di: **“aumentata dolorabilità della muscolatura pericranica alla palpazione manuale”** oppure la **terza cifra 2** in caso di: **“nessun aumento di dolorabilità della muscolatura pericranica”**. È previsto anche un quarto sottotipo denominato “cefalea di tipo tensivo probabile” (seconda cifra 4) che include le cefalee che soddisfano tutti i criteri classificativi tranne uno.

2.1. Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica

2.1.1. Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica associata a dolorabilità della muscolatura pericranica

2.1.2 Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica non associata a dolorabilità della muscolatura pericranica

2.2 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente

2.2.1 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente associata a dolorabilità della muscolatura pericranica

2.2.2 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente non associata a dolorabilità della muscolatura pericranica

2.3 Cefalea di tipo tensivo cronica

2.3.1 Cefalea di tipo tensivo cronica associata a dolorabilità della muscolatura pericranica

2.3.2 Cefalea di tipo tensivo cronica non associata a dolorabilità della muscolatura pericranica

2.4 Probabile cefalea di tipo tensivo

2.4.1 Probabile cefalea di tipo tensivo sporadica

2.4.2 Probabile cefalea di tipo tensivo frequente

2.4.3 Probabile cefalea di tipo tensivo cronica

2.1. CEFALEA DI TIPO TENSIVA SPORADICA O A BASSA FREQUENZA

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 10 episodi che si verificano in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) e che soddisfano i criteri B-D
- B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni
- C. La cefalea presenta almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione bilaterale
 - 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante)
 - 3. intensità lieve o moderata
 - 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale
- D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 - 1. Assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia)
 - 2. Può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe
- E. La cefalea non è attribuibile a alcun altro disturbo

Osservazioni:

Sin dalla prima edizione della classificazione internazionale, veniva attribuita importanza all'eccessiva contrazione dei muscoli pericraniali nella cefalea di tipo tensivo e veniva raccomandata la valutazione precisa e oggettiva di tale parametro, attraverso l'esame elettromiografico o l'algometro a pressione (1). Negli anni successivi è apparso evidente che tali strumenti sono poco pratici nella valutazione routinaria dei pazienti. È stata dimostrata inoltre una correlazione tra l'eccessiva contrazione muscolare e la dolorabilità dei muscoli stessi alla semplice palpazione. La dolorabilità aumenta proporzionalmente all'intensità e alla frequenza della cefalea e è ulteriormente aumentata dalla cefalea in atto (2-3).

Per differenziare clinicamente i vari sottotipi di cefalea di tipo tensivo appare pertanto sufficiente la palpazione manuale, preferibilmente a pressione controllata. La valutazione può essere agevolmente effettuata mediante una decisa pressione (preferibilmente con l'aiuto di un palpometro) e piccoli movimenti rotatori compiuti con il secondo e terzo dito sui muscoli frontale, temporale, massetere, pterigoideo, sternocleidomastoideo, splenio e trapezio. La somma dei punteggi di dolorabilità locale (da 0 a 3) ottenuti su ciascun muscolo fornisce una stima di dolorabilità totale per ciascun soggetto. La presenza di dolorabilità pericraniale rappresenta una utile indicazione nei riguardi dell'orientamento terapeutico (2).

2.2 CEFALEA DI TIPO TENSIVO EPISODICA FREQUENTE

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 10 episodi che si verificano ≥ 1 , ma < 15 giorni al mese per almeno 3 mesi (≥ 12 e < 180 giorni all'anno) e che soddisfano i criteri B-D
- B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni
- C. La cefalea presenta almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione bilaterale
 - 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante)
 - 3. intensità lieve o moderata
 - 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale
- D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 - 1. Assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia)
 - 2. Può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe
- E. La cefalea non è attribuibile a alcun altro disturbo

2.3 CEFALEA DI TIPO TENSIVO CRONICA

Criteri diagnostici:

- A. La cefalea è presente ≥ 15 giorni al mese da > 3 mesi (≥ 180 giorni all'anno) e soddisfa i criteri B-D
- B. La cefalea dura ore o può essere continua
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione bilaterale
 - 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante)
 - 3. intensità lieve o moderata
 - 4. non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale
- D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 - 1. non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia e nausea lieve
 - 2. assenza di nausea moderata o forte e di vomito
- E. Non è attribuibile a altra condizione o patologia

DIAGNOSI DI CEFALÉA DI TIPO TENSIVO

Si basa su:

- raccolta dei dati anamnestici: Livello di raccomandazione I
- negatività dell'esame obiettivo generale e neurologico: Livello di raccomandazione I
- negatività degli eventuali accertamenti strumentali e di laboratorio

La raccolta dei dati clinici del paziente è indispensabile nel procedimento diagnostico in quanto permette di:

- ricercare informazioni a sfavore della diagnosi di cefalea di tipo tensivo (Tabella 1).
- verificare che la cefalea soddisfi i criteri ICHD-II 2004 per la diagnosi di cefalea di tipo tensivo, di escludere altre forme di cefalea primaria (emicrania, cefalea a grappolo) e cefalee secondarie (gruppi 5-13 della classificazione ICHD-11 2004) (2).

Numerose condizioni patologiche possono presentare, tra i relativi sintomi, una cefalea con caratteristiche di tipo tensivo (Tabella 2) (3, 6). Per differenziare la cefalea di tipo tensivo da altre cefalee secondarie, appare fondamentale l'anamnesi dettagliata e scrupolosa e la valutazione clinica generale e neurologica del paziente. Vanno inoltre ricercati i "segnali di allarme" che suggeriscono la natura secondaria della cefalea e la presenza di una patologia importante la quale, se non tempestivamente riconosciuta, può mettere in pericolo la vita del paziente (Tabella 1) (3).

L'identificazione di questi segnali di allarme permetterà di indirizzare il paziente opportunamente e rapidamente alle strutture più adeguate per la definizione diagnostica, gli opportuni accertamenti strumentali e laboratoristici e i trattamenti più adeguati.

Tabella 1 - Informazioni anamnestiche a sfavore della diagnosi di cefalea di tipo tensivo e suggestive di una cefalea secondaria

1. **Variazione della intensità della crisi:** particolare attenzione deve essere rivolta a una cefalea con caratteristiche tensive che si presenta come il peggior attacco di tutta la propria vita. Sospettare un'emorragia subaracnoidea
2. **Variazioni delle caratteristiche del dolore**
3. **Incremento rapido della frequenza delle crisi:** questa evenienza aumenta significativamente la probabilità di riscontrare anomalie significative alle neuroimmagini
4. **Decorso progressivo**
5. **Insorgenza recente**
6. **Età di esordio dopo i 40 anni.** Il picco di incidenza della cefalea di tipo tensivo riguarda generalmente l'età giovanile-adulta. Una cefalea di tipo tensivo che esordisca in età successive deve far pensare con maggiore probabilità a una cefalea secondaria
7. **Risveglio dal sonno notturno per cefalea**
8. **Cefalea che peggiora dopo manovra di Valsalva** (tosse, starnuto, flessione del capo): può sottendere patologie intracraniche
9. **Associazione di sintomi sistemici:** febbre, perdita di peso, mialgie
10. **Associazione con altri sintomi neurologici:** perdita di coscienza, alterazione della vigilanza, stato confusionale
11. **Resistenza a trattamenti farmacologici adeguati** sia sintomatici che di profilassi

Nota: Particolare attenzione va rivolta alla cefalea che si localizza in regione nucale in età infantile e alla cefalea di tipo tensivo dell'anziano. In entrambi i casi questa può con maggiore probabilità essere il sintomo di un processo espansivo intracranico (4, 6).

Tabella 2 - Patologie che si possono manifestare con cefalea e che devono essere considerate nella diagnosi differenziale con la cefalea di tipo tensivo

- Abuso di sintomatici (analgesici, ergotaminici, triptani)
- Patologie dei seni paranasali
- Patologie oculari
- Disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare
- Patologie cervicali
- Ematoma subdurale
- Ipertensione intracranica benigna
- Ipotensione liquorale
- Malattie sistemiche
- Tumori cerebrali

DIARIO DELLA CEFALEA

Come già sottolineato per l'emicrania, anche per la diagnosi di cefalea di tipo tensivo è di fondamentale importanza l'uso di un diario. Il diario della cefalea fornisce una valutazione oggettiva della frequenza degli episodi e di stabilire con esattezza la diagnosi al secondo livello della classificazione. Consente di identificare eventuali fattori scatenanti (alterazioni del ritmo sonno-veglia, stress ecc.) (7, 8). Il diario della cefalea è indispensabile anche per la gestione terapeutica (3, 9). Esso permette di verificare il numero di volte in cui il paziente assume la terapia sintomatica e l'efficacia dei farmaci di profilassi, attraverso modificazioni di frequenza, intensità e durata degli episodi (3).

Le linee guida per il trattamento farmacologico della cefalea di tipo tensivo pubblicate dalla Commissione sui trials clinici della International Headache Society (IHS) raccomandano anche l'uso di scale visivo-analogiche (VAS) o di scale verbali (VRS) come misure di intensità del dolore per la valutazione dell'efficacia dei farmaci (10).

FATTORI SCATENANTI

L'esperienza clinica indica che, in alcuni pazienti, i cambiamenti climatici, lo stress, le modificazioni ormonali e cronobiologiche in genere, i bruschi movimenti della testa e del capo, possono scatenare l'insorgenza di una cefalea con caratteristiche tensive in soggetti predisposti. Gli stessi fattori sono in grado di facilitare un attacco emicranico nei soggetti affetti da emicrania (5). L'esposizione a particolari stimoli olfattivi sembra essere invece un trigger specifico dell'emicrania e non della cefalea di tipo tensivo (6). Il ruolo di possibili fattori scatenanti nella cefalea di tipo tensivo è tuttavia un aspetto ancora poco studiato, non è possibile, pertanto fornire al momento dati definitivi.

ESAME OBIETTIVO GENERALE

Ha un ruolo fondamentale nel procedimento diagnostico. Sono indispensabili la misurazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della temperatura corporea.

Le articolazioni temporo-mandibolari, i seni paranasali, le arterie carotidi, i muscoli dello scalpo e paravertebrali cervicali, vanno esaminati per escludere eventuali patologie di cui la cefalea potrebbe essere sintomo, ma anche, come è stato già sottolineato, per caratterizzare meglio la cefalea di tipo tensivo. Dovrebbe sempre essere effettuata la palpazione dei muscoli pericraniali e delle loro aree di inserzione, per identificare eventuali "tender-points", cioè aree in cui la palpazione evoca dolore locale e "trigger-points", cioè aree la cui palpazione induce dolore riferito in un'altra area a distanza (1-3, 11).

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

Deve sempre essere effettuato un esame neurologico completo. Particolare attenzione deve essere rivolta alla presenza di segni di irritazione meningeale, segni focali, alterazione del fundus oculi e dello stato di coscienza (1-3, 11).

INDAGINI STRUMENTALI E DI LABORATORIO

Esami di Neuroimaging

TC, RM e angio-RM non sono giustificate routinariamente.

Devono essere effettuati in pazienti con:

- 1) segni neurologici: la loro presenza aumenta la probabilità di reperire patologie intracraniche significative: Livello di raccomandazione I
- 2) esame neurologico negativo ma con sintomi neurologici: Livello di raccomandazione II
- 3) caratteristiche di cefalea che non depongono a favore della diagnosi di cefalea di tipo tensivo o di altra cefalea primaria (vedi Tabella I): Livello di raccomandazione II.

Elettroencefalogramma (EEG)

- Non è utile nella routine diagnostica di pazienti con cefalea di tipo tensivo.
- È raccomandabile in pazienti con cefalea e sintomi che suggeriscono una crisi epilettica (alterazioni o perdita di coscienza).
- Mancano prove convincenti che particolari rilievi EEG possano permettere di differenziare vari tipi di cefalea primaria.
- Non è raccomandabile per escludere una patologia intracranica sottesa alla cefalea (12).

Nota: Non esistono evidenze sperimentali che supportano l'utilità clinica di ulteriori indagini neurofisiologiche (potenziali evocati, potenziali evento-correlati, blink-reflex), di laboratorio sia a livello ematico che liquorale, ultrasonografiche, ecografiche, radiologiche e esami istologici. Questi esami possono essere richiesti di volta in volta sulla base del sospetto clinico, per escludere cefalee secondarie (12).

APPROCCIO TERAPEUTICO

La sola terapia sintomatica è indicata:

quando il paziente presenta una cefalea disabilitante per meno di 4 giorni al mese (3).

La terapia di profilassi deve essere instaurata:

- Parallelamente alla terapia sintomatica, se sono presenti almeno 4 giorni al mese di cefalea disabilitante.
- Anche quando gli attacchi siano presenti per meno di 4 giorni al mese ma siano particolarmente temuti dal paziente, condizionando in maniera negativa la sua qualità di vita (3).

Scelta del farmaco o dei farmaci:

Si basa sull'attenta e critica considerazione dei dati clinico-anamnestici e sull'esame dello spettro d'azione e degli effetti collaterali dei farmaci.

Per il trattamento sintomatico sono disponibili numerosi presidi terapeutici.

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 (3).
- È preferibile assumere formulazioni contenenti un solo principio attivo (3, 9, 13, 14).
- L'efficacia della terapia prescritta deve essere monitorata nel tempo con l'uso del diario (3, 9, 13, 14).
- Con l'uso del diario è possibile valutare le caratteristiche delle recidive, gli effetti del farmaco o dei farmaci sintomatici sul dolore e sui sintomi di accompagnamento, il consumo del farmaco/dei farmaci prescritti e l'eventuale uso di farmaci di salvataggio, e i possibili effetti indesiderati (3, 9, 13, 14).

FARMACI SINTOMATICI PER LA CEFALEA DI TIPO TENSIVO**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 (3, 9, 13-27).
- Studi di comparazione tra i vari FANS non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe in quanto non sempre utilizzano dosi equivalenti delle molecole sottoposte a confronto (3, 16, 18-20, 22, 26-27).

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, per la proprietà antiaggregante piastrinica, è consigliato nei pazienti con comorbidità cardiovascolare e cerebrovascolare (3).
- Il paracetamolo è farmaco di prima scelta in gravidanza (3, 28) e nei pazienti con patologia gastro-duodenale; è controindicato in caso di concomitante epatopatia.
- Per alcuni FANS come l'ibuprofene è segnalata una maggiore tollerabilità gastrica (3, 9, 13).
- Con l'uso di metamizolo occorre tenere presente la possibilità di agranulocitosi (29).
- L'assunzione quotidiana o quasi quotidiana di analgesici semplici e FANS può portare alla cronicizzazione della cefalea. Uno dei criteri indispensabili per porre diagnosi di cefalea da abuso di analgesici semplici o di FANS è l'assunzione per 15 giorni al mese o più per oltre 3 mesi (Classificazione ICHD-II) (2).

Controindicazioni:

• Ipersensibilità nota a tali prodotti o a farmaci correlati
• Pazienti con diatesi emorragica e patologie dell'emocoagulazione (fatta eccezione per paracetamolo) (3, 13)
• Ulcera gastrica o duodenale e insufficienza grave epatica o renale
• Scompenso cardiaco congestizio (ibuprofene, naprossene, diclofenac) (3, 13)
• Gravidanza (in particolare il 1° trimestre) (fatta eccezione per paracetamolo) (3, 13)
• Deficit di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi (fatta eccezione per paracetamolo) (3, 13) e con grave anemia emolitica (paracetamolo) (3)

Eventi avversi:

Le percentuali degli eventi avversi, rilevate nei trial clinici volti a verificare l'efficacia nella cefalea di tipo tensivo di analgesici e FANS, sono di gran lunga inferiori a quelle ricavate negli studi a lungo termine sugli eventi avversi dovuti alla loro somministrazione cronica.
Tali eventi avversi, occasionali nei pazienti con cefalea di tipo tensivo nel caso di assunzione saltuaria, possono avere la stessa frequenza segnalata nell'uso cronico se vi è un'assunzione ricorrente di analgesici e FANS.
Eventi avversi più frequenti sono (3, 13, 30): - Sintomi gastrointestinali quali gastralgia, pirosi gastrica, nausea, vomito, raramente ulcera gastrica e duodenale - Rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico (rari) - Sonnolenza, o astenia (rari) - Alterazioni della crasi ematica (rare).

Interazioni farmacologiche (3, 13, 31):

Derivati cumarolici o eparina (a eccezione di quella a basso peso molecolare) e steroidi: maggiore rischio di sanguinamento legato alla somministrazione contemporanea di analgesici e FANS.
Alcool: deve essere evitato l'uso contemporaneo di un analgesico o FANS.
Digossina, barbiturici e litio: incremento della concentrazione plasmatica.
Antagonisti dell'aldosterone e diuretici risparmiatori di potassio e antiipertensivi: ne riducono l'efficacia.
Nota: altre possibili interazioni farmacologiche sono tipiche dei singoli analgesici e FANS. Si rimanda, a riguardo, alle informazioni riportate nelle confezioni relative alle singole formulazioni.

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 (3, 9, 13, 32-40).

I farmaci di combinazione con caffeina, oppioidi o barbiturici devono essere usati con cautela per il possibile rischio di abuso e quindi di cronicizzazione della cefalea (3, 9, 13, 14, 38-41).

Osservazioni:

- Al fine di evitare il rischio di abuso che può portare alla cronicizzazione della cefalea. Occorre, pertanto, limitarne l'assunzione a meno di 10 al mese (Classificazione ICHD-II) (2).
- 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 e, in tal senso, dovrebbero essere indirizzati e seguiti da centri specializzati.
- Occorre informare il paziente sui rischi che possono derivare dalla sospensione improvvisa di farmaci contenenti oppioidi o barbiturici (3, 40).
- È preferibile attuare il protocollo di riduzione e sospensione di combinazioni di analgesici con oppioidi o barbiturici in regime di ricovero (3, 42).

Controindicazioni e eventi avversi:

- Gli analgesici di combinazione presentano le stesse controindicazioni e gli effetti collaterali dei singoli componenti.

FARMACI ANTIEMETICI

Generalmente non vengono utilizzati in questa forma di cefalea, tuttavia è stata segnalata l'efficacia di metoclopramide per via e.v. che appare superiore a quella dell'analgesico petidina (43). Uno studio di Bigal et al. randomizzato in doppio cieco versus placebo, mostra l'efficacia della clorpromazina somministrata per via e.v. a pazienti con cefalea di tipo tensivo che si presentano al Pronto Soccorso (44).

TERAPIE TOPICHE

Dati incoraggianti vengono da alcuni studi su terapie topiche per controllare l'episodio di cefalea di tipo tensivo (olio di menta piperita, eucaliptolo, balsamo di tigre) ma occorrono protocolli specifici che consentano di definire meglio le dosi e le molecole utilizzate per fornire dati definitivi (45-47).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PROFILASSI DELLA CEFALÉA DI TIPO TENSIVO

Anamnesi farmacologica:

Per la scelta terapeutica è fondamentale l'anamnesi accurata relativa ai farmaci assunti in precedenza (efficacia, inefficacia, perdita di efficacia, effetti indesiderati) che permette un orientamento più mirato (3).

Deve essere verificata la quantità di farmaci sintomatici assunti per evidenziare una situazione di abuso, potenziale o in atto, che oltre a dare possibili effetti indesiderati può indurre la trasformazione in una forma cronica, rendendo meno efficace o inefficace l'eventuale terapia di profilassi (2, 3, 40).

Comorbidità:

- Deve essere indagata la presenza di altre patologie concomitanti perché in grado di influenzare in modo determinante la scelta terapeutica: a esempio, l'ipertrofia prostatica e il glaucoma sono controindicazioni all'uso di amitriptilina.
- È importante conoscere i farmaci assunti per altre patologie che possono interferire con la terapia antiemicranica o farmaci di profilassi che possono interferire con la terapia sintomatica o ancora farmaci che possono favorire l'insorgenza degli attacchi.

Principi generali:

- Prima di intraprendere un trattamento di profilassi è indispensabile identificare eventuali 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 (3, 7, 80).
- Gli obiettivi principali di una terapia profilattica sono quelli di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi e la disabilità del paziente migliorandone la qualità di vita e riportandolo a una efficienza fisica accettabile. Una riduzione di almeno il 50% nella frequenza o nella gravità della cefalea è considerata parametro di efficacia del trattamento di profilassi (3).
- In caso di resistenza a un trattamento di profilassi, può essere intrapreso un nuovo trattamento farmacologico (3).
- La scelta del farmaco di profilassi va effettuato considerando la presenza di condizioni di comorbidità (3).

Scelta del farmaco di profilassi della cefalea di tipo tensivo:

- Deve essere effettuata sulla base dell'utilizzazione delle 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 a basse dosi con un singolo farmaco. Si aumentano lentamente le dosi fino a ottenere gli effetti terapeutici in assenza o con il minimo di effetti collaterali, mantenendo il trattamento per 3-6 mesi. Non vi sono delle raccomandazioni unanimesi sulla durata del trattamento di profilassi (3, 13, 48).
- Particolare attenzione andrebbe rivolta all'interazione tra farmaci, così pure non va dimenticato che molti trattamenti di profilassi possono avere effetti teratogeni. Occorre quindi selezionare trattamenti con più basso rischio per il feto e consigliare di evitare la gravidanza in donne fertili.

Raccomandazioni per i pazienti:

- Se possibile, si deve utilizzare un numero ridotto di somministrazioni e cercare di coinvolgere i pazienti nella scelta del trattamento più adeguato, per ottenere una buona compliance, poiché quest'ultima è inversamente proporzionale al numero di somministrazioni (3).
- I pazienti devono essere chiaramente informati su come e quando assumere il farmaco di profilassi e sui possibili effetti collaterali. Altro punto importante è quello di spiegare ai pazienti la sua reale efficacia.
- Per potere valutare l'efficacia del trattamento di profilassi i pazienti dovrebbero essere abituati a seguire uno schema fisso di trattamento e 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 (3, 10).

CLASSI FARMACOLOGICHE

Sono utilizzati farmaci appartenenti alle seguenti classi farmacologiche: antidepressivi (triciclici, SSRI, altri antidepressivi) (3, 13, 14, 48-65), miorilassanti (3, 13, 14, 66-68) benzodiazepine (3, 13, 14, 69-71), altri farmaci (3, 13, 14, 51, 72-75).

FARMACI ANTIDEPRESSIVI**Triciclici**

- Il più studiato è l'**amitriptilina** (3, 13, 14, 49-51, 59), molecola in grado di inibire il reuptake della noradrenalina e della serotonina, di modulare il sistema oppioide endogeno e le vie serotoninergiche centrali.
- Le dosi che risultano efficaci nella profilassi della cefalea di tipo tensivo sono inferiori a quelle necessarie per ottenere un miglioramento del tono dell'umore, pertanto si ritiene che il meccanismo d'azione implicato nella profilassi della cefalea di tipo tensivo sia diverso da quello chiamato in causa per l'azione antidepressiva.

Indicazioni:

L'**amitriptilina** è il farmaco di prima scelta. È inoltre raccomandato nei casi di cefalea di tipo tensivo associata a ansia, insonnia, depressione o a emicrania (3, 13, 14).

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 (3, 13, 14).

Controindicazioni:

Aritmie cardiache, ipertrofia prostatica, glaucoma, epilessia (76-78).

Eventi avversi

- Più frequenti sono secchezza delle fauci, costipazione e sedazione (79).
- Spesso è presente un aumento di appetito e quindi un incremento ponderale, occasionalmente ipotensione ortostatica e cardiotossicità (76-80).
- Da segnalare riduzione della soglia epilettogenica (78).

Tra gli altri farmaci antidepressivi triciclici si sono dimostrati efficaci anche la clomipramina alla dose di 150 mg (52), la desipramina (53) e la maprotilina alla dose di 75 mg (57).

ANTIDEPRESSIVI

SSRI

L'efficacia degli **SSRI** non è stata ben definita in base ai dati della letteratura disponibili a oggi (53-56). La Cochrane Review del 2006 sull'uso degli SSRI nella terapia della cefalea di tipo tensivo ha evidenziato come questi ultimi siano meno efficaci degli antidepressivi triciclici ma meglio tollerati, infatti l'incidenza di effetti indesiderati con SSRI è del 34,2% e con triciclici del 58,4% sebbene tali effetti non influiscano sulla percentuale di *drop-outs* che si assesta intorno al 16% in entrambi i trattamenti (55).

ALTRI ANTIDEPRESSIVI

La **mianserina**, un 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) (52, 56). È stata riconosciuta l'efficacia per la **mirtazapina**, antidepressivo noradrenergico e serotoninergico specifico (NaSSAI), alla dose di 15-30 mg/die (58, 59). Il **nefazodone** (60) e la **ritanserina** (61, 62) necessitano di ulteriori studi a supporto della efficacia nella profilassi della cefalea di tipo tensivo, la **sulpiride** è stata utilizzata alla dose di 30 mg /die con efficacia più elevata rispetto alla **paroxetina** (63), la **venlafaxina**, SNRI, si è dimostrata in grado di ridurre i giorni di cefalea indipendentemente dalla comorbidità con ansia o depressione (64, 65).

MIORILASSANTI A AZIONE CENTRALE

Circa il 50% dei pazienti con cefalea di tipo tensivo presenta una eccessiva dolorabilità dei muscoli pericraniali. Al momento, il ruolo dell'eccessiva contrazione muscolare nella genesi della cefalea di tipo tensivo è controverso, sebbene in passato fosse considerato uno dei fattori di maggiore importanza (2, 3, 11). Tuttavia è stata dimostrata una correlazione tra eccessiva contrazione muscolare e intensità del dolore nella cefalea di tipo tensivo. Di qui il razionale per l'utilizzazione di questa categoria di farmaci (66-68).

Ciclobenzaprina

La **ciclobenzaprina** è un miorilassante strutturalmente correlato all'amitriptilina. In uno studio, 10 dei 20 pazienti trattati con ciclobenzaprina hanno presentato un miglioramento di almeno il 50% o addirittura la scomparsa della cefalea. Nel gruppo trattato con placebo soltanto 5 dei 20 pazienti mostravano un miglioramento, ma nessuno riferiva una scomparsa della cefalea (66).

Tizanidina

La **tizanidina** è un miorilassante agonista dei recettori α_2 . Nella pratica clinica la tizanidina può essere utilizzata, in presenza di una contrattura muscolare, al dosaggio di 3-6 mg al dì, per 3-4 settimane. Il farmaco, a dosi elevate (12-24 mg), oltre a dare secchezza del cavo orale e sonnolenza, può indurre anche sintomi di tipo extrapiramidale. Bisogna quindi valutare il rapporto rischio/beneficio prima di consigliarlo. In aggiunta ai risultati di efficacia pubblicati da Fogelholm et al. nel 1992 (67), vi sono quelli di uno studio in doppio cieco controllato con placebo su una vasta casistica di pazienti con cefalea cronica tra cui anche pazienti con cefalea di tipo tensivo (68). La tizanidina, in formulazione standard, è stata somministrata con uno schema di titolazione fino alla dose di 24 mg/die o a quella massima tollerata confermando la sua efficacia sebbene anche in questo studio sia emerso un importante effetto placebo (67, 68).

Benzodiazepine

Il **Diazepam** utilizzato alla dose di 5 mg/die, è apparso più efficace del placebo nel ridurre il numero di attacchi di cefalea (69, 70). Il farmaco può essere utile nei casi in cui sia presente una componente ansiosa. Alle dosi indicate, può ridurre il livello di attenzione e inoltre presentare interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose, se associato a alcol o a altri farmaci depressivi il SNC. Anche per l'**alprazolam** è stata dimostrata l'efficacia in questa forma di cefalea (71).

ALTRI FARMACI

Buspirone

Uno studio aperto randomizzato versus amitriptilina ha evidenziato l'efficacia di buspirone in un campione di pazienti con cefalea di tipo tensivo cronico, sebbene l'entità del miglioramento fosse inferiore a quella ottenuta con amitriptilina. Gli effetti collaterali sono stati lievi, più frequentemente nausea e secchezza del cavo orale (51).

Topiramato

Il topiramato è stato testato in un recente studio aperto in cui ha mostrato di essere efficace e ben tollerato in pazienti con cefalea di tipo tensivo cronico, alla dose di 100 mg/ die (previa titolazione) (72). L'efficacia del topiramato potrebbe essere una conferma indiretta della sensitizzazione centrale delle vie nocicettive come meccanismo patogenetico della CTTH (72).

L5-OH Triptofano

Uno studio in doppio cieco versus placebo dimostra l'efficacia del L5-idrossitriptofano alla dose di 100 mg per 3 volte al dì nella profilassi della cefalea di tipo tensivo (73).

Tossina onabotulinica A

Dati contraddittori sono stati prodotti con la Tossina onabotulinica di tipo A nella cefalea di tipo tensivo. La spiegazione di tale contraddittorietà risiede in gran parte nel fatto che gli studi effettuati fino a oggi hanno utilizzato protocolli differenti, con differenti sedi di inoculazione e su gruppi di pazienti con differente frequenza delle crisi. I risultati promettenti degli studi in aperto non sono stati confermati in maniera univoca dagli studi effettuati in doppio cieco (74, 75).

Cefalea di tipo tensivo – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI E FANS								
Acido acetilsalicilico per os	500-1000 mg	2000 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Ha un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali. Rischio di sanguinamento. Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione.
Diclofenac – K + per os	12,5-50 mg	100 mg	B	+++	+++	Occasionali non gravi.	II	
Ibuprofene per os	400-800 mg	2400 mg	A	++	++	Occasionali non gravi.	II	
Ketoprofene per os	50-100 mg	150 mg	A	++	+++	Frequenti non gravi.	II	
Lumiracoxib	200-400 mg	400 mg	B	+++	++	Occasionali non gravi.	II	
Metamizolo (dipirone) per os	500-1000 mg	1000 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	II	Rischio di agranulocitosi >0,1%.
Metamizolo (dipirone) e.v.	1000 mg	1000 mg	B	+++	+++	Occasionali non gravi.	II	Rischio di agranulocitosi >0,1% e di ipotensione. Non raccomandabile.
Naprossene per os	275-550 mg	1100 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	Ha un buon profilo di efficacia/tollerabilità. Eventi avversi gastrointestinali. Rischio di sanguinamento. Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione.
Paracetamolo per os	500-1000 mg	2000 mg	A	+++	+++	Occasionali non gravi.	I	Da somministrare con cautela in pazienti con insufficienza renale ed epatica.

Cefalea di tipo tensivo – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANALGESICI DI COMBINAZIONE per os								
Ibuprofene + caffeina	400 mg + 200 mg	400-200 mg	A	++	++	Si rimanda a quelli dei singoli principi attivi.	II	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Indometacina + proclorperazina maleato + caffeina	25 mg + 2 mg + 75 mg	50 mg + 4 mg + 150 mg	B	++	+++	Vedi sopra.	II	Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione.
Paracetamolo + caffeina	500-1000 mg + 30-130 mg	2000 mg + 260 mg	A	++	+++	Vedi sopra.	I	
Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina	200-1000 mg + 500 mg + 30-50 mg	1000 mg + 1000 mg + 100 mg	A	+++	+++	Vedi sopra.	I	

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ASSOCIAZIONI DI ANALGESICI CON CODEINA O BARBITURICI per os								
Paracetamolo + codeina	500 mg + 30 mg	1000 mg + 60 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Butalbital + propifenazone + caffeina	50-150 mg + 125-175 mg + 25-75 mg	150 mg + 175 mg + 75 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	III	Se ne sconsiglia l'uso ripetuto per un potenziale rischio di cronicizzazione.

Cefalea di tipo tensivo – Farmaci sintomatici: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
FARMACI ANTIEMETICI								
Metoclopramide c.v.	10 mg	30 mg	B	+	+	Moderati non gravi.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Clorpromazina c.v.	10 mg	10 mg	B	++	++	Sedazione.	III	Gli studi a riguardo sono stati effettuati in determinati setting clinici (Pronto Soccorso).

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
FARMACI PER USO TOPICO								
Olio di menta piperita 10 g ed etanolo 90% in soluzione a 100	Non valutabile	Non definita	B	++	++	Non rilevati.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa.
Balsamo di tigre	Non valutabile	Non definita	B	++	+	Non valutabili.	III	I preparati per uso topico possono determinare irritazione e sensibilizzazione locale.

Cefalea di tipo tensivo – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ANTIDEPRESSIVI								
Amitriptilina	25-75 mg	150 mg	A	+++	+++	Frequenti non gravi.	I	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. E' consigliabile iniziare la terapia con basse dosi ed incrementarle lentamente per raggiungere la dose di mantenimento allo scopo di ridurre gli effetti indesiderati e migliorarne la tollerabilità. Dosi più elevate possono essere utilizzate nei pazienti con concomitante depressione. Gli antidepressivi sono particolarmente utili nei pazienti depressi e in quelli con cefalea di tipo tensivo associata ad emicrania. Per gli effetti collaterali si rimanda al testo ed alla scheda tecnica dei singoli farmaci.
Clomipramina	10-150 mg	150 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	
Desipramina	75 mg	150 mg	C	+	++	Frequenti non gravi.	III	
Fluoxetina	20 mg	40 mg	C	+	++	Frequenti non gravi.	III	
Fluvoxamina	50-100 mg	300 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	
Maprotilina	75 mg	150 mg	B	+++	++	Frequenti non gravi.	II	
Mianserina	30-60 mg	90 mg	A	++	+	Frequenti non gravi.	II	
Mirtazapina	15-30 mg	60 mg	A	+++	+++	Frequenti non gravi.	I	
Nefazodone	100-450 mg	450 mg	C	++	++	Frequenti non gravi.	III	
Paroxetina	20-30 mg	40 mg	B	+	+	Frequenti non gravi.	III	
Ritanserina	10 mg	30 mg	B	+	+	Frequenti non gravi.	III	
Sulpiride	30 mg	800 mg	B	+	++	Frequenti non gravi.	III	
Venlafaxina	75-150 mg	150 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	II	

Cefalea di tipo tensivo – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
MIORILASSANTI								
Ciclobenzaprina per os	10 mg	30 mg	B	++	++	Frequenti non gravi.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. I miorilassanti sono particolarmente indicati nelle forme associate a dolorabilità dei muscoli pericraniali. Possono indurre sonnolenza.
Tizanidina per os	3-12 mg	24 mg	B	+++	+++	Frequenti non gravi.	II	

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
BENZODIAZEPINE								
Diazepam per os	5 mg	10 mg	B	++	++	Occasionali non gravi.	II	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Le benzodiazepine sono particolarmente indicate nelle forme associate ad insonnia e ad ansia. Possono indurre sonnolenza. L'uso prolungato può indurre fenomeni di tolleranza e dipendenza.
Alprazolam per os	0,75 mg	3 mg	B	+	+	Occasionali non gravi.	III	

Nota: Per la definizione dei livelli di raccomandazione si rimanda all'appendice.

Cefalea di tipo tensivo – Farmaci di profilassi: Livelli di Evidenza e di Raccomandazione

Farmaco	Dosaggio	Dose massima giornaliera	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccomandazione	Osservazioni
ALTRI FARMACI								
Bupirone	30 mg	60 mg	C	+	+	Frequenti non gravi.	III	Per le controindicazioni e le interazioni farmacologiche dei singoli farmaci si rimanda alla scheda tecnica informativa. Può indurre nausea e secchezza del cavo orale.
Topiramato per os	25-100 mg	200 mg	C	+++	+++	Frequenti non gravi. Raramente gravi.	II	Può indurre disturbi cognitivi e sedazione; raramente, disturbi del visus (miopia ad insorgenza acuta, glaucoma) e nefrolitiasi che ne costituiscono una controindicazione.
L5-Idrossitriptofano per os	300 mg	1000 mg	B	+	+	Occasionali non gravi.	III	Generalmente ben tollerato. Può essere utile in forme associate a sintomi ansiosi o depressivi di lieve entità.

Riferimenti bibliografici

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl 7):1-96.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edn. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):9-160.
- Pini LA, Prudeniano MP. La cefalea di tipo tensivo. In: Pini LA, Sarchielli P, Zanchin G (eds) *Trattato Italiano delle Cefalee*. Centro Scientifico Editore, Torino, 2010; pp 187-211.
- Rasmussen BK, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds) *The Headaches*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; pp 545-50.
- Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J, Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21:153-60.
- Schoenen J, Jensen R. Differential diagnosis and prognosis of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds) *The Headaches*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; pp 635-8.
- Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer 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):188-95.
- Zanchin G, Dainese F, Trucco M, Mainardi 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.
- Mathew NT, Schoenen J. Acute pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds) *The Headaches*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; pp 661-6.
- International Headache Society-Committee on Clinical Trials Guidelines for trials of drug treatment in tension-type headache. *Cephalalgia*. 1995; 15:165-79.
- Jensen R, Paiva T. Symptomatology of episodic tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds) *The Headaches*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; pp 619-25.
- Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, Rossi P, Russell D, Sanchez Del Rio M, Sand T, Schoenen J. European Federation of Neurological Societies. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur J Neurol*. 2011; 18(3):373-81.
- Puca FM, Gallai V, Bussone G, D'Amico D, Genco S, Granella F, Guazzelli M, Pini LA, Prudeniano MP, Sandrini G, Sarchielli P, Scirucchio V, Zanchin G. Linee Guida diagnostico-terapeutiche della cefalea tensiva. *Atti del Convegno di Barletta*, 8-9 luglio 1998; Grafiche Moretti, Segrate Milano.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010; 17(11):1318-25.
- Langemark M, Olesen J. Effervescent ASA versus solid ASA in the treatment of tension headache. A double blind, placebo controlled study. *Headache*. 1987; 27(2): 90-5.
- Peters BH, Fraim CJ, Masel 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.
- Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain*. 2003; 7:155-62.
- 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.
- Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache*. 1983; 23:206-10.
- Mehlisch DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache*. 1988; 38(8):579-89.
- Packman E, Packman B, Thurston H, Tseng L. Lumiracoxib is effective in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache*. 2005; 45:1163-70.
- Martinez-Martin P, Raffaelli Jr E, Titus F, Despuig J, Frago YD, Diez-Tejedor E, Liano H, Leira R, Cornet ME, van Toor BSJ, Camara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P. 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.
- Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18(2):CD004842.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001; 21:90-5.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache. A randomized, placebo controlled, double-blind study. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35(10):1139-45.
- Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2002; 22:740-8.
- Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia*. 2003; 23:59-66.
- Menon R, Bushnell CD. Headache and pregnancy. *Neurologist*. 2008; 14(2):108-19.
- Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 60(11):821-9.
- Salvo F, Fourrier-Réglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, Caputi AP, Moore N, Sturkenboom MC, Pariente A. Investigators of Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; SOS Project. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(6):855-66.
- Tonkin AL, Wing LM. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1988; 2(2):455-83.
- 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.
- Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68:312-9.
- Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, Tavolato B, Uslenghi C, Sternieri 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.

36. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings BD, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 56:576-86.
37. Pini LA, Del Bene E, Zanchin G, Sarchielli P, Di Trapani G, Prudeniano MP, La Pagna G, Savi L, Di Loreto G, Dionisio P, Granella F. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain*. 2008; 9(6):367-73.
38. Diener HC, Pfannerath V, Pageler 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.
39. 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.
40. Silberstein SD, McCrory DC. Butalbital in the treatment of headache: history, pharmacology and efficacy. *Cephalalgia*. 2001; 41:953-7.
41. Radat F, Creach C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fabre N, Giraud P, Nachit-Ouinekh 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.
42. Shapiro RE. Caffeine and headaches. *Neurol Sci*. 2007; 28:S179-S183.
43. Lake AE 3rd, Saper JR, Hamel RL. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache*. 2009; 49(4):555-62.
44. Cicek M, Karcioglu O, Parlak I, Ozturk V, Duman O, Serinken M, Guray 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; 21:323-6.
45. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the acute treatment of episodic tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(3-A):537-41.
46. Gobel H, Schmidt G, Soyka D. Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters. *Cephalalgia*. 1994; 14:228-34.
47. Gobel H, Fresenius J, Heinze A, Dworschak M, Soyka D. Effectiveness of oleum menthae piperitae and paracetamol in therapy of headache of the tension type [German]. *Nervenarzt*. 1996; 67:672-81.
48. Schattner 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.
49. Mathew NT, Bendtsen L. Prophylactic pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds) *The Headaches*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2000; pp 667-75.
50. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet*. 1964; 1:1236-9.
51. Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, Heuss D, Soyka D. Amitriptyline in therapy of chronic tension headache. *Nervenarzt*. 1994; 65(10):670-9.
52. 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.
53. Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and Mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double blind, controlled study. *Headache*. 1990; 30:118-21.
54. Walker Z, Walker RW, Robertson MM, Stansfeld S. Antidepressant treatment of chronic tension-type headache: a comparison between fluoxetine and desipramine. *Headache*. 1998; 38(7):523-8.
55. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001; 11:54-63.
56. Moja PL, Cusi C, Sterzi 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.
57. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache*. 1994; 34:44-9.
58. Fogelholm R, Murros K. Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind crossover study. *Headache*. 1985; 25:273-5.
59. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004; 62:1706-11.
60. Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, de Pedro-Piñón JM. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline. *Rev Neurol*. 2003; 37(2):101-5.
61. Saper JR, Lake AE, Tepper SJ. Nefazodone for chronic daily headache prophylaxis: an open-label study. *Headache*. 2001; 41(5):465-74.
62. Nappi G, Sandrini G, Granella F, Ruiz L, Cerutti G, Facchinetti 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.
63. Ansink BJ, Hartman JW, Smakman JG. Ritanserin is not effective in tension headache. *Headache*. 1992; 32(6):314.
64. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache*. 1994; 34(1):20-4.
65. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mammix 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.
66. Zissis NP, Harnoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, Karageorgiou K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007; 27:315-24.
67. Lance JW, Anthony M. Cyclobenzaprine in the treatment of chronic tension headache. *Med J Aust*. 1972; 2(25):1409-11.
68. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: A placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache*. 1992; 32:509-13.
69. Saper JR, Lake AE, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine. A double-blind, placebo-controlled, multicentric outcome study. *Headache*. 2002; 42:470-82.
70. Paiva T, Nunes JS, Moreira A, Santos J, Teixeira J, Barbosa A. Effects of frontalis EMG biofeedback and diazepam in the treatment of tension headache. *Headache*. 1982; 22(5):216-20.
71. Weber MB. The treatment of muscle contraction headache with diazepam. *Curr Ther Res*. 1973; 15:210-6.

72. Shukla R, Nag D, Ahuja RC. Alprazolam in chronic tension type headache. *J Assoc Physicians India*. 1996; 44(9):641-4.
73. Lampl C, Marecek 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; 26:1203-8.
74. 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(6):451-6.
75. Rozen D, Sharma J. Treatment of tension-type headache with botox: a review of the literature. *Mt Sinai J Med*. 2006; 73(1):493-8.
76. Schulte-Mattler WJ, Leimisch E. Evidence based medicine on the use of botulinum toxin for headache disorders. *J Neural Transm*. 2008; 115(4):647-51.
77. Burrows GD, Vohra J, Hunt D, Sloman JG, Scoggins BA, Davies B. Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. *Br J Psychiatry*. 1976; 129:335-41.
78. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust*. 1966; 2(11):509-10.
79. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54(8):289-99.
80. Bendtsen L. Drug and nondrug treatment in tension-type headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2(3):155-61.
81. Maggioni F, Ruffatti S, Dainese F, Mainardi F, Zanchin G. Weight variations in the prophylactic therapy of primary headaches: 6-month follow-up. *J Headache Pain*. 2005; 6(4):322-4.

DIAGNOSI, TERAPIA DELL'ATTACCO E DI PROFILASSI DELLA CEFALÉA A GRAPPOLO

INTRODUZIONE

La denominazione italiana di cefalea a grappolo (CG) deriva dalla traduzione letterale di cluster headache, dizione introdotta per la prima volta nel 1952 dall'americano Kunkle (1) che intendeva sottolineare, con il termine cluster, una delle caratteristiche principali di questa particolare forma di cefalea: il ricorrere degli attacchi "a grappoli". La CG era certamente nota già negli anni '30, quando Horton l'aveva ben descritta su ampie casistiche (2, 3) e forse ancor prima, sotto diverse denominazioni (4-7).

Secondo la classificazione ICHD-II (2004) (8) la CG appartiene alle cefalalgie autonomico-trigeminali (TACs), caratterizzate da episodi di cefalea associata a sintomi che derivano dall'interessamento del sistema parasimpatico cranico (9, 10). Indagini neuroradiologiche condotte nell'animale e nell'uomo suggeriscono che in queste sindromi si verifichi l'attivazione di un riflesso trigemino-parasimpatico fisiologico, mentre i segni determinati da un deficit del sistema simpatico sarebbero fenomeni secondari.

Una base genetica è stata suggerita da studi su famiglie (11, 12) e su gemelli, ma la modalità di trasmissione sembra variare (13). Rispetto alla popolazione generale, i parenti di primo grado dei pazienti hanno un incrementato rischio di sviluppare CG. Le associazioni genetiche identificate sono con i polimorfismi dei recettori dell'ipocretina HCRTR2 1246G > A e della lattico-deidrogenasi, ADH4 925A > G. L'allele G del polimorfismo G1246A del gene HCRTR2 dell'ipocretina, neuropeptide coinvolto nella modulazione dell'informazione nocicettiva da parte dell'ipotalamo, incrementa il rischio di CG. I carriers del genotipo GG mostrano un più alto rischio di malattia rispetto ai rimanenti genotipi (14-17), mentre invece la risposta al trattamento non sembra essere influenzata (18). Anche il genotipo AA del gene ADH4, che interviene nella metabolizzazione dell'alcol a livello epatico, sembra associato a un maggior rischio di sviluppare questa cefalea primaria (OR = 2,33, 95% CI: 1,25-4,3) (19). È stato inoltre dimostrato che i pazienti con genotipo HFE D63D (gene dell'emocromatosi) hanno un'età più tardiva di esordio rispetto ai quelli con genotipo H63H e H63D (20). Tali associazioni possono rendere conto di parte della suscettibilità genetica, ma con molta probabilità sono implicati altri fattori genetici e ambientali come in ogni patologia multifattoriale. Studi di farmacogenetica hanno suggerito che il polimorfismo GNB3 825C > T modifichi la risposta al trattamento ai triptani nei pazienti con CG, alterando la cascata della trasduzione del segnale attraverso i recettori 5HT_{1B/1D} accoppiati alla Proteina G (21). È da sottolineare che gli studi di genetica sono notoriamente difficili nella CG a causa della complessità di questo disturbo cefalalgico primario e della sua bassa prevalenza (22, 23).

Nonostante il quadro clinico della CG sia estremamente tipico, soprattutto in passato i casi di CG erano sottostimati perché non pochi pazienti con questa forma di cefalea venivano erroneamente diagnosticati come affetti da nevralgia del trigemino o sinusite o patologie dentarie. Grazie alla diffusione e generale accettazione della classificazione delle cefalee dell'International Headache Society (IHS) del 1988 (24) e della successiva classificazione ICHD-II (8), che hanno provveduto a formulare precisi criteri clinici necessari per la diagnosi delle singole forme di cefalea, gli equivoci diagnostici relativi alla CG nella pratica clinica sono andati, fortunatamente, via via riducendosi.

Tuttavia in ambito clinico vi è evidenza ancora sia di una ritardata diagnosi che di un inappropriato trattamento (25). Ancora oggi prima della diagnosi di CG, i pazienti possono essere sottoposti a terapie invasive inappropriate quali interventi ai denti e ai seni paranasali. Dopo la diagnosi sono spesso utilizzati farmaci di prevenzione non efficaci (26). Questo suggerisce la necessità di una migliore educazione medica alla CG per ottimizzarne la gestione e sollecita una maggiore attenzione verso questa categoria diagnostica, al fine di assicurarne il *management* e il trattamento più adeguati (27).

I dati più recenti di prevalenza riportano 0,1-0,3% nella popolazione generale (28-34). In un recente studio epidemiologico europeo (Eurolight project) i valori sono risultati dello 0,2-0,3% (35). In una recente meta-analisi la prevalenza lifetime è risultata essere 124 per 100.000 persone (IC 101, 151) e la prevalenza nell'ultimo anno 53 per 100.000 (CI 26, 95). Il rapporto tra forma episodica e forma cronica era di circa 6:1 (36).

La CG predomina nettamente nel sesso maschile (37-40), anche se, nei casi con esordio dagli anni '80 in avanti, la netta prevalenza maschile pare essersi attenuata (30, 41, 42). Il rapporto M:F è 3:1 secondo Manzoni e Stovner (43), mentre nella meta-analisi il rapporto M:F è 4,3:1 e è più elevato nella forma cronica rispetto a quella episodica (15:1 versus 3,8:1) (36).

L'età media d'esordio della CG è intorno ai 29-30 anni, ma è possibile un esordio dopo i 50 anni e anche, seppur raramente, un esordio nell'infanzia (37-40, 44).

La prevalenza nella donna in età fertile è di 7,5 per 100.000 donne. La cefalea a grappolo è una condizione rara in gravidanza e, quando si verifica, rimane inalterata nelle caratteristiche e nella gravità nella maggioranza delle pazienti, rappresentando un notevole problema di gestione sia nella gravidanza sia nell'allattamento (45).

In uno studio condotto in ambito neurologico, la CG rappresentava l'1,2% dei pazienti e il 5,3% delle cefalee giunti all'osservazione (46).

Diagnosi:

- La CG è facile da diagnosticare perché è contraddistinta da attacchi che presentano caratteristiche cliniche chiare e specifiche che tendono a ripetersi con aspetti che si mantengono costanti sia intra- che interindividualmente (47, 48).
- La diagnosi di CG si basa essenzialmente sui dati anamnestici che, pertanto, è necessario siano raccolti con attenzione e in modo dettagliato. Le domande da rivolgere al paziente e il conseguente racconto che ne scaturirà devono riguardare non solo le manifestazioni dei singoli attacchi, ma anche le modalità della loro ricorrenza nel tempo (49).

Anamnesi:

- Per quanto riguarda la diagnosi dei singoli attacchi, è consigliabile seguire la tecnica dell'intervista semistrutturata, prendendo come base i criteri diagnostici formulati nella ICHD-II (8).

Criteri per la diagnosi della cefalea a grappolo:

Terminologia utilizzata in precedenza:

nevralgia ciliare, eritromelalgia del capo, eritroprosopalgia di Bing, emicrania angioparalitica, emicrania nevralgiforme cronica, cefalalgia istaminica, cefalea di Horton, malattia di Harris-Horton, nevralgia emicranica (di Harris), nevralgia petrosa (di Gardner).

Descrizione:

Attacchi caratterizzati da dolore intenso, strettamente unilaterale, orbitario, sovraorbitario, temporale, o in varie combinazioni di tali sedi, della durata di 15-180 minuti, che si manifestano con una frequenza variabile da una volta ogni due giorni a 8 volte al giorno. Gli attacchi si associano a uno o più dei seguenti segni omolaterali al dolore: iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, sudorazione della fronte e del volto, miosi, ptosi, edema palpebrale. Molti pazienti sono irrequieti o agitati durante l'attacco.

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B. Dolore di intensità forte o molto forte, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (senza trattamento)¹
- C. La cefalea è associata a almeno uno dei seguenti sintomi o segni:
 - 1. iniezione congiuntivale e/o lacrimazione omolaterali
 - 2. ostruzione nasale e/o rinorrea omolaterali
 - 3. edema palpebrale omolaterale
 - 4. sudorazione facciale e frontale omolaterale
 - 5. miosi e/o ptosi omolaterali
 - 6. irrequietezza o agitazione
- D. La frequenza degli attacchi è compresa tra 1 ogni due giorni e 8 al giorno²
- E. Non attribuita a altra condizione o patologia³

Nota:

- 1. Durante il decorso della malattia (comunque per meno della metà della sua durata) gli attacchi possono essere di minore intensità e/o di durata inferiore o superiore a quella indicata.
- 2. Durante il decorso della malattia (comunque per meno della metà della sua durata) gli attacchi possono avere una frequenza minore rispetto a quella indicata.
- 3. L'anamnesi, l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono alcuna condizione o patologia elencate nei gruppi 5-12, oppure l'anamnesi e/o l'esame obiettivo generale e/o l'esame obiettivo neurologico ne suggeriscono la presenza, ma questa viene esclusa da appropriate indagini strumentali, oppure ancora la condizione o patologia è presente, ma gli attacchi di cefalea non si manifestano per la prima volta in stretta relazione temporale con essa.

Commenti:

Gli attacchi di CG si associano a un'attivazione della sostanza grigia dell'ipotalamo posteriore. Nel 5% dei casi la cefalea a grappolo presenta una trasmissione ereditaria (autosomica dominante). Gli attacchi si manifestano in periodi attivi, denominati "grappoli", della durata di settimane o mesi e sono intervallati da fasi di remissione della durata di mesi o anni. Il 10-15% dei soggetti presenta un andamento cronico senza periodi di remissione.

In un'ampia casistica sottoposta a un adeguato *follow-up*, il 27% dei soggetti aveva presentato un solo periodo attivo. Questi individui devono essere classificati con il codice diagnostico 3.1 Cefalea a grappolo.

Durante i periodi attivi, così come nelle forme croniche, gli attacchi si manifestano con regolarità, e possono essere scatenati da alcol, istamina o nitroglicerina. Il dolore raggiunge la massima intensità nella regione orbitaria, sovraorbitaria, temporale (o in più di una di queste sedi, in qualsiasi combinazione), ma può estendersi a interessare altre aree del capo. Negli attacchi più intensi il dolore diventa insopportabile. Il paziente di solito non riesce a mantenere la posizione clinostatica e tipicamente cammina avanti e indietro.

Osservazioni:

- Il dolore nella CG è d'intensità particolarmente forte; l'uso di una scala analogica visiva (da 1 a 10) ha mostrato che l'87% dei pazienti colloca l'intensità massima raggiunta dal dolore nel corso dell'attacco tra l'ottavo e il decimo centimetro con una media di 9,17 (50).
- La CG è, per definizione, una cefalea a distribuzione strettamente unilaterale; anche se sono stati descritti in letteratura casi bilaterali, questi sono del tutto sporadici non superando l'1-2% dei pazienti totali nelle diverse e più ampie casistiche riportate (36-39).
- Per quanto riguarda le regioni cranio-facciali interessate dal dolore, non è raro il coinvolgimento, oltre a quelle indicate nei criteri diagnostici della classificazione ICHD-II, anche dell'area frontale (e non solo sovraorbitaria) e di quella occipitale (51).
- È opportuno chiedere al paziente se il dolore è avvertito anche in corrispondenza delle regioni zigomatica e dentaria, il cui riscontro può essere un ulteriore elemento positivo per la diagnosi (38).
- La durata di un attacco spontaneo di CG può superare le 3 ore solo in un numero molto limitato di pazienti e, in questi casi, solo del tutto occasionalmente. La durata maggiore di 3 ore è una delle cause più frequenti di non soddisfacimento dei criteri ICHD-II; questo criterio dovrebbe essere rivisto in una futura revisione dei criteri diagnostici della CG (52).
- Attente revisioni di ampie casistiche di CG hanno documentato la possibilità di casi di CG senza segni autonomici associati al dolore (53, 54).
- Durante l'attacco di CG, la netta maggioranza dei pazienti presenta un comportamento altamente caratteristico: essi non riescono a stare fermi, sembrano presi dall'impulso di muoversi e appaiono agitati (37, 38, 50, 51). È pertanto consigliabile, al momento della raccolta dei dati anamnestici, indagare il comportamento che il paziente assume durante l'attacco.
- Degli otto segni associati, quelli dotati di maggiore sensibilità e specificità sono la lacrimazione, l'ostruzione nasale e la rinorrea omolaterali al dolore. La ptosi palpebrale e la miosi omolaterali al dolore, pur avendo una buona specificità, non sono di facile rilievo da parte del paziente e, di conseguenza, non vi sono molte probabilità che possano essere riferite nel corso della raccolta, anche se scrupolosa, dei dati anamnestici.
- Gli attacchi di CG ricorrono, nella maggior parte dei casi, 1-3 volte al giorno. Quando gli attacchi hanno una durata relativamente lunga (2-3 ore), la loro frequenza tende a essere relativamente bassa (1 ogni 1-2 giorni).
- È utile chiedere ai pazienti se le loro crisi si manifestano in orari preferenziali, tenendo presente che vi sono momenti del giorno (h 14-15, h 21-22) e della notte (h 1-2 o, comunque, in corrispondenza della prima fase REM del sonno) in cui le possibilità di manifestare un attacco sono maggiori (38, 55).

- Tanto più sono presenti, nella raccolta dell'anamnesi, elementi atipici per la diagnosi di CG, tanto più è opportuno pensare a una possibile condizione patologica sottostante di natura organica e diviene quindi indispensabile effettuare un accurato esame obiettivo generale e neurologico e, se del caso, ricorrere agli opportuni accertamenti strumentali.
- Sono stati descritti molti casi di CG sintomatica (56). In una parte dei casi, tuttavia, gli aspetti clinici della cefalea non sono riportati nel dettaglio oppure non risultano effettivamente corrispondere alla CG; in altri casi il *follow-up* dopo l'eliminazione della patologia organica non è sufficiente per dirimere il dubbio tra un ruolo causale e una semplice concomitanza.
- Rimane comunque la possibilità, seppure remota, che una patologia organica cerebrale (malformazioni artero-venose, aneurismi, processi espansivi ipofisari) o cervicale (meningiomi, aspergillomi) si manifesti anche con una sintomatologia algica al capo simile a quella della CG. Le indagini neuroradiologiche possono però essere prese in considerazione in casi particolari, anche in assenza di indicazioni specifiche, come in quei pazienti che sono eccessivamente preoccupati di poter avere una grave patologia organica alla base della loro cefalea (Forza dell'evidenza + Livello di raccomandazione III).
- La raccolta accurata dell'anamnesi permette di distinguere due principali sottotipi di CG, che è possibile differenziare in base al loro diverso pattern temporale: la CG episodica (circa 90% dei casi) e la CG cronica (circa 10% dei casi).

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI FORMA EPISODICA DI CEFALÉE A GRAPPOLO

I criteri di seguito riportati sono gli stessi indicati nella classificazione ICHD-II (33).

Descrizione:

Attacchi di cefalea a grappolo che si manifestano con periodi attivi della durata da 7 giorni a 1 anno, intervallati da periodi di remissione di almeno 1 mese.

Criteri diagnostici:

Attacchi che soddisfino i criteri A-E per 3.1 Cefalea a grappolo.

Almeno due periodi di cefalea ("grappoli") che durano da 7 a 365 giorni, intervallati da periodi di remissione che durano ≥ 1 mese.

Nota:

Il periodo di "grappolo" dura abitualmente da 2 settimane a 3 mesi.

Commento:

Nella 2^a edizione della Classificazione, la durata delle fasi di remissione è stata aumentata fino a un minimo di 1 mese.

Osservazioni:

- Nella maggior parte dei casi il periodo attivo si protrae per 1-2 mesi e il periodo intervallare di remissione dura da alcuni mesi a 2 anni. Molto raramente si possono verificare periodi attivi di meno di una settimana, i cosiddetti minigrappoli (57).
- Può capitare che, all'inizio di un periodo attivo, la frequenza degli attacchi sia inferiore al limite inferiore (un attacco ogni due giorni) indicato nei criteri diagnostici ICHD-II (8).

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI FORMA CRONICA DI CEFALEA A GRAPPOLO

I criteri di seguito riportati sono gli stessi indicati nella classificazione ICHD-II.

Descrizione:

Attacchi di cefalea a grappolo presenti da più di 1 anno, senza remissioni o con remissioni che durano meno di 1 mese.

Criteri diagnostici:

Attacchi che soddisfino i criteri A-E per 3.1 Cefalea a grappolo
Attacchi presenti da >1 anno, in assenza di fasi di remissione o con periodi di remissione che durano <1 mese.

Commento:

La cefalea a grappolo cronica può esordire *de novo* (in passato veniva indicata con il termine di cefalea a grappolo cronica primitiva) oppure evolvere da una forma episodica (in passato veniva indicata con il termine di cefalea a grappolo cronica secondaria). Alcuni pazienti possono passare da una forma cronica a una episodica.

ULTERIORI ELEMENTI

- Il paziente dovrebbe essere interrogato anche sulle proprie abitudini voluttuarie, in particolare il fumo di sigaretta. Infatti, oltre l'80% dei pazienti con CG fuma e più della metà dei fumatori con CG fuma oltre 20 sigarette al giorno (37, 38, 58).
- È opportuno anche chiedere al paziente se è riuscito a individuare possibili fattori scatenanti i singoli attacchi; a questo riguardo, particolare rilievo va dato all'assunzione di bevande alcoliche.
- In passato, nei casi di diagnosi dubbia di CG, venivano effettuati test di attivazione farmacologica dell'attacco con sostanze a azione vasodilatatrice, come la nitroglicerina (59) e l'istamina (60, 61). Con queste sostanze, l'attacco può essere scatenato durante il periodo attivo di CG ma non nella fase intervallare di remissione.
- Il test con nitroglicerina (1 mg per via sublinguale) mostra un'apprezzabile sensibilità ma una scarsa specificità, mentre il test con istamina (0,3-0,5 mg per via sottocutanea) è gravato da una pesante contraddittorietà di risultati (60-62). Dei due test, quello con la nitroglicerina viene anche oggi utilizzato a scopo di ricerca per poter studiare l'attacco di CG, non essendo facile assistere di persona a una crisi spontanea.
- Poiché la diagnosi di CG non presenta particolari difficoltà se la raccolta dei dati anamnestici è completa e accurata, non è necessario ricorrere a test d'induzione farmacologica a scopo diagnostico (Forza dell'evidenza ++, Livello di raccomandazione III).

Informazioni aggiuntive:

- In letteratura sono stati osservati casi di CG sine cefalea caratterizzati da una minore durata e clinicamente da segni autonomici senza cefalea, con o senza dolore extracefalico e dalla risposta alla terapia specifica per la CG. Dal punto di vista fisiopatologico, si ritiene che il nucleo salivatorio superiore sia attivato dal *pacemaker* diencefalico senza successiva attivazione nocicettiva (63).
- Recenti evidenze indicano che, analogamente ai pazienti emicranici, fino al 20% dei pazienti con CG può avere un'aura (prevalentemente visiva), suggerendo nella patogenesi del disturbo il possibile intervento della *spreading depression* corticale (64, 65).
- Circa la metà dei pazienti con CG cronica ha uno *shift* di lato della cefalea. La durata della condizione cronica è maggiore nei pazienti con shift di lato rispetto a quelli senza (66).
- Nei pazienti con CG episodica possono presentarsi fotofobia e fonofobia unilaterali nell'80% dei casi, nella forma cronica nel 40% dei casi (67).

- Uno studio retrospettivo trasversale ha dimostrato che i seguenti tre fattori sono predittivi di risposta all'ossigeno (68): storia pregressa di fumo, attacchi brevi, assenza di cefalea intercritica. Il fumo è più frequente tra i pazienti con CG che nella popolazione generale. Sebbene anche l'uso eccessivo di alcol sia stato inizialmente riportato, non è stato confermato dagli studi più recenti. Al contrario i pazienti con CG sembrano evitare l'alcol, soprattutto nelle fasi attive, per la sua potenzialità di precipitare gli attacchi. Non vi sono studi a lungo termine sugli effetti dell'alcol e del fumo sul corso della CG (69).
In uno studio sulla CG familiare, l'abitudine al fumo e l'uso frequente di alcol (almeno 2-3 volte a settimana) sono risultati più frequenti nei pazienti che nei parenti di primo grado non affetti. Anche i traumi cranici sono risultati più frequenti nei pazienti rispetto ai controlli, sebbene siano talvolta capitati dopo l'esordio della malattia (70).
- Una condizione di allodinia è stata dimostrata nei pazienti con CG, analogamente all'emicrania, anche al di fuori del periodo di grappolo. Recenti evidenze suggeriscono che i pazienti con CG, anche in fase di remissione, presentano una notevole ipersensibilità al dolore pressorio, che non si limita alla regione cefalica interessata (maggiormente alla mastoide dallo stesso lato del dolore), ma che riguarda anche il lato controlaterale non interessato dal dolore e sedi extracefaliche, suggerendo la presenza di una sensibilizzazione centrale (71).
- Alcuni pazienti con CG presentano un dolore cefalico intercritico, generalmente lieve, che è predittivo di una forma più severa della cefalea. Questi pazienti soffrono in genere di una forma cronica, presentano allodinia e hanno una risposta subottimale al sumatriptan (72).
Nelle forme croniche gli attacchi sono unilaterali nella maggioranza dei casi e bilaterali nel 7%; il 48% dei pazienti riporta dolore intercritico. Sintomi che precedono la crisi (quali sensazione di malessere, faticabilità, modificazioni del tono dell'umore) e un'aura sono presenti nel 55% e nel 20% dei pazienti, rispettivamente (73).
- I pazienti con CG hanno una notevole compromissione funzionale durante i periodi attivi di malattia; una disabilità più marcata è evidente nei pazienti con forma cronica. È presente spesso una comorbilità psichiatrica consistente in sintomi depressivi (56%), agorafobia (33%, tendenza al suicidio (25%) e ansia (75%) (73, 74).
I pazienti con CG riportano una limitazione delle attività della vita quotidiana nel 78% dei casi e nel 13% anche al di fuori dei periodi di grappolo. Il 25% riporta una ridotta capacità di partecipare alla vita familiare, ai lavori di casa e alle attività sociali, con una notevole compromissione della qualità di vita. La malattia determina modifiche delle abitudini di vita che non implicano solo l'evitamento dei fattori scatenanti ma anche cambiamenti delle abitudini del sonno (75).
- Nei pazienti con CG vi è una correlazione positiva tra score di depressione, grado di disabilità e alterato metabolismo del glucosio a livello insulare e dell'amigdala misurato con PET, suggerendo un coinvolgimento di queste strutture nella processazione del dolore e nella sofferenza e disabilità a essa connesse (76).
- I pazienti con CG vanno incontro più frequentemente a traumi cranici rispetto ai pazienti emicranici e sono spesso responsabili del loro verificarsi in relazione al loro stile di vita: sono spesso forti bevitori e consumatori di caffè e la maggior parte dei traumi avviene in corso di risse (77). D'altra parte traumi che si verificano prima dell'esordio della CG possono danneggiare strutture nervose centrali e periferiche predisponendo al futuro sviluppo della CG (78).

- Il sonno e la CG sono correlati in diversi modi. Gli attacchi di CG possono essere scatenati dal sonno e ricorrere in determinati stadi del sonno come espressione di un disordine cronobiologico (79). Tuttavia il riscontro di attacchi sia nella fase REM che in quelle non REM nei medesimi pazienti suggerisce che la relazione tra stadi del sonno e CG è eterogenea e, almeno nella forma episodica, non vi è uno specifico pattern della macrostruttura del sonno. È auspicabile quindi un più ampio approccio che tenga conto della microstruttura del sonno, superando la semplicistica dicotomia tra sonno REM e non REM (80).
- Una possibile associazione tra CG e sindrome da apnee ostruttive nel sonno è stata suggerita sulla base dell'ipotesi che entrambi i processi sono generati dall'ipotalamo. Rimane da chiarire l'esatto ruolo che l'apnea nel sonno gioca nel perpetuare e precipitare gli attacchi di CG (81).
Dati recenti suggeriscono una prevalenza di circa il 37% di forame ovale pervio nei pazienti con CG (rispetto al 20% della popolazione generale), ma il contributo di questa comorbidità alla fisiopatologia della CG non è noto (82, 83).

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo generale, effettuato al momento della prima osservazione, deve riguardare almeno i seguenti elementi: segni vitali (pressione arteriosa e frequenza del polso), situazione cardiaca, strutture extracraniche (seni paranasali, arterie extracraniche, muscoli cervicali paraspinali e articolazioni temporo-mandibolari), motilità cervicale (Livello di raccomandazione I).

Deve inoltre essere effettuato un esame obiettivo neurologico rivolto in particolare alla valutazione del fondo dell'occhio, delle dimensioni e reattività pupillari, della motilità oculare estrinseca, delle rime palpebrali, della sensibilità nel territorio d'innervazione del V nervo cranico e del riflesso corneale (Livello di raccomandazione I).

INDAGINI DI LABORATORIO, NEUROFISIOLOGICHE E DI NEUROIMAGING

- Esami di neuroimaging devono essere considerati in tutti i pazienti, soprattutto in quelli con presentazione atipica. Il rilievo di anomalie all'esame obiettivo, non usuali nella CG se si escludono una possibile bradicardia e un possibile segno di Bernard Horner parziale omolaterale al dolore, rende necessaria l'effettuazione di indagini neuroradiologiche (Forza dell'evidenza +).
- Se si sospettano patologie strutturali sottostanti anche in presenza di un'obiettività negativa e di caratteristiche tipiche della CG, i pazienti devono essere sottoposti a un esame di RM cerebrale (84). Anche la CG e altre TACs tipiche possono infatti essere causate da lesioni strutturali. Non vi sono segni e sintomi specifici di allarme. In base al sospetto clinico, dovrebbero essere considerate tecniche aggiuntive (angioRM e angioTC) per la valutazione dei vasi intracranici e cervicali; devono anche essere valutate le regioni sellare e paranasali (85).
- A questo proposito, è opportuno ricordare che la RM può essere più sensibile della TC nell'individuare anomalie di irrilevante significato clinico, ma non è più sensibile nell'individuare anomalie clinicamente significative.
- Molti studi sono stati effettuati nel corso degli ultimi decenni al fine di chiarire i meccanismi fisiopatologici della CG e, sulla base dei risultati ottenuti, sono state via via formulate diverse ipotesi eziopatogenetiche. Interessanti rilievi hanno riguardato soprattutto il circolo carotideo (86), le funzioni neurovegetative (52, 87-92), l'apparato neuroendocrino (93-101), il sistema immunitario (102-106), gli aspetti neurofisiologici (107-108), quelli biochimici (109-115) tra cui in particolare una disfunzione del sistema orexinergico (116-117) e il sistema trigemino-vascolare (118-119).
- L'utilizzo di tecniche avanzate di neuroimaging (PET, RM funzionale) ha, negli ultimi anni, dimostrato un'attivazione dell'ipotalamo posteriore ipsilaterale al dolore durante l'attacco di CG.

indotto da nitroglicerina e negli attacchi spontanei (120-125) e, più recentemente, un'alterazione strutturale stabile dell'ipotalamo posteriore (126). L'evidenziazione dell'attivazione ipotalamica nella CG e nelle altre TACs sottolinea il ruolo svolto da questa struttura nella fisiopatologia di queste cefalee primarie (127). È noto che l'ipotalamo posteriore interviene nella modulazione del dolore craniofacciale e nella CG così come nelle altre TACs svolge un ruolo cruciale oltre che di semplice trigger degli attacchi. Può intervenire nel terminare piuttosto che nell'indurre le crisi e una sua disfunzione può indurre uno stato permissivo centrale facilitante l'innescio degli attacchi (128).
• La riduzione dei livelli di N-acetil-aspartato neuronale in uno studio di RM spettroscopica supporta ulteriormente la disfunzione neuronale ipotalamica nei pazienti con CG episodica al di fuori e durante il periodo di grappolo e in pazienti con forma cronica (129). Uno stato di ipometabolismo dei circuiti frontali discendenti a azione antinocicettiva è inoltre suggerita da recenti studi PET (130).
• Purtroppo, però, a tutt'oggi i notevoli progressi sulle conoscenze dei meccanismi alla base della CG non hanno ancora un riscontro a livello di possibili esami strumentali applicabili a fini diagnostici.
• Per quanto riguarda l'elettroencefalogramma (131), il Doppler transcranico (132), la TC (133) e la RM (134-135) non vi sono evidenze di una qualche utilità nella diagnosi di CG.
• Relativamente alle indagini neuroradiologiche, esse a) dovrebbero essere evitate se non comportano alcuna variazione di atteggiamento terapeutico, b) non sono raccomandate se il paziente non ha maggiori probabilità di presentare significative anomalie rispetto alla popolazione generale.
• Gli esami neurofisiologici hanno scarso valore nella CG in ambito clinico, ma offrono l'opportunità di esplorare lo stato funzionale del tronco dell'encefalo e delle strutture spinali coinvolte nella processazione del dolore. Essi includono lo studio dei riflessi trigemino-facciali, del riflesso nocicettivo di flessione e dei potenziali evocati corticali (136-137).
• I dati elettrofisiologici ottenuti sottolineano il ruolo centrale della disinibizione del sistema nocicettivo trigeminale come meccanismo chiave del dolore nella CG. Sembrano essere presenti una mancanza di abitudine e una modifica dei circuiti trigemino-facciali (138). Un correlato biochimico è rappresentato dalla disfunzione del circuito serotoninergico nucleo del rafe-ipotalamo implicato nella fisiopatologia della CG (139, 140). Un altro recente riscontro è un'anormalità subclinica della trasmissione neuromuscolare rivelata con EMG a singola fibra, più frequente rispetto all'emicrania con aura, di cui rimane tuttavia da chiarire il significato fisiopatologico (141).

TRATTAMENTO

Considerazioni:

• Curare un paziente affetto da cefalea a grappolo è sempre un compito difficile e il risultato finale non dipende quasi mai dalla sola capacità del medico, ma anche dall'attiva partecipazione del paziente.
• Una corretta e puntuale informazione, fornita in modo semplice e comprensibile, diviene parte integrante del trattamento. Essa, deve rassicurare il paziente sulla natura benigna della sindrome e renderlo edotto della possibilità di prevenire o interrompere gli attacchi durante la fase attiva della malattia.
• Queste informazioni risultano estremamente utili per alleviare, almeno in parte, la profonda inquietudine in cui il paziente si trova durante la fase del grappolo, spesso terrorizzato al solo pensiero del riaffacciarsi della crisi.
• Una corretta informazione deve rendere consapevole il malato del fatto che, a oggi, non esiste alcuna terapia in grado di prevenire i periodi attivi, né tanto meno di modificare la storia naturale della malattia.
• Si possono e si devono invece individuare, quando presenti, fattori scatenanti le crisi che, in genere, il paziente impara a riconoscere e a evitare.
• Vale comunque per tutti la regola generale di astenersi, durante la fase attiva, dall'assunzione di bevande alcoliche, dato che l'alcol è un fattore a alto potenziale di scatenamento delle crisi, che non può essere contrastato dalle terapie di profilassi.