

Migren Akut Tedavisi

Acute Treatment of Migraine

Vesile ÖZTÜRK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Migren, hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip sık rastlanan nörolojik durumlardan biridir. Ataklarla karakterize kronik bir hastalık olarak tanımlanır. Ataklar genellikle 4 ile 72 saat süren, orta ya da şiddetli, genellikle tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterizedir. Migren patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen, tanınması ve tedavisi hala yeterli değildir. Bu makalede migrende akut farmakolojik tedavi yaklaşımı gözden geçirilmiştir. Günümüzde, migren ataklarının akut tedavisi için, non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİ) ve triptanlar (serotonin 5HT1B/1D reseptör agonistleri) önerilir. NSAİ ve triptan alımından önce, metoklopramid veya domperidonun verilmesi faydalıdır. Çok şiddetli ataklarda subkutan sumatriptan ilk seçenektir. Hasta, yeterli dozda ve formülasyonda bir ilaç ile atağın erken döneminde tedavi edilmelidir. İdeal olarak, ilaç aşımı kullanımını önlemek için akut tedavi haftada en fazla 2-3 gün ile sınırlanmalıdır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50 Özel Sayı 1: 26-9*)

Anahtar kelimeler: Migren, akut, atak, tedavi

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Abstract

Migraine is one of the most frequent disabling neurological conditions with a major impact on the patient's quality of life. Migraine has been described as a chronic disorder that characterized with attacks. Attacks are characterized by moderate–severe, often unilateral, pulsating headache attacks, typically lasting 4 to 72 hours. Migraine remains underdiagnosed and undertreated despite advances in the understanding of its pathophysiology. This article reviews management of migraine acute pharmacological treatment. Currently, for the acute treatment of migraine attacks, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and triptans (serotonin 5HT1B/1D receptor agonists) are recommended. Before intake of NSAID and triptans, metoclopramide or domperidone is useful. In very severe attacks, subcutaneous sumatriptan is first choice. The patient should be treated early in the attack, use an adequate dose and formulation of a medication. Ideally, acute therapy should be restricted to no more than 2 to 3 days per week to avoid medication overuse. (*Archives of Neuropsychiatry 2013; 50 Supplement 1: 6-29*)

Key words: Migraine, acute, attack, treatment

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Migren ataklarla seyreden, sıklıkla özürüllülüğe neden olan ve toplumda sık rastlanan kronik nörolojik bir sendromdur. Tanı ölçütleri Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) tarafından belirlenmiştir (1). Avrupa'da erişkinlerin %15'ini, Amerika'da %12'sini etkilerken, Türkiye'de yaşam boyu prevalansı %12.5 ve %19.9 arasında bulunmuştur. Olasılıkla genetik ve dalgalanan östrojen düzeylerine bağlı olarak kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür (2, 3, 4, 5, 6). Migren, korteksten meninkslere kadar beyin

ve beyin sapının büyük bölümünü etkileyen ve patofizyolojisinde trigeminovasküler sistemin önemli rol oynadığı bir bozukluktur. Migren patofizyolojisinde rol alan başta serotonin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), glutamat ve proinflamatuar sitokinler (interlökin 1 ve 6) olmak üzere çok sayıda nörotransmitter vardır. Patofizyoloji ve dolayısıyla da klinik özellikler, kişiden kişiye ve aynı kişide ataklar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle akut tedavinin de bireysel olarak, hatta atağa özel planlanması gereklidir.

Migrenin akut tedavisiyle ilgili çok sayıda büyük, plasebo kontrollü çalışma yayımlanmıştır. Çalışmaların çoğunda migren

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Dr. Vesile Öztürk, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gsm +9 0 505 493 40 61 E-mail: vesile.ozturk@deu.edu.tr **Received/Geliş tarihi:** 29.06.2013 **Accepted/Kabul tarihi:** 14.07.2013

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

ataklarının başarılı bir şekilde tedavisi; tedaviden 2 saat sonra ağrının tamamen geçmesi, ya da orta - şiddetli ağrının hafif ağrıya dönüşmesi, 3 atağın 2'sinde tutarlı tedavi etkinliği ve başarılı bir tedaviden sonraki 24 saat içinde baş ağrısı rekürrensının ve tekrar ilaç kullanımının olmaması olarak sıralanabilir. Günümüzde akut migren ataklarının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar migrene spesifik olmayan ilaçlar (antiemetikler, basit analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kombine analjezikler, opioidler) ve migrene spesifik ilaçlar (ergot deriveleri ve triptanlar) olarak başlıca iki grupta incelenebilir (7,8,9,10).

Migren Spesifik Olmayan İlaçlar

Antiemetikler

Dopamin D2 reseptör antagonistleri migrende baş ağrısı ve bununla ilişkili bulantıyı tedavi etmek için tek başına ya da diğer akut tedavi ilaçlarıyla birlikte kullanılırlar. Bu konuda plasebo kontrollü randomize çalışma olmamakla birlikte; migren atağında bulantı ve olası kusmayı önlemek, tedavi etmek ve sonrasında kullanılan analjezik ve triptanların emilimini, biyoyararlanımını arttırmak amacıyla antiemetik kullanımı önerilir. Metoklopramid oral olarak verildiğinde hafif, intravenöz verildiğinde daha yüksek bir analjezik etkiye de sahiptir. Erişkinlerde 10-20mg metoklopiramid, erişkinlerde ve çocuklarda metoklopiramidin olası ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı 10mg domperidon kullanılması önerilir. Özellikle bulantısı olan hastalarda akut atak tedavisine prodrom döneminde de faydalı olabildikleri ve migren atağının ilerlemesini önleyebildikleri bilinen antiemetiklerle başlanması, sonrasında migren spesifik ya da spesifik olmayan bir ilaç ile tedavinin tamamlanması uygun bir yaklaşım olacaktır (11, 12, 13, 14, 15).

Analjezikler

Hafif ve orta şiddetli migren ataklarının tedavisinde ilk seçenek analjeziklerdir. Migrende etkinliği gösterilmiş analjezikler asetil salisilik asit (ASA) (500-1000 mg), ibuprofen (200-800 mg), diklofenak (50-100 mg), etodolak (400-800 mg), parasetamol (1000 mg), metamizol (1000 mg) ve ülkemizde piyasada bulunmayan tofenamik asit (200 mg) ve fenazondur (1000 mg) (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24). Ayrıca, ASA, parasetamol ve kafein kombinasyonlarının bu maddelerin tek başına ya da kafeinsiz kullanımdan daha etkili olduğu gösterilmiştir (25). Ancak ilaç aşırı kullanım baş ağrısı için kombine preparatların daha riskli olduğunu unutmamak gerekir. İlaç aşırı kullanım baş ağrısını önlemek için basit analjeziklerin kullanımı ayda en fazla 15 gün, kombine analjeziklerin alımı ise en fazla 10 gün ile sınırlandırılmalıdır.

Opioidler

Akut migren tedavisinde opioidlerin etkinliği minimaldir ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. En önemli endikasyonu iskemik kalp hastalığı gibi migren spesifik ilaçların kullanılamadığı ve nonspesifik diğer ilaçlara yanıt vermeyen migren hastalarıdır. Diğer ülkelerde daha sık kullanılsa da, ülkemizde diğer migren akut tedavi ilaçlarına yanıt vermeyen hastalarda ve nadiren kullanılır.

Migren Spesifik İlaçlar

Ergot alkaloidleri

Migrene spesifik, daha selektif ve yan etkileri daha az ilaçların kullanıma girmesine rağmen, ergot preparatlarının akut migren

tedavisinde kullanımı devam etmektedir. Ergot alkaloidlerinin serotonin reseptörlerine agonist etkisi triptanlardan daha az spesifiktir, yan etkileri fazladır. Temel olarak vazokonstriktif doğadaki yan etkileri ve bulantı kullanımlarını sınırlamaktadır. Ergot alkaloidlerinin migren akut tedavisindeki etkinliğine ilişkin plasebo kontrollü randomize çalışma sayısı çok azdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda triptanların daha etkili olduğu gösterilmiştir (26, 27, 28). Ergot alkaloidlerinden ülkemizde bulunmayan dihidroergotamin intravenöz, intramüsküler, subkutan ve nazal uygulama olanakları, uzun yarılanma ömrü ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı geliştirme riski düşük bir ilaç olarak migren akut tedavisinde avantajlara sahiptir. Diğer bir ergot preparatı olan ergotamin tartarat ülkemizde kafeinle kombine tabletler şeklinde mevcuttur. Ucuz olması önemli bir avantaj olmakla birlikte, ergotamin tartaratın gerek sistemik vasküler yan etkileri, gerekse kısa sürede ilaç aşırı kullanım baş ağrısına neden olması yüzünden günümüz akut migren tedavisinde yeri olmamalı, mutlaka kullanılması gerekiyorsa da, diğer akut tedavi ilaçlarına yanıtızsız, atakları çok seyrek, genç hastalara sınırlandırılmalıdır (29).

Triptanlar

Triptanlar olarak adlandırılan 5-HT (serotonin) 1B/1D reseptör agonistleri sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan, ve frovatriptan (piyasaya çıkış sırasına göre), migren spesifik ilaçlardır, küme baş ağrısı dışında diğer baş ağrılarında kullanılmamalıdır. Triptanların kesin etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte, etkilerini intrakranyal damarlarda vazokonstriksiyon (5-HT 1D), periferik nöronal inhibisyon (5-HT 1B) ve presinaptik dorsal kök stimülasyonu (5-HT 1D) olarak üç temel mekanizma üzerinden gösterdikleri düşünülmü. Aynı zamanda inen inhibitör ağrı yollarını 5-HT 1F reseptörlerinin fonksiyonunu da etkileyebilirler. Triptanların keşfi migren akut tedavisinde yeni bir çağ açmıştır. Bugün hala migren akut tedavisinin temel ilaçlarıdır. Tüm triptanların etkinliği büyük plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış ve bu güne değin geliştirilmiş ilaçların en etkili olduğu göstermiştir (30, 31). NSAİİ'ya yanıt vermeyen hastaların %60'ında triptanlar etkili olmuştur (32). Migren spesifik olmayan tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ya da çok şiddetli ataklarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Triptanların 7 üyesinden almotriptan dışındaki 6 üyesi ülkemizde de mevcut olup migren akut tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grubun ilk geliştirilen üyesi sumatriptanın subkutan formu bu gün için migren tedavisinde altın standarttır, 10 dakika gibi kısa bir sürede etkisi başlamaktadır. Eşdeğer dozlarda alındığında oral sumatriptan, eletriptan, zolmitriptan, almotriptan ve rizatriptan benzer etkiye sahip olmakla birlikte triptanlar arasında ufak farklılıklar vardır. Oral rizatriptan ve eletriptanda etkinin başlama süresi 30 dakika iken, oral sumatriptan, almotriptan ve ve zolmitriptanda bu süre 45-60 dakikadır (30).

Naratriptan ve frovatriptanın etkisinin başlaması içinse yaklaşık 4 saate gereksinim vardır (30,33,34). Frovatriptan ve naratriptan daha düşük etkinliğe sahip olmakla birlikte, daha az yan etkiye ve daha düşük rekürrens oranına sahip olmaları ve yarılanma ömürlerinin uzun olması nedeniyle triptan yan etkilerinden çok rahatsız olan, atak süreleri uzun, rekürrens oranları yüksek hastalarda tercih edilmesi gereken moleküllerdir. Rizatriptan ve zolmitriptanın oral çözünen tabletleri bazı hastalarda standart tabletlerine göre etkinlik farkı olmamakla birlikte alım kolaylığı yönünden tercih edilebilir. Nazal formülasyona sahip triptanlar olan zolmitriptan ve sumatriptandan

ülkemizde sadece sumatriptan nazal sprey piyasada mevcuttur. Enjektabl formlar gibi nazal formlar da, gastrointestinal sistemi baypas ederek etkili olabilen bu formülasyonlar özellikle kusması olan ya da bulantısı şiddetli olan olgularda, subkutan sumatriptan kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir. Triptanlar migren atağı süresince her zaman etkili olabilirse de erken dönemde alınırsa daha etkili olduklarına ilişkin kanıtlar vardır (35, 36, 37). Ancak triptanların erken dönemde alınması konusunda ısrar edilmesi bazı hastalarda sık ilaç kullanımına yol açabilir. IHS ölçütleriyle triptan kullanımı ayda maksimum 9 güne sınırlandırılmıştır, epidemiyolojik çalışmalarda kronifikasyon riskinin ayda 12 gün triptan kullanımıyla anlamlı hale geldiği gösterilmiştir (38). Aksi durumda tüm triptanlarla ilaç aşırı kullanım başağrısı gelişmesi olasıdır (29, 39, 40). Migrende atak tedavisinde tipik bir problem, bir ilaçla ağrısız durum ya da hafif ağrıya geçiş sağlandıktan sonra, 24 saat içinde ağrının kötüleşmesi olarak tanımlanan başağrısı rekürrensidir. Oral triptan alan hastaların yaklaşık %15-40'ında rekürrens olur. Çoğu olguda triptanın ikinci dozu etkilidir (41, 42). Bir triptanın ilk dozu etkili değilse, ikinci doz faydasızdır, kullanılmamalıdır. Triptanlar genel olarak iyi tolere edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. Tıkayıcı damar hastalıkları (koroner arter hastalığı, iskemik inme gibi) ve kontrol altında olmayan hipertansiyon varlığında, gebelik ve laktasyonda kullanımları kontrendikedir. Spesifik ciddi yan etki bildirilmemiş olmakla birlikte güvenlik açısından triptanlar aura sırasında alınmamalıdır, alınırsa etkili olmadığı da gösterilmiştir. En iyi kullanım zamanı başağrısının ilk başladığı zamandır. Geç dönemde özellikle allodini gelişen hastalarda kullanıldığında etkinlik azalır (43,44).

Triptanlar antiemetikler ve NSAİİ ile kombine edilebilir. Triptanlara NSAİİ eklenmesi tedavi yanıtını iyileştirir, başağrısı rekürrensini azaltır. Naproksen sodyum ve sumatriptanın kombine tabletiyle bu doğrulanmıştır (45). Kombine tabletler ülkemizde olmamakla birlikte, tek başına yeterli etkinlik sağlanmadığında, daha iyi bir yanıt istenilen migren hastalarında NSAİİ ve triptan tableti eş zamanlı kullanarak benzer sonuçlara ulaşılabilir. Bu tedaviye antiemetik bir ilacı da eklemek de uygun olabilir.

Akut migren tedavisinin temel prensipleri, başağrısının erken döneminde uygun ilaç ve uygun dozda tedavi vermek, akut tedavi ilaçlarının kullanımını haftada 2 gün ya da ayda 9 günle sınırlamak, başlangıçta bulantı kusması olan ya da ağrısı şiddetli olan hastalarda antiemetik eklemek ve/veya parenteral medikasyonları tercih etmek, ilaçları seçerken hastanın yan etki profilini değerlendirmek olarak sıralanabilir. Bazı hastalar bir ilaca yanıt verirken diğerine yanıt vermeyebilir, ilacı değiştirmeden önce etkisini en az iki atakta değerlendirmek gerekir. En iyi uygulama, her bir atağın şiddetine göre hastayı 2 saat içinde tam fonksiyonel hale getirebilecek tedavinin tabakalı olarak planlanmasıdır. İdeal akut tedavi ilacı çabuk etki edip hastayı hızla normal fonksiyonuna döndüren, güvenilir, kolay uygulanabilir ve yan etkisi az olan ilaçtır.

Özetle; migren ataklarının akut tedavisi için metoklopiramid veya domperidon verilmesinin ardından hastanın ve atağın özelliklerine göre NSAİİ'ler ya da triptanların kullanılması uygundur. Çok şiddetli ataklarda, kusması olan hastalarda ve / veya ağrının çok hızla geçmesi istenen durumlarda subkutan sumatriptan ilk seçenektir.

Migren hastalarında uygun zaman ve dozda verilen akut tedavi ilaçlarına yanıt genellikle iyidir. Akut tedavide başarı sağlanamamışsa migren tanısından emin olunduktan sonra aşağıdaki konular gözden geçirilmelidir:

1. Kullanılan ilacın dozu gözden geçirilmeli, doz düşükse artırılmalıdır. Migren ataklarında analjeziklerin daha yüksek dozda kullanılması gerekebilir. Bazı hastalar migren spesifik ilaçlara da daha yüksek dozla daha iyi yanıt verebilirler.

2. Kullanılan ilacın dozu yeterliyse ilaç değiştirilmelidir. Bir NSAİİ'a yanıt vermeyen hasta diğer bir NSAİİ'a yanıt verebilir, aynı şekilde bir triptana yanıt vermeyen hasta diğer bir triptana yanıt verebilir.

3. İlacın formülasyonu değiştirilebilir. Oral tablet alıyorsa nazal ya da subkutan formülasyonlar denenebilir. Özellikle bulantısı olan hastalarda tedaviye antiemetik eklenebilir.

4. Tek bir ilaca yanıt iyi değilse kombine tedavi denenmelidir (triptana NSAİİ eklenmesi gibi).

5. Tedavi ilacını atağın erken döneminde, başağrısı hafif iken alıp almadığı kontrol edilmelidir.

6. Kafein ya da diğer akut migren tedavilerinin aşırı kullanımı olup olmadığı kontrol edilmelidir.

7. Profilaktik tedavi başlanması düşünülmelidir. Daha önce bir akut tedavi ilacına yanıt vermeyen hastalar profilaktik tedavi başlandıktan sonra aynı ilaca yanıtı olabilirler.

8. Başağrısına neden olan diğer ilaçların kullanımı kontrol edilmelidir (nitrogliserin gibi)

Yeni akut migren tedavi ilaçları geliştirmeye yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Gelecekte akut migren tedavi ilaçları için hedef, migrene daha spesifik, başta vasküler yan etkiler olmak üzere yan etkileri az, kolay kullanılabilir, kolay ulaşılabilir moleküller bulmaktır. Sonuçları büyük umutlarla beklenen CGRP antagonistleri ile ilgili çalışmalar hepatotoksisite nedeniyle durdurulmuştur. Yeni serotonin reseptör agonistleri (özellikle 1Freseptörüne etkili), AMPA/Kainat reseptör antagonistleri, oreksinler, nitrik oksit, prostanoidler, COX-1/COX-2 inhibitörleri, ayrıca diklofenak potasyum, sumatriptan ve dihidroergotaminin yeni formülasyonları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (46).

Kaynaklar

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24(suppl 1):9-160.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010; 11:289-299.
3. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. Semin Neurol 2010; 30:107-119.
4. Boru UT, Kocer A, Luleci A, Sur H, Tutkan H, Atli H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey. Tohoku J Exp Med 2005; 206:51-59.
5. Celik Y, Ekuklu G, Tokuc B, Utku U. Migraine prevalence and some related factors in Turkey. Headache 2005; 45:32-36.
6. Kececi H, Dener S. Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey. Headache 2002; 42:275-280.
7. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf 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; 20:765-786.
8. Pilgrim AJ. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. Headache 1993; 33:280-293.

9. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS, European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16:968-981.
10. Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18:764-782
11. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:777-785.
12. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984; 4:85-90.
13. Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003; 43:729-733.
14. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993; 22:191-195.
15. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005; 64:463-468.
16. 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; 24:947-954.
17. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992; 12:169-171.
18. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13:117-123.
19. The Diclofenac-K, Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenac potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19:232-240.
20. Öztürk V, Ertaş M, Baykan B, Sirin H, Özge A, Mig-Etol Study Group. Efficacy and safety of 400 and 800 mg etodolac vs. 1,000 mg paracetamol in acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, crossover, multicenter, phase III clinical trial. *Pain Pract* 2013; 13:191-197
21. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codisotti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3486-3492.
22. 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 (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, crossover, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol* 2004; 19:197-202.
23. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Özbenli T, Özmenoğlu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia* 2004; 24:888-893.
24. Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, Vapaatalo H, Eskerod O. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998; 38:201-207.
25. Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25:776-787.
26. The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31:314-322.
27. Christie S, Göbel 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; 49:20-29.
28. 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; 47:99-107.
29. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidmiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:201-206.
30. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668-1675.
31. Goadsby PB, Lipton RB, Ferrai MD. Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002; 346:257-270
32. Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache* 2004; 44:209-216.
33. Goadsby PJ. Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalalgia* 1997; 17:472-473.
34. Markus F, Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:3029-3033.
35. Pascual J, Cabarocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002; 42:28-31.
36. 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; 46:914-924.
37. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falques M, Fortea J. Early versus non-early intervention in acute migraine - 'Act when Mild (AwM)': A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008; 28:383-391.
38. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48:1157-1168.
39. Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999; 353:378.
40. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57:1694-1698.
41. Ferrari MD. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999; 19(Suppl 23):2-8.
42. 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; 14:330-338.
43. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994; 44:1587-1592.
44. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004; 11:671-677.
45. 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; 297:1443-1454.
46. Cady RJ, Shade CL, Cady RK. Advances in Drug Development for Acute Migraine. *Drugs* 2012; 72:2187-2205.