
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PREVENZIONE DELL'EMICRANIA

REGOLE GENERALI

La decisione di intraprendere una terapia di profilassi nel trattamento dell'emicrania dipende dalla frequenza e la gravità degli attacchi e da quanto questi alterino la qualità di vita dei pazienti. Generalmente la presenza di almeno due attacchi di emicrania al mese o di emicrania per 4 o più giorni al mese che non rispondono completamente ai farmaci sintomatici sono l'indicazione per iniziare una terapia di profilassi. Gli obiettivi principali di una terapia profilattica sono quelli di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi e migliorare la qualità di vita del paziente, riportandolo ad una efficienza fisica accettabile. Una riduzione del 50% della frequenza o della gravità dell'emicrania può essere considerata una buona risposta al trattamento di profilassi. Obiettivi secondari del trattamento di profilassi sono il miglioramento delle conoscenze e la promozione di studi volti ad evitare la cronicizzazione della cefalea come pure il cattivo uso o l'abuso dei farmaci sintomatici (1).

Come per tutte le terapie anche quella di profilassi dell'emicrania va valutata in relazione al rapporto rischio/beneficio, così da usare la quantità minima di farmaco col minimo rischio di reazioni avverse, controllando i sintomi per un periodo adeguato sino alla sospensione del trattamento.

La scelta del farmaco di profilassi va fatta considerando anche la presenza di condizioni di comorbidità.

DALLA EVIDENCE-BASED MEDICINE (EBM) ALLE RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni per il trattamento dell'emicrania non possono essere il risultato di una semplice somma dei dati clinici pubblicati ottenuta attraverso Medline, ma devono essere il frutto di una discussione tra esperti in grado di valutare i risultati della letteratura alla luce della propria esperienza. Infatti i reports clinici non permettono di stilare graduatorie esplicite per la scelta dei farmaci che non sono stati ancora

sufficientemente valutati anche se già in uso tra i pazienti o già prescritti dai medici (2-4).

GESTIONE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Per minimizzare i rischi e migliorare la compliance del paziente, il trattamento di profilassi andrebbe cominciato a basse dosi, possibilmente con un singolo farmaco. Si aumentano lentamente le dosi fino ad ottenere gli effetti terapeutici in assenza di effetti collaterali, mantenendo il trattamento per 3 mesi prima di sospenderlo. Infatti, i benefici clinici si possono cominciare a vedere a distanza di 1-3 mesi dall'inizio della terapia.

È raccomandabile l'uso di un singolo farmaco alle dosi adeguate e per il tempo appropriato; in questo modo sarà possibile rilevare la relazione tra assunzione del farmaco, efficacia ed effetti collaterali.

Formulazioni a lunga emivita o depot possono migliorare la compliance del paziente. Nel caso di resistenza ad un trattamento di profilassi è consigliabile iniziare un nuovo trattamento farmacologico dopo un periodo di washout.

La presenza di eventuali comorbidità suggerisce di evitare taluni farmaci in particolari condizioni, ad esempio l'uso dei beta-bloccanti nei pazienti con asma, o farmaci che potrebbero peggiorare l'emicrania, come ad esempio la nifedipina per gli ipertesi.

Particolare attenzione andrebbe rivolta all'interazione farmaco-farmaco o farmaco-alimenti, così come non va dimenticato che molti trattamenti di profilassi possono avere effetti teratogeni. Occorre quindi selezionare i trattamenti con il più basso rischio per il feto.

RACCOMANDAZIONI PER I PAZIENTI

Il problema principale nella terapia di profilassi è la compliance del paziente. La compliance del paziente è infatti inversamente proporzionale alla durata della terapia e al numero di compresse/die assunte. Se è possibile si deve pertanto ridurre il numero delle somministrazioni e cercare di coinvolgere i pazienti nella scelta del proprio trattamento. I pazienti devono essere chiaramente informati su come e quando assumere il farmaco e sui possibili

effetti collaterali. Altro elemento importante è quello di spiegare loro la reale efficacia del farmaco e l'effetto della terapia sull'evoluzione della malattia e sulla qualità della vita.

Per poter valutare l'efficacia della terapia di profilassi i pazienti dovrebbero essere abituati a seguire uno schema di trattamento fisso e a compilare con attenzione le carte-diario che consentono di registrare la frequenza, gravità e durata della cefalea, la disabilità, i farmaci assunti e gli effetti collaterali. Esse dovrebbero essere considerate "necessarie" per la valutazione dell'effetto di trattamento di profilassi dell'emicrania.

LA PREVENZIONE PRIMARIA DELL'EMICRANIA

L'emicrania potrebbe essere considerata una particolare risposta del cervello, probabilmente geneticamente determinata, a "triggers" esterni ed interni per i quali sembra essere presente una più bassa soglia.

Un trattamento di profilassi razionale dovrebbe innalzare tale soglia, limitando al contempo i fattori scatenanti e riducendo in questo modo il numero e l'intensità degli attacchi.

È quindi opportuno che nella profilassi primaria dell'emicrania i pazienti focalizzino la loro attenzione all'identificazione dei propri fattori "trigger", così da evitarli, modificando lo stile di vita. Per facilitare tale compito è di fondamentale importanza il diario della cefalea dove i pazienti devono, per ogni attacco, registrare quali fattori sono stati potenzialmente scatenanti. I fattori scatenanti più comuni sono elencati nella Tabella 1.

Essi sono in grado di scatenare un attacco di emicrania entro tempo breve dalla loro esposizione. Non sono, di per sé, in grado di indurre sempre l'attacco e necessitano della presenza di altri cofattori per scatenare le crisi ed, anche nello stesso paziente, il singolo fattore non sempre è in grado di indurre costantemente la crisi. D'altra parte, uno stile di vita "perfetto" non è in grado di prevenire tutti gli attacchi emicranici in tutti i pazienti.

Uno o più fattori scatenanti sono riferiti da una grande maggioranza dei pazienti emicranici (dal 64 al 90% dei casi), in particolare senza aura. I più frequenti sono lo stress e la tensione emotiva.

Anche il cibo è considerato un fattore precipitante: molti soggetti ritengono che l'evitare determinati cibi sia sufficiente per ridurre la frequenza delle crisi.

Allergie o intolleranze alimentari, più o meno accertate, sono considerate spesso responsabili degli attacchi emicranici, anche se, solo raramente, le crisi sono scatenate da un alimento specifico. L'assunzione di alcol favorisce la comparsa di emicrania in una percentuale che oscilla dal 20% al 52% dei pazienti. Non ci sono dati univoci riguardanti il tipo di alcolico assunto e quindi sulle differenze tra birra, vino rosso e vino bianco. Anche altri alimenti, quali il formaggio, il cioccolato, gli agrumi, i cibi grassi ed i fritti sono imputati quali possibili fattori scatenanti le crisi con una incidenza che varia dal 10% al 45%.

Peatfield (5) ha riportato nel 19% dei pazienti emicranici esaminati un'ipersensibilità al formaggio o al cioccolato o ad entrambi i cibi, mentre l'11% era ipersensibile agli agrumi. Il meccanismo esatto che innesca queste forme di emicrania è ignoto; si ritiene, tuttavia, che esso sia da imputarsi alla liberazione di serotonina dalla parete intestinale, piuttosto che la conseguenza di reazioni allergiche in senso stretto.

Il digiuno è descritto quale fattore di scatenamento dell'attacco emicranico nel 25% dei bambini e nel 40% degli adulti.

Nel 24%-64% delle donne che soffrono di emicrania senza aura un fattore scatenante è rappresentato dal mestruo. I fattori ormonali possono essere infatti considerati sia come fattori predisponenti che come fattori scatenanti.

Anche il dormire troppo o troppo poco sono ritenuti possibili fattori scatenanti, così come la fatica.

Le variazioni meteorologiche sono spesso invocate quali fattori scatenanti le crisi emicraniche in percentuali variabili di pazienti (dal 7% al 43%). Non è stata però dimostrata una correlazione diretta tra clima o variazioni meteorologiche e comparsa delle crisi.

Luci fioche, molto forti o psichedeliche sono ritenute ulteriori fattori scatenanti dell'attacco, ma solo nei pazienti con emicrania senz'aura (6).

Tra gli altri fattori sono da menzionare alcune tecniche diagnostiche, quali ad esempio l'angiografia nel distretto cranico oppure i traumi cranici, l'esercizio fisico o l'altitudine. L'attività sessuale, contrariamente a quanto ritenuto, non sembra essere in grado di precipitare crisi emicraniche.

TABELLA 1: Fattori trigger più comuni per emicrania

Ormoni	Mestruazioni, ovulazione, contraccettivi orali
Dieta	Alcool, nitriti, glutammato monosodico, aspartame, cioccolato, formaggi, digiuno
Fattori psicologici	Stress, post-stress (fine settimana e vacanze), ansia, paura, depressione
Fattori ambientali	Flash, luci intermittenti o fluorescenti, modificazioni climatiche, profumi, altitudine
Sonno	Mancanza di sonno o eccessivo sonno
Farmaci	Nitroderivati, istamina, reserpina, idralazina, ranitidina, estrogeni, cocaina, marijuana
Altri	Traumi cranici, esercizio fisico

MODIFICAZIONI COMPORTAMENTALI

La prima raccomandazione per i pazienti sarebbe quello di evitare i fattori scatenanti. Per ottenere questo è necessario che essi conoscano i loro fattori specifici, ed è pertanto necessario controllare attentamente la carta diario ad ogni visita medica.

Quando lo stress è il fattore scatenante principale è utile intraprendere un trattamento comportamentale per ridurre l'intervento degli eventi stressanti poiché la sola terapia farmacologica non è in grado di controllare completamente gli attacchi. In queste situazioni sono raccomandabili tecniche di rilassamento muscolare, incluso il biofeedback, così come l'esercizio fisico.

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere intrapreso insieme alle misure comportamentali al fine di ottenere una significativa riduzione degli attacchi e un miglioramento della qualità della vita.

RIVALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI

La diagnosi dovrebbe essere riesaminata:

- In caso di emicrania ad alta frequenza.
- Quando almeno tre trattamenti con diversi farmaci di profilassi si sono dimostrati inefficaci.

-
- In presenza di abuso di analgesici.
 - Quando si registrano modificazioni della sintomatologia (ad es. compaiono sintomi focali, vi sono variazioni della frequenza, intensità o durata della cefalea, ecc.).

TRATTAMENTO DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA

CLASSI FARMACOLOGICHE

Pochi farmaci sono stati studiati secondo i criteri della evidence-based medicine (EBM) per il trattamento di profilassi dell'emicrania. Di seguito sono riportati i farmaci la cui efficacia è stata valutata in studi controllati condotti verso placebo o altri principi attivi con questa indicazione.

Beta-bloccanti

L'esatto meccanismo d'azione dei beta-bloccanti non è del tutto chiaro, ma probabilmente questi farmaci agiscono attraverso un effetto sui sistemi monoaminergici centrali incluso quello serotoninergico.

Non tutti i beta-bloccanti sono indicati nella profilassi dell'emicrania: quelli che si sono dimostrati efficaci sono l'atenololo, il metoprololo, il nadololo e il propranololo (7-56). Essi sono controindicati in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, nel diabete mellito, nello scompenso cardiaco e nelle malattie vascolari periferiche. Vi è una controindicazione parziale in gravidanza.

Atenololo e nadololo sono eliminati per via renale e presentano minor effetti collaterali a carico del SNC. Il fallimento di un trattamento di profilassi con un beta-bloccante non è predittivo dell'attività di altri beta-bloccanti, pertanto sono sicuramente appropriati ulteriori tentativi, utilizzando altri farmaci della stessa classe. La terapia deve essere cominciata a basse dosi ed aumentata progressivamente, se necessario.

Quando gli attacchi di emicrania sono controllati, si possono ridurre lentamente le dosi. La sospensione improvvisa di un beta-bloccante può indurre una cefalea da rebound con un aumento della frequenza degli attacchi e la comparsa di segni adrenergici, come un aumento della pressione arteriosa.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti agiscono modulando la neurotrasmissione ed influenzando il tono vascolare. Essi inducono vasodilatazione ed esercitano una azione citoprotettiva prevenendo l'ingresso del calcio all'interno delle cellule e riducendo il danno ipossico. Gli effetti di questi farmaci sono gradualmente e l'effetto terapeutico si può manifestare dopo alcuni mesi di trattamento e può essere accompagnato dalla comparsa di alcuni effetti collaterali.

Tra tutti gli agenti disponibili, flunarizina (**Livello di evidenza A, Livello di raccomandazione I**) e verapamil (**Livello di evidenza B, Livello di raccomandazione II**) sono quelli più comunemente usati per la profilassi dell'emicrania (57-77). Il beneficio principale è la riduzione della frequenza degli attacchi, e l'efficacia globale dei calcio-antagonisti è paragonabile a quella dei beta-bloccanti almeno per la flunarizina (riduzione di circa il 50% degli attacchi). I dati relativi alla nimodipina e alla nifedipina sono meno significativi (78-82)

I calcio-antagonisti sono controindicati in gravidanza, in caso di ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia o aritmie. Inoltre, devono essere usati con cautela in pazienti con Malattia di Parkinson, blocco atrio-ventricolare e in pazienti in terapia con beta-bloccanti ed inibitori delle MAO. La flunarizina non è consigliata nei pazienti con una pregressa storia di depressione o con depressione in atto o in quelli con sintomi extrapiramidali.

Antagonisti della Serotonina

Il pizotifene è un antagonista dei recettori della serotonina con modesti effetti antiistaminici e colinergici. Nonostante la sua efficacia nell'emicrania, con un beneficio nel 50-64% dei casi, non è scevro da effetti che includono aumento ponderale ed astenia (**Livello di evidenza A, Raccomandazione IIIb**) (83-86).

La metisergide è un derivato semisintetico dell'ergometrina con azione antagonista sui recettori 5-HT₁ e 5-HT₂. Si è dimostrata particolarmente attiva nel trattamento dei casi resistenti alle altre terapie di profilassi e nei casi con alta frequenza di crisi (86). Le controindicazioni comprendono gravidanza, malattie vascolari periferiche, arteriosclerosi grave, malattie coronariche, ipertensione grave, tromboflebite o cellulite degli arti, ulcera peptica, malattie fibrotiche, malattie polmonari, malattie del collagene, insufficienza epa-

tica o renale, valvulopatie cardiache, cachessia o le infezioni gravi. La metisergide può indurre la comparsa di fibrosi retroperitoneale, pleurica o fibrosi delle valvole cardiache, con una incidenza stimata di 1/5000 pazienti trattati.

L'uso dovrebbe essere pertanto riservato ai casi gravi nei quali gli altri trattamenti di profilassi dell'emicrania siano stati inefficaci e ponendo grande attenzione al rapporto rischio-beneficio. Questo farmaco in Italia è stato ritirato dal commercio.

Antidepressivi Triciclici

L'amitriptilina si è rivelata efficace nella profilassi dell'emicrania, soprattutto in presenza di una cefalea di tipo tensivo concomitante (**Livello di evidenza A, Raccomandazione I**). Il meccanismo d'azione non è correlato alla sua attività antidepressiva. L'amitriptilina determina un'inibizione del reuptake della noradrenalina e serotonina, inducendo una "down regulation" dei recettori beta-adrenergici e serotoninergici a livello centrale. La dose efficace è variabile (27, 87-91), ma dieci milligrammi per os ogni sera rappresentano il dosaggio iniziale, che deve essere aumentato di 10 milligrammi la settimana, fino a 50 mg al giorno. Dosi più elevate potrebbero essere necessarie nel caso di una depressione concomitante.

La nortriptilina può indurre, in minor misura, astenia ed effetti anticolinergici rispetto all'amitriptilina. Le controindicazioni dei farmaci della classe includono: gravi malattie cardiache, malattie epatiche, renali, prostatiche e tiroidee, glaucoma, ipotensione, disordini convulsivi e l'uso di un IMAO. Gli antidepressivi triciclici dovrebbero essere usati con cautela in pazienti anziani per gli effetti anticolinergici.

Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI)

Sono pochi gli studi disponibili sull'uso degli SSRI nella profilassi dell'emicrania (92-98).

Al momento non vi sono evidenze definitive che supportino l'efficacia di questi farmaci nella prevenzione degli attacchi emicranici.

Alfa-2 agonisti

La maggioranza degli studi sul trattamento di profilassi dell'emicrania riguarda la clonidina che però non ha dimostrato una efficacia superiore al placebo (99-113). Risultati negativi sono stati ottenuti anche con la guanfacina (114).

Antiepilettici

Valproato di sodio, acido valproico, e sodio divalproato hanno mostrato risultati eccellenti nella profilassi dell'emicrania in studi clinici randomizzati (**Livello di evidenza A, Raccomandazione I**) (115-120).

Questi farmaci dovrebbero essere usati con cautela in pazienti che assumono ASA o Warfarin, poiché essi potrebbero interferire con l'emostasi e la coagulazione. Effetti collaterali principali sono nausea, alopecia, tremori ed aumento di peso; il loro uso cronico è stato associato con epatotossicità, particolarmente nei bambini. Potrebbero anche causare difetti del tubo neurale e non dovrebbero essere somministrati a donne in gravidanza accertata o presunta.

La gabapentina, un farmaco GABA-ergico, si è dimostrato efficace nella prevenzione dell'emicrania (121-122). In un recente studio multicentrico, in doppio cieco controllato, questo farmaco si è dimostrato più efficace del placebo nel controllare la frequenza degli attacchi emicranici (122). Gli effetti collaterali più frequenti sono sonnolenza e vertigini.

Il topiramato e la lamotrigina hanno una modesta efficacia nella profilassi dell'emicrania (123-130). Gli effetti collaterali più frequenti per il topiramato sono disturbi cognitivi, sedazione, diarrea, perdita di peso e vertigini. Recentemente sono stati segnalati, dopo un mese di terapia, riduzione del visus, miopia ed episodi acuti di glaucoma ad angolo chiuso.

La lamotrigina si è dimostrata scarsamente efficace nel prevenire l'emicrania senza aura, mentre si è rivelata efficace nel prevenire gli attacchi in caso di emicrania con aura ad alta frequenza (128-130). Gli effetti collaterali più frequenti furono: rash cutanei, potenzialmente fatali, astenia, cefalea e vertigini, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotizzante, reazioni di ipersensibilità.

Gli studi condotti sull'uso della carbamazepina nella profilassi dell'e-

micrania non sono recenti ed i dati della letteratura non sono conclusivi rispetto all'efficacia di questo farmaco (131-132).

Farmaci antiinfiammatori (FANS)

Il meccanismo di azione principale dei FANS consiste nell'inibizione della ciclo-ossigenasi nelle due isoforme, anche in assenza di infiammazione. Questi farmaci si sono rivelati efficaci, oltre che nella terapia sintomatica, anche nella prevenzione del dolore emicranico (**Livello di evidenza B, Raccomandazione II**). Evidenze a favore di un'efficacia nella profilassi dell'emicrania sono disponibili per l'acido acetilsalicilico, il flurbiprofene, il lornoxicam, l'acido mefenamico, il ketoprofene, il naprossene ed il naprossene sodico (2, 133-146). Sia il naprossene che il naprossene sodico si sono rivelati utili nella prevenzione degli attacchi premestruali (**Livello di evidenza B, Raccomandazione II**) (147, 148). I FANS dovrebbero essere usati solo per la profilassi intermittente piuttosto che continuativa, nel caso di attacchi premestruali, a causa di importanti effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico (**Livello di evidenza B**) (149, 150).

Diidroergotamina

La diidroergotamina, nella formulazione a lento rilascio, in varie dosi, è risultata efficace nel prevenire attacchi emicranici (151, 152) come pure la diidroergocriptina (153).

Lisuride

La lisuride è risultata efficace e ben tollerata nella profilassi dell'emicrania in due studi (154, 155). In uno studio in aperto nel 61,4% dei pazienti la frequenza degli attacchi emicranici era ridotta di più del 50% dopo tre mesi di trattamento e la tollerabilità era buona (154).

Riboflavina

La riboflavina ad alte dosi (maggiori di 400 mg) ha mostrato una buona efficacia nel prevenire gli attacchi di emicrania (156), con una bassa percen-

tuale di eventi indesiderati. Essi consistono in dolore addominale e diarrea. Questo farmaco, alle dosi utilizzate, non è facilmente reperibile in Italia.

Estrogeni

Alcune evidenze cliniche hanno mostrato l'efficacia di dosi elevate di estradiolo (1,5 mg/die in gel) nel trattamento di profilassi dell'emicrania mestruale con una riduzione significativa del numero di attacchi (157, 158). La dose più bassa (50 mg/die) si è dimostrata inefficace. Studi preliminari suggeriscono una possibile efficacia dell'associazione tra flumedroxone e metisergide (86).

Tanacetum Parthenium

L'efficacia del Tanacetum nel prevenire l'emicrania non è riconosciuta da tutti. Alcuni studi mostrano una riduzione dell'intensità del dolore e dei sintomi associati, mentre altri mostrano un aumento di frequenza degli attacchi o nessuna differenza rispetto al placebo (159-162).

Magnesio

Il Magnesio si è dimostrato efficace nel prevenire gli attacchi emicranici in tre trials clinici (163-165).

LIVELLI DI EVIDENZA, EFFETTO SCIENTIFICO, VALUTAZIONE CLINICA

L'elenco dei farmaci di profilassi con i rispettivi livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica ed osservazioni è riportato nella Tabella 2. La Tabella 3 riporta invece i gruppi di raccomandazione dei farmaci di profilassi dell'emicrania. Le interazioni farmacologiche, significative dal punto di vista clinico, dei farmaci di profilassi dell'emicrania sono mostrate nella Tabella 4.

Riferimenti bibliografici

1. Tfelt-Hansen P, Welch KMA. General principles of pharmacological treatment. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welsh KMA, (eds). *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993;pp299-303.
2. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tilsky J, Hasselbald V. Drug treatment for the prevention of migraine headache. Technical Review 2.3 1999 (prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service; NTIS accession no. 127953).
3. McCrory DC, Matchar DB, Rosenberg JH, Silberstein SD. Evidence-based guidelines for migraine headache. US Headache Consortium. 2000; (<http://www.ahsnet.org/guidelines.php>), (<http://www.aan-net.org/MembersOnly/headachemain.htm>).
4. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, (eds). *Blue Books of Practical Neurology: Headache*. Butterworth-Heinemann, Boston, 1997;pp201-25.
5. Peatfield RC. Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache* 1995;35(6):355-7.
6. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am* 2001;85(4):911-41.
7. Ahuja GK, Verma AK. Propranolol in prophylaxis of migraine. *Indian J Med Res* 1985;82:263-5.
8. Børgesen SE, Nielsen JL, Møller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. *Acta Neurol Scand* 1974;50(5):651-6.
9. Dahlöf C. No clearcut long-term prophylactic effect of one month of treatment with propranolol in migraineurs. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl. 6):459-60.
10. Forssman B, Henriksson KG, Johannsson V, Lindvall L, Lundin H. Propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1976;16(5):238-45.
11. Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1986;73(5):490-2.
12. Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. *Acta Neurol Scand* 1986;73(4):423-7.
13. Pita E, Higuera A, Bolaños J, Perez N, Mundo A. Propranolol and migraine. A clinical trial. *Arch Farmacol Toxicol* 1977;3(3):273-8.
14. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Feve J, Masson M, Masson C, Dry J, Koulikovsky G, Nguyen G, et al. Long-acting propranolol in

-
- migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989;9(4):247-53.
15. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31(5):333-40.
 16. Stensrud P, Sjaastad O. Short-term clinical trial of propranolol in racemic form (Inderal), D-propranolol and placebo in migraine. *Acta Neurol Scand* 1976;53(3):229-32.
 17. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984;69(1):1-8.
 18. Gerber WD, Schellenberg R, Thom M, Haufe C, Bolsche F, Wedekind W, Niederberger U, Soyka D. Cyclandelate versus propranolol in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 1995;10(1):27-35.
 19. al-Qassab HK, Findley LJ. Comparison of propranolol LA 80 mg and propranolol LA 160 mg in migraine prophylaxis: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1993;13(2):128-31.
 20. Carroll JD, Reidy M, Savundra PA, Cleave N, McAinsh J. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine: a comparative study of two doses. *Cephalalgia* 1990;10(2):101-5.
 21. Havanka-Kanniainen H, Hokkanen E, Myllylä VV. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine. Comparison of the daily doses of 80 mg and 160 mg. *Headache* 1988;28(9):607-11.
 22. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci* 1992;19(3):340-5.
 23. Lücking CH, Oestreich W, Schmidt R, Soyka D. Flunarizine vs. propranolol in the prophylaxis of migraine: two double-blind comparative studies in more than 400 patients. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl. 8):21-6.
 24. Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29(4):219-24.
 25. Shimell CJ, Fritz VU, Levien SL. A comparative trial of flunarizine and propranolol in the prevention of migraine. *S Afr Med J* 1990;77(2):75-7.
 26. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double-blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000;48(3):223-6.
 27. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache* 1981;21(3):105-9.
 28. Steardo L, Bonuso S, Di Stasio E, Marano E. Selective and non-selective beta-blockers: are both effective in prophylaxis of migraine? A clinical trial versus methysergide. *Acta Neurol (Napoli)* 1982;4(3):196-204.

-
29. Kjærsgård Rasmussen MJ, Holt Larsen B, Borg L, Soelberg Sørensen P, Hansen PE. Tolfenamic acid versus propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 1994;89(6):446-50.
 30. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997;54(9):1141-5.
 31. Behan PO, Reid M. Propranolol in the treatment of migraine. *Practitioner* 1980;224(1340):201-3.
 32. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, de Fine Olivarius B. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol: a comparison with placebo. *Cephalalgia* 1983;3(4):207-12.
 33. Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis. A double-blind trial. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(3B):536-41.
 34. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4(2):91-6.
 35. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, Johansson F, Kinnman J, Palhagen SE, Samuelsson M, Strandman E. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand* 1984;70(3):160-8.
 36. Ryan RE Sr. Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984;108(4 Pt. 2):1156-9.
 37. Cortelli P, Albani F. Propranolol in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1994;51(12):1181-2.
 38. Olerud B, Gustavsson CL, Furberg B. Nadolol and propranolol in migraine management. *Headache* 1986;26(10):490-3.
 39. Goslin RE, Gray RN, McCrory DC, Penzien D, Rains J, Hasselblad V. Behavioral and physical treatments for migraine headache. Technical Review 2.2. February 1999 (prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service; NTIS accession no. 127946).
 40. Ekblom K, Lundberg PO. Clinical trial of LB-46 (d, 1-4-(2-hydroxy-3-isopropyl-aminopropoxy) indol: An adrenergic beta-receptor blocking agent in migraine prophylaxis. *Headache* 1972;12(1):15-7.
 41. Kuritzky A, Hering R. Prophylactic treatment of migraine with long acting propranolol. A comparison with placebo. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl. 6):457-78.
 42. Solomon GD. Verapamil and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Headache* 1986;26:325.

-
43. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983;23(4):188-90.
 44. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Javerfalk 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.
 45. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Am Osteopath Assoc* 1984;84(4):343-7.
 46. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr, Sudilovsky A. Nadolol: its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983;23(1):26-31.
 47. Sudilovsky A, Elkind AH, Ryan RE Sr, Saper JR, Stern MA, Meyer JH. Comparative efficacy of nadolol and propranolol in the management of migraine. *Headache* 1987;27(8):421-6.
 48. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr, Sudilovsky A. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *Panminerva Med* 1982;24(2):89-94.
 49. Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, Mayer K, Schroth G. Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis - a double-blind crossover study. *Headache* 1985;25(2):107-13.
 50. 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.
 51. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, Vilming S, Olesen J. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* 1987;7(4):231-8.
 52. 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.
 53. Widerøe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *Br Med J* 1974;2(921):699-701.
 54. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984;252(18):2576-80.
 55. 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.
 56. 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.

-
57. al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, al Jaber M, Khoja W. Flunarizine in migraine: a double-blind placebo-controlled study (in a Saudi population). *Headache* 1992;32(9):461-2.
 58. Diamond S, Freitag FG, Luis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981;21(6):235-9.
 59. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985;5(1):31-7.
 60. Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E. Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 2):173-5.
 61. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986;6(1):7-14.
 62. Thomas M, Behari M, Ahuja GK. Flunarizine in migraine prophylaxis: an Indian trial. *Headache* 1991;31(9):613-5.
 63. Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Micieli G, Zanferrari C, Grazzi L, Fabbrini G, Cavallini A, Granella 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.
 64. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, Nohr P, Pedersen KK, Schroder 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.
 65. Grotmeyer KH, Schlake HP, Husstedt IW, Rolf LH. Metoprolol versus flunarizine: a double-blind cross-over study. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl. 6):465-6.
 66. 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.
 67. Louis P, Spierings EL. Comparison of flunarizine (Sibelium) and pizotifen (Sandomigran) in migraine treatment: a double-blind study. *Cephalalgia* 1982;2(4):197-203.
 68. Rascol A, Montastruc JL, Rascol O. Flunarizine versus pizotifen: a double-blind study in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26(2):83-5.
 69. Agnoli A, Bussone G, Mailland F, Manzoni GC, Martucci N, Nappi G. Dihydroergokryptine vs. flunarizine in the basic treatment of migraine without aura. *Cephalalgia* 1991;11(11):216-7.
 70. Bussone G, Baldini S, D'Andrea G, Cananzi A, Frediani F, Caresia L, Ferro Milone F, Boiardi A. Nimodipine versus flunarizine in common migraine: a controlled pilot trial. *Headache* 1987;27(2):76-9.

-
71. Lamsudin R, Sadjimin T. Comparison of the efficacy between flunarizine and nifedipine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1993;33(6):335-8.
 72. 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.
 73. 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.
 74. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984;34(7):973-6.
 75. Solomon GD, Steel JC, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983;250(18):2500-2.
 76. Ansel E, Fazzone T, Festenstein R, et al. Nimodipine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1988;8(4):269-72.
 77. Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Headache* 1989;29(10):639-42.
 78. Gelmers HJ. Nimodipine, a new calcium antagonist, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983;23(3):106-9.
 79. Havanka-Kanniainen H, Hokkanen E, Myllyla VV. Efficacy of nimodipine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1985;5(1):39-43.
 80. McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989;39(2 Pt. 1):284-6.
 81. Shukla R, Garg RK, Nag D, Ahuja RC. Nifedipine in migraine and tension headache: a randomized double-blind crossover study. *J Assoc Physicians India* 1995;43(11):770-2.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Mastro Simone F, Iaccarino C, de Caterina G. Efficacy and tolerance of cyclandelate versus pizotifen in the prophylaxis of migraine. *J Med* 1992;23(1):1-16.
 85. Spierings EL, Messinger HB. Flunarizine vs. pizotifen in migraine prophylaxis: a review of comparative studies. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl. 8):27-30.

-
86. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998;18(7):421-35.
 87. Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression: effect of amitriptyline prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc* 1976;101:234-7.
 88. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979;36(11):695-9.
 89. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36(4):684-90.
 90. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44(5):486-9.
 91. Bonuso S, Di Stasio E, Barone P, Steardo L. Timed-release dihydroergotamine in the prophylaxis of mixed headache. A study versus amitriptyline. *Cephalalgia* 1983;3(Suppl. 1):175-8.
 92. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32(2):101-4.
 93. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE 3rd, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34(9):497-502.
 94. 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.
 95. Bánk J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994;34(8):476-8.
 96. Oguzhanoglu A, Sahiner T, Kurt T, Akalin O. Use of amitriptyline and fluoxetine in prophylaxis of migraine and tension-type headaches. *Cephalalgia* 1999;19(5):531-2.
 97. Andersson PG, Petersen EN. Propranolol and femoxetine, a HT-uptake inhibitor, in migraine prophylaxis. A double-blind crossover study. *Acta Neurol Scand* 1981;64(4):280-8.
 98. Kangasniemi PJ, Nyrke T, Lang AH, Petersen E. Femoxetine – a new 5-HT uptake inhibitor – and propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 1983;68(4):262-7.
 99. Adam EI, Gore SM, Price WH. Double-blind trial of clonidine in the treatment of migraine in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1978;28(195):587-90.
 100. Boisen E, Deth S, Hübbe P, Jansen J, Klee A, Leunbach G. Clonidine in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1978;58(5):288-95.
 101. Bredfeldt RC, Sutherland JE, Kruse JE. Efficacy of transdermal clonidine for headache prophylaxis and reduction of narcotic use in migraine patients. A randomized crossover trial. *J Fam Pract* 1989;29(2):153-6.

-
102. Das SM, Ahuja GK, Narainaswamy AS. Clonidine in prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1979;60(4):214-7.
 103. Kallanranta T, Hakkarainen H, Hokkanen E, Tuovinen T. Clonidine in migraine prophylaxis. *Headache* 1977;17(4):169-72.
 104. Mondrup K, Møller CE. Prophylactic treatment of migraine with clonidine. A controlled clinical trial. *Acta Neurol Scand* 1977;56(5):405-12.
 105. Ryan RE Sr, Diamond S, Ryan RE Jr. Double-blind study of clonidine and placebo for the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1975;15(3):202-10.
 106. Shafar J, Tallett ER, Knowlson PA. Evaluation of clonidine in prophylaxis of migraine. Double-blind trial and follow-up. *Lancet* 1972;1(7747):403-7.
 107. Sjaastad O, Stensrud P. 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (ST 155 or Catapresan) as a prophylactic remedy against migraine. *Acta Neurol Scand* 1971;47(1):120-2.
 108. Stensrud P, Sjaastad O. Clonidine (Catapresan)-double-blind study after long-term treatment with the drug in migraine. *Acta Neurol Scand* 1976;53(3):233-6.
 109. Wilkinson M. Preliminary report on the use of clonidine (Boehringer Ingelheim) in the treatment of migraine. *Res Clin Stud Headache* 1970;3:315-20.
 110. Louis P, Schoenen J, Hedman C. Metoprolol vs. clonidine in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985;5(3):159-65.
 111. Kåss B, Nestvold K. Propranolol (Inderal) and clonidine (Catapressan) in the prophylactic treatment of migraine. A comparative trial. *Acta Neurol Scand* 1980;61(6):351-6.
 112. (Autori non riportati). Clonidine in migraine prophylaxis – now obsolete. *Drug Ther Bull* 1990;28(20):79-80.
 113. Behan PO. Prophylactic treatment for migraine: a comparison of pizotifen and clonidine. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl. 3):524-5.
 114. Elkind AH, Webster C, Herbertson RK. Efficacy of guanfacine in a double-blind parallel study for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):369-70.
 115. Klapper JA. An open label cross-over comparison of divalproex sodium and propranolol HCl in the prevention of migraine headaches. *Headache Q* 1994;5(1):50-3.
 116. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17(2):103-8.
 117. Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhaupl 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.

-
118. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, Rapoport AM, Silber CJ, Deaton RL. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995;52(3):281-6.
 119. 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.
 120. 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.
 121. Wessely P, Baumgartner C, Klingler D, et al. Preliminary results of a double-blind study with the new migraine prophylactic drug gabapentin. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl. 6):477-8.
 122. 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 Ther* 2000;151(3):145-8.
 123. Edwards KR, Glantz MJ, Norton A, Cross N. Prophylactic treatment of episodic migraine with topiramate: a double-blind, placebo-controlled trial in 30 patients. *Cephalalgia* 2000;20:316.
 124. Potter DL, Hart DE, Calder CS, Storey JR. A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel study to determine the efficacy of topamax (topiramate) in the prophylaxis of migraine. *Neurology* 2000;54(Suppl. 3):A14. (Abstract).
 125. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Use of topiramate as prophylactic treatment in migraine: result of a pilot study. *Cephalalgia* 2000;20:338-57.
 126. Randal L, Von Seggern RL, Lisa K, Mannix LK, James U. Efficacy of topiramate in migraine prophylaxis: a retrospective chart analysis. *Neurology* 2000;54(Suppl. 3):A267. (Abstract).
 127. Young WB, Hopkins MM, Sanchez Del Rio M, Shechter AL. The effect of topiramate on weight in chronic daily headache and episodic migraine patients. *Cephalalgia* 2000;20:338-57.
 128. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17(2):109-12.
 129. 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.
 130. Lampl C, Buzath A, Klingler D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura - a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19(1):58-63.
 131. Rompel H, Bauermeister PW. Aetiology of migraine and prevention with car-

-
- bamazepine (Tegretol): results of a double-blind, cross-over study. *S Afr Med J* 1970;44(4):75-80.
132. Anthony M, Lance JW, Somerville B. A comparative trial of prindolol, clonidine and carbamazepine in the interval therapy of migraine. *Med J Aust* 1972;1(26):1343-6.
 133. O'Neill BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978;2(8101):1179-81.
 134. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr. Migraine prophylaxis: a new approach. *Laryngoscope* 1981;91(9 Pt. 1):1501-6.
 135. Masel BE, Chesson AL, Peters BH, Levin HS, Alperin JB. Platelet antagonists in migraine prophylaxis. A clinical trial using aspirin and dipyridamole. *Headache* 1980;20(1):13-8.
 136. Couch JR, Bears CM, Verhulst S. Fenopropfen in migraine prophylaxis. *Headache* 1987;27(5):289.
 137. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, Mehta ND. Fenopropfen in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 1987;27(5):246-9.
 138. Solomon GD, Kunkel RS. Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine. *Cleve Clin J Med* 1993;60(1):43-8.
 139. Sternieri E, Bussone G, Manzoni GC, Martucci N, Nappi G. Lornoxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug in migraine prophylaxis: a double blind multicentric study. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl. 11):154-5.
 140. Carrieri PB, Orefice G, Sorge F. A double-blind placebo-controlled trial of indobufen in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1988;77(6):433-6.
 141. Stensrud P, Sjaastad O. Clinical trial of a new anti-bradykinin, anti-inflammatory drug, ketoprofen (19.583 r.p.) in migraine prophylaxis. *Headache* 1974;14(2):96-100.
 142. Sargent J, Solbach P, Damasio H, Baumel B, Corbett J, Eisner L, Jessen B, Kudrow L, Mathew N, Medina J, et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1985;25(6):320-4.
 143. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30(11):710-5.
 144. Lindegard KF, Ovrelid L, Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Headache* 1980;20(2):96-8.
 145. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis in migraine. *Arch Neurol* 1985;42(6):582-4.
 146. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Na-

-
- proxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30(11):705-9.
147. Szekel B, Merryman S, Croft H, Post G. Prophylactic effect of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double-blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):452-3.
 148. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985;35(9):1304-10.
 149. Garcia-Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:S30-4.
 150. Henry D. Meta-analysis of risk of gastrointestinal complications with NSAIDs. Authors should not have included data from one study. *BMJ* 1997;314(7078):445.
 151. Bousser MG, Chick J, Fuseau E, Soisson T, Thevenet R. Combined low-dose acetylsalicylic acid and dihydroergotamine in migraine prophylaxis. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 1988;8(3):187-92.
 152. Buscaino GA, Sorge F, Bussone G, Frediani F. Preventive treatment of headache with slow-release dihydroergotamine: comparison of dosage protocols. *Curr Ther Res* 1991;49:925-35.
 153. 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.
 154. Soyka D, Frieling B. (Lisuride for the prevention of migraine. Results of a multicenter study). *Fortschr Med* 1989;107(35):763-6. (Articolo in Tedesco).
 155. Diener HC, Kaube H, Limmroth V. A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs* 1998;56(5):811-24.
 156. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50(2):466-70.
 157. de Lignières B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J* 1986;293(6561):1540.
 158. MacGregor A. Migraine associated with menstruation. *Funct Neurol* 2000;15(Suppl. 3):S143-53.
 159. Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J* 1985;291(6495):569-73.
 160. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988;2(8604):189-92.

-
161. Palevitch D, Earon G, Carusso R. Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytother Res* 1997;11:508-11.
 162. De Weerd CJ, Bootsma HPR, Hendriks H. Herbal medicines in migraine prevention: randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of feverfew preparation. *Phytomedicine* 1996;3:225-30.
 163. 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.
 164. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Gobel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine — a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16(6):436-40.
 165. 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.