

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Δερμιτζάκης Ε., Γεωργιάδης Γ.

Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Οι τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται στην οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας είναι τόσο τα παυσίπονα και τα ΜΣΑΦ αλλά και φάρμακα ειδικά σχεδιασμένα για τον ημικρανικό πόνο (τριπτάνες). Η πρόληψη της ημικρανίας περιλαμβάνει φάρμακα από διαφορετικές κατηγορίες (αντιεπιληπτικά, τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, αντιυπερτασικά κ.λπ.) που αρχικά δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για την ημικρανία, αλλά είναι φάρμακα με καλή επιστημονική τεκμηρίωση και με πολυετή εμπειρία από τους νευρολόγους. Παραμένει πρόκληση η υποθεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας. Εν αναμονή των νέων, ειδικά σχεδιασμένων, θεραπειών για την πρόληψη της επεισοδιακής αλλά και της χρόνιας ημικρανίας, στο παρόν άρθρο θα γίνει μια συνοπτική αναφορά στις τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές για την οξεία αντιμετώπιση και για την πρόληψη της ημικρανίας.

Λέξεις ευρετηρίου: Επεισοδιακή ημικρανία, χρόνια ημικρανία, πρόληψη, φάρμακα

CURRENT MIGRAINE TREATMENTS

Dermitzakis E., Georgiadis G.

Thessaloniki

Abstract

Current medications used in the acute treatment of migraine pain are common painkillers but also triptans (drugs made for migraine). The preventive treatment of episodic migraine include drugs from different categories (antiepileptics, tricyclic antidepressant, antihypertensives, etc.) not designed for this reason. However, they are options with scientific evidence and with years of experience from neurologists. But episodic migraine still remains undertreated. In anticipation of the new specially designed treatment of both episodic and chronic migraine, this article will make a brief reference to current medications for the acute treatment and for the prevention of migraine.

Key words: episodic migraine, chronic migraine, preventive treatment, medication

Εισαγωγή

Οι ημικρανικοί ασθενείς με συχνές και δυνατές ημικρανίες θα χρειαστούν τόσο θεραπεία οξείας φάσης, όσο και προληπτική φαρμακευτική αγωγή για την ημικρανία τους με στόχο να μειωθεί η συχνότητα, η ένταση του πόνου αλλά και για να γίνουν ευκολότερα αντιμετωπίσιμες οι κρίσεις. Υψηλής συχνότητας θεωρείται η επεισοδιακή ημικρανία με 4-14 ημέρες πόνου τον μήνα. Αν και στις κλινικές μελέτες η μείωση στη συχνότητα των κρίσεων είναι πρωτεύων στόχος –σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [1]–, και οι δυο άλλοι παράγοντες θα πρέπει να θεωρηθούν σημαντικοί στην καθημερινή κλινική πρακτική. Γιατί

παραμένει γεγονός ότι εκτός από το ότι η νευρολογική πάθηση ημικρανία παραμένει υπο-διαγνωσμένη, ένα μικρό ποσοστό ασθενών στους οποίους τίθεται η διάγνωση, λαμβάνει προληπτική αγωγή. Υπολογίζεται ότι αυτό το ποσοστό είναι 13 % [2], ενώ τουλάχιστον στους τριπλάσιους ασθενείς (38,8%) θα έπρεπε να προταθεί προληπτική αγωγή [3].

Προληπτική αγωγή στην ημικρανία

Αν και δεν υπάρχει κοινή αποδοχή για το πότε θα έπρεπε να προταθεί προληπτική αγωγή σε ένα ασθενή με επεισοδιακή ημικρανία, ο γενικός κανόνας είναι: όταν ο ασθενής υποφέρει και η ποιότητα ζωής του

μειώνεται εξαιτίας της ημικρανίας. Άλλες συνθήκες οι οποίες σε πολλές κατευθυντήριες οδηγίες είναι κοινές για να ξεκινήσει προληπτική ημικρανική αγωγή είναι:

- Όταν ο ασθενής είναι οριακός για κατάχρηση παυσίπονων (>14 ημέρες) και τριπτανών (>9 ημέρες) ή συνδυασμό τους (>9 ημέρες) για δυο συνεχόμενους μήνες. Υπολογίζονται οι ημέρες που ο ασθενής κάνει χρήση φαρμάκων και όχι η ποσότητα.
- Έντονες παρενέργειες στα φάρμακα οξείας φάσης.
- Επανελημμένες ημικρανικές κρίσεις που διαρκούν > 72 ώρες.
- Σε ημικρανικές κρίσεις επιπλεγμένες (ημιπληγική ημικρανία, αμφιβληστροειδική ημικρανία, στελέχειαύρα, σπασμοί λόγω ημικρανίας, ημικρανικό έμφρακτο) [4,5].

Το επόμενο σημαντικό ερώτημα είναι: πόσο μεγάλο χρονικό διάστημα θα πρέπει να περιμένει κανείς μετά την έναρξη μιας προληπτικής αγωγής για να τη θεωρήσει πετυχημένη ή αποτυχημένη και με ποια κριτήρια; Χωρίς να υπάρχει κοινή αποδοχή, η πιο συνηθισμένη πρακτική είναι ο ασθενής να βρίσκεται

σε θεραπευτική δοσολογία για τουλάχιστον 2 μήνες και να τηρεί ημερολόγιο κεφαλαλγίας. Στη συνέχεια μπορεί, μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, να επανεκτιμηθεί η μεταβολή στη συχνότητα, στην ένταση και στην αντιμετώπιση των κρίσεων.

Τα φάρμακα για την πρόληψη της ημικρανίας είναι γνωστό, μετά από την πολυετή εμπειρία που υπάρχει, ότι έχουν σταθερή αποτελεσματικότητα και καλή επιστημονική τεκμηρίωση. Επίσης το κόστος της μηνιαίας αγωγής είναι από πολύ χαμηλό μέχρι χαμηλό. Οι τρέχουσες φαρμακευτικές επιλογές πρώτης γραμμής αναφέρονται στον πίνακα 1.

Προπρανολόλη

Οι β-αποκλειστές έχουν αποδεδειγμένη προφυλακτική δράση στην ημικρανία. Για την προπρανολόλη και την μετοπρολόλη υπάρχουν περισσότερες από 50 μελέτες. Αλλά και μεταναλύσεις επιβεβαιώνουν την προφυλακτική δράση της προπρανολόλης [6,7]. Στη δοσολογία των 160 mg υπήρξε μείωση κατά 44% στη συχνότητα των κρίσεων [6]. Σε μια ανάλυση Cochrane

Πίνακας 1. Φάρμακα πρώτης γραμμής στην πρόληψη της ημικρανίας [4]

Δραστική ουσία	Ημερήσια Δοσολογία (mg)	Επίπεδο Σύστασης (ΕΕΚ)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (Σ = συχνές, Ο = όχι συχνές, ΣΠ = σπάνιες)	Αντενδείξεις (Α = απόλυτη, Σ = σχετική)
Προπρανολόλη (β-αναστολέας)	40-240	A	ΣΠ: υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος, ΓΕΣ ενοχλήσεις	A: βρογχικό άσθμα Σ: ορθοστατική υπόταση, ΣΔ, κατάθλιψη
Φλουοναζίνη (αναστολέας διαύλου Ca ⁺⁺)	5-10	A	Σ: υπνηλία, αύξηση βάρους Ο: κατάθλιψη ΣΠ: υπερκινησίες, τρόμος	A: δυστονία, εγκυμοσύνη, θηλασμός, κατάθλιψη Σ: Νόσος Πάρκινσον στο οικογενειακό περιβάλλον
Τοπιραμάνη (αντιεπιληπτικό)	25-125	A	Σ: δυσαισθησίες στα άκρα, απώλεια βάρους, διαταραχές συγκέντρωσης Ο: δυσγευσία, κατάθλιψη ΣΠ: γλαύκωμα κλειστής γωνίας	A: νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εγκυμοσύνη
Βαλπροϊκό οξύ (αντιεπιληπτικό)	500-1500	A	Σ: υπνηλία, τρόμος, ζάλη Ο: τριχόπτωση, ακμή, αύξηση βάρους ΣΠ: ηπατική δυσλειτουργία	A: ηπατική δυσλειτουργία, εγκυμοσύνη, πολυκυστικές ωοθήκες, κατάχρηση αλκοόλη
Αμιτριπτυλίνη (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό)	25-100	A	Σ: υπνηλία, ξηροστομία, ζάλη, αύξηση βάρους	A: γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αδένωμα προστάτη
Φροβατριπτάνη (τριπτάνη-MONO στην καταμήνια ημικρανία)	2,5-5	A	Ο: δυσφορία στο στήθος	A: ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ΑΕΕ, ΠΙΕ Σ: αρτηριακή υπέρταση
Αθλητική τοξίνη τύπου A (MONO στη χρόνια ημικρανία)	155-195 IU	A	Ο: αυχενάλγια	A: μυασθένεια

η προπρανολόλη είχε πιθανότητα 1,94 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο να ανταποκριθεί ο ασθενής σε δοσολογία 60-320 mg/ημέρα (χωρίς όμως να είναι σε όλες τις μελέτες σαφώς καθορισμένο τι σημαίνει ανταπόκριση) [8]. Η προπρανολόλη δεν υπερίσχυε των άλλων προληπτικών φαρμάκων της ημικρανίας.

Ο αριθμός ασθενών που πρέπει να πάρουν το φάρμακο για να επωφεληθεί ο πρώτος, αφαιρώντας το φαινόμενο του εικονικού φαρμάκου, (Number Needed to Treat – NNT) είναι 4, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 2,1 και ο αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να διακόψει ο πρώτος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 16 [9].

Φλουναριζίνη

Η φλουναριζίνη είναι ο μόνος αναστολέας διαύλων ασβεστίου που απέδειξε την αποτελεσματικότητα του στην πρόληψη της ημικρανίας [10-14] αλλά και στη μείωση της συχνότητας της αύρας [15]. Ανήκει στην κατηγορία «calcium overload blocker» [16]. Άλλοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, που ακόμη και σήμερα χρησιμοποιούνται, όπως νιφεδιπίνη [17], νιμοδιπίνη [18] και βεραπαμίλη δεν είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη της ημικρανίας.

Η δόση της φλουναριζίνης είναι 5-10 mg το βράδυ, και οι γυναίκες φαίνεται να επωφελούνται με τα 5 mg [14]. Υπάρχει και μελέτη σε παιδιά με καλό αποτέλεσμα στα 5 mg το βράδυ ή μέρα παρά μέρα [19].

Τοπιραμάτη

Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης (25-100 mg ημερησίως) στην πρόληψη της ημικρανίας είναι καλά τεκμηριωμένη από πολλές μελέτες με εικονικό φάρμακο [20-22]. Ακόμη και δοσολογία 125 mg ημερησίως μπορεί να γίνει ανεκτή και να έχει αποτέλεσμα. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην αργή τιτλοποίηση του φαρμάκου και στην καταγραφή των παρενεργειών. Από μικρότερες μελέτες και από ανάλυση υπομάδων υπάρχουν ενδείξεις για όφελος σε ημικρανικούς με κατάχρηση παυσίπων και σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία [23,24].

Το NNT είναι 3, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 1,8 και ο αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να διακόψει ο πρώτος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 16 [9].

Η τοπιραμάτη έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικότερη του εικονικού φαρμάκου σε δυο μελέτες με παιδιά [25,26] και σε μια μελέτη με εφήβους [27]. Η δοσολογία είναι 1,4 mg/kg/ημέρα, ξεκινώντας με 25 mg/ημέρα και αυξάνοντας ανά 2-3 εβδομάδες σε ένα μέγιστο 2,0 mg/Kgr/ημέρα. Και πάλι συνιστάται η καταγραφή των κρίσεων σε ημερολόγιο και ειδικά των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως της επίδρασης στις

νοντικές λειτουργίες και κυρίως στην λεκτική ροή και την πιθανή απώλεια βάρους.

Βαλπροϊκό οξύ/διβαπλοϊκό νάτριο

Στις μελέτες μείωσε τη συχνότητα των ημικρανικών κρίσεων, αλλά όχι την ένταση τους [28, 29]. Σε παιδιά και σε εφήβους δεν ήταν αποτελεσματικό [30, 31].

NNT είναι 4, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 1,2 [9].

Αμιτριπτυλίνη

Η αμιτριπτυλίνη είναι το μόνο αντικαταθλιπτικό το οποίο έχει αποδεδειγμένα θέση στην προφύλαξη της ημικρανίας. Είναι το ίδιο αποτελεσματικό με την τοπιραμάτη [32], αν και η προφυλακτική της δράση έχει τεκμηριωθεί από παλιότερες, όχι μεθολογικά άριστες, μελέτες [33-38]. Σήμερα αποτελεί την πιο συχνή φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιούν στις ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας. Μπορεί να προτιμηθεί ειδικά όταν συνυπάρχουν καταθλιπτικά στοιχεία στον ασθενή ή/και διαταραχή έλλειψης ή διατήρησης του ύπνου. Η έναρξη γίνεται με 25 mg το βράδυ και σταδιακά μπορεί να αυξηθεί μέχρι και τα 75 mg πάλι σε μια δόση το βράδυ. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν ασθενείς που και με δόση 10 mg την ημέρα έχουν αποτέλεσμα, ενώ αύξηση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς προκαλεί έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες.

NNT είναι 4, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 1,9 και ο αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να διακόψει ο πρώτος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 19 [9].

Φροβατριπτάνη

Μόνο στην καταμηνία ημικρανία, όταν η ασθενής έχει σταθερό κύκλο και μπορεί να υπολογίσει τις ημέρες πριν από την έμμηνο ρύση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φροβατριπτάνη 2,5 mg, μία με δυο φορές την ημέρα για 3-5 ημέρες. Την αποτελεσματικότητά την απέδειξαν δυο μελέτες με εικονικό φάρμακο [39, 40].

Αλλαντική τοξίνη τύπου Α

Τρεις δημοσιεύσεις που στηρίχθηκαν στις δυο μεγάλες (φάσης III) μελέτες PREEMPT 1 & 2 με 1600 ασθενείς απέδειξαν την αποτελεσματικότητά της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α στην αντιμετώπιση της χρόνιας ημικρανίας (που είναι επιπλοκή της επεισοδιακής ημικρανίας) [41-43]. Η αλλαντική τοξίνη δεν είναι αποτελεσματική στην επεισοδιακή ημικρανία ή στην κεφαλαλγία τύπου τάσεως. Υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο έγχυσης του φαρμάκου σε 31 σημεία στο μέτωπο, στον κροταφίτη και στους ραχιαίους και παρασπονδυλικούς μύες στον αυχένα και μέχρι και

Πίνακας 2. Συμπτωματική αντιμετώπιση της ημικρανίας

Θεραπεία με αναλγητικά:	<ul style="list-style-type: none"> • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASS) ως 1000 mg pO ή ASS 900 mg + μετοκλοπραμίδη 10 mg pO • Ιβουπροφαίνη 200-800 mg pO • Τολφαιναμικό οξύ 200 mg pO • Δικλοφαινάκη 50-100 mg pO • Συνδυασμός ASS 250 mg και/ή παρακεταμόλη 500 mg + καφεΐνη 65 mg pO 	Σε αντένδειξη ΜΣΑΦ: Παρακεταμόλη 1000 mg pO
Θεραπεία με τριπτάνες:	<p>Γρήγορης έναρξης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σουματριπτάνη 6 mg sc • Σουματριπτάνη 50 mg/100 mg pO • Ριζατριπτάνη 10 mg, επιγλώσσιο • Ελετριπτάνη 20 mg/40 mg pO <p>Παρατεταμένης δράσης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Φροβατριπτάνη 2,5 mg pO 	Σε περίπτωση επανεμφάνισης του πόνου: Συνδυασμός τριπτάνης + ΜΣΑΦ (ναπροξένη [55])
Αντιμετώπιση ναυτίας ή/και εμετού:	<ul style="list-style-type: none"> • Μετοκλοπραμίδη 10 mg pO ή supp. 	Σε περίπτωση μη-ανοχής pO: Μετοκλοπραμίδη, ρινικό εκνέφωμα

8 σημεία όπου γίνεται έγχυση με το μοτίβο «follow the pain». Θα πρέπει να επαναλαμβάνεται, τουλάχιστον στην αρχή, κάθε τρεις μήνες. Απαιτείται μια απλή εκπαίδευση του νευρολόγου και αποζημιώνεται από τα ασφαλιστικά ταμεία όταν γίνεται από εκπαιδευμένο νευρολόγο.

Η ελληνική εμπειρία είναι ενθαρρυντική και έδειξε ότι υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών που μπορεί να ανταποκριθεί και μετά την τρίτη έγχυση [44].

Συμμόρφωση στην προληπτική θεραπεία

Η συμμόρφωση και η συνέχιση της προληπτικής αγωγής για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2-3 μηνών είναι χαμηλή. Μια ανασκόπηση 33 δημοσιεύσεων έδειξε ότι η συμμόρφωση ήταν 21-80% στους 6 μήνες και μόνο 35-56% στους 12 μήνες, ενώ στις μελέτες το 77% των ασθενών που λάμβαναν προπρανολόλη και μόνο το 55% των ασθενών με αμιτριπτιλίνη και το 57% των ασθενών με τοπιραμάτη συνέχισαν τη θεραπεία τους τις εβδομάδες 16-26 [45].

Συμπτωματική αντιμετώπισης της ημικρανίας

Τα απλά αναλγητικά, τα ΜΣΑΦ [46-53] και οι τριπτάνες [54] έχουν εδώ και πολλά έτη καταξιωθεί ως αποτελεσματικές επιλογές στην αντιμετώπιση του ημικρανικού πόνου. Ένα σχήμα χρήσης τους φαίνεται στον πίνακα 2 (τροποποίηση από [5] μόνο με δραστικές ουσίες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα). Οι τριπτάνες θα πρέπει να αποφεύγονται στην αρτηριακή υπέρταση, σε σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, όταν υπάρχει βεβαρημένο ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, στην εγκυμοσύνη και στον θηλασμό. Γενικά είναι μια ασφαλής επιλογή και δεν δικαιολογείται ο

δισταγμός στη χρήση τους: είναι ειδικά φάρμακα, αλλά δεν είναι «βαριά» φάρμακα.

Συμπεράσματα

Η επιλογή της προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής για την ημικρανία είναι μεταξύ φαρμάκων που δεν είχαν αρχικά σχεδιαστεί για την ημικρανία. Τα φάρμακα αυτά είναι όμως με καλή επιστημονική τεκμηρίωση και υπάρχει πολυετής εμπειρία από την χρήση τους στην πρόληψη της επεισοδιακής ημικρανίας. Θα παραμείνουν φάρμακα πρώτης γραμμής στην ημικρανία ακόμη και τα επόμενα χρόνια που νέες θεραπείες (πιο εξειδικευμένες) θα πάρουν σχετική ένδειξη, μιας και το πιο πιθανό σενάριο χορήγησης των νέων θεραπειών θα απαιτεί την αποτυχία ενός αριθμού από τις τρέχουσες θεραπείες. Επίσης, είναι σημαντικό οι νευρολόγοι να αναλογιστούν ότι μόνο ένας στους δέκα ημικρανικούς λαμβάνει σήμερα προληπτική αγωγή για την νευρολογική πάθηση που έχει, ενώ θα έπρεπε ο αριθμός αυτός να είναι τουλάχιστον τριπλάσιος. Είναι επίσης αποδεδειγμένη η χαμηλή συμμόρφωση στις αγωγές αυτές, ειδικά όταν η λήψη είναι μακροχρόνια. Βασικές αρχές στη χορήγηση προληπτικής αγωγής θα μπορούσαν να είναι:

- Ισχύει γενικά: «go slow and low» και σε μεγαλύτερες ηλικίες «stay low»
- Θα πρέπει να δοθεί ένα χρονικό διάστημα 2-3 μηνών σε κάθε καινούργια αγωγή εκτός αν υπάρχουν έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Θα πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή πριν την έναρξη οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Θα πρέπει να τίθενται από τον θεράποντα και από τον ασθενή ρεαλιστικοί θεραπευτικοί στόχοι μετά

από συζήτηση. Η ημικρανία παραμένει μια νόσος που δε θεραπεύεται.

- Θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή τί είναι κατάχρηση παυσίπονων και τριπτανών.
- Καταγραφή σε ημερολόγιο κεφαλαλγιών, ειδικά μετά την έναρξη προληπτικής αγωγής.

Στόχος της προληπτικής αγωγής είναι η μείωση της συχνότητας, της έντασης των ημικρανικών κρίσεων και η πιο εύκολη αντιμετώπιση τους.

Όσο αφορά στην συμπτωματική αντιμετώπιση του ημικρανικού πόνου και των συνοδών συμπτωμάτων ισχύει γενικά: «hit strong and hit fast» – αποτελεσματική αντιμετώπιση από την αρχική εκδήλωση του πόνου. Αν ληφθούν υπ' όψη οι αντενδείξεις των τριπτανών, η χορήγηση τους είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Επίσης υπάρχουν διαφορές μεταξύ των τριπτανών, ώστε ο νευρολόγος να μπορεί να επιλέξει την κατάλληλη αγωγή για τον εκάστοτε ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlföf C, D'Amico D, Diener HC et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012;32(1):6-38.
2. Lipton RB, Diamond M, Freitag F et al; Migraine prevention patterns in a community sample: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2005;45:792-3.
3. Silberstein SD, Latsko M, Schoenen J. Prevalence of migraine sufferers who are candidates for preventive therapy: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2005;45:770-1.
4. Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Σπίγγος Κ, Φάκας Ν, Σπαντιδέας Α, Χαρμούση Σ και συν. εκ μέρους της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας. www.kefalalgia.gr/images/PDF/KO_HMIKRANIA_2017.pdf (τελευταία πρόσβαση: 7/2018).
5. Κατευθυντήριες οδηγίες της Γερμανικής Νευρολογικής Εταιρείας για την ημικρανία: http://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Empfehlungen/030057_LL_Migra%CC%88ne_2018.pdf (τελευταία πρόσβαση 7/2018).
6. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31(5):333-40.
7. Linde K, Rosnagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003225. doi: 10.1002/14651858.CD003225.pub3.
8. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2:CD003225.
9. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med*. 2015;13:279.
10. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T 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.
11. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnett 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.
12. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache*. 1981;21(6):235-9.
13. Manzoni GC, Bono G, Sacquegna T, Manna V, Lanfranchi M, Micieli G et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. I. Short-term results and responders' definition. *Cephalalgia*, 1985;5 Suppl 2:149-53.
14. Diener HC. Efficacy and tolerability of flunarizine and propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 374.
15. D'Amato CC, De Marco N, Pizza V. Migraine with and without aura as same or two different disorders: clinical evidence and response to flunarizine. *Headache Quarterly* 1996;7:43-7.
16. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, ed. *Drug Treatment of Migraine and Other Headaches*. Basel: Karger; 2000: 269-78.
17. McArthur JC, Marek K, Pestronk A et al. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: A crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989;39: 284-6.
18. Migraine Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Headache* 1989;29: 633-8.
19. Lewis D, Ashwal S, Hershey A et al. 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: 2215-24.
20. Brandes J, Saper J, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2004; 291: 965-73.
21. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlföf C et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-50.

22. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-180.
23. Diener HC, Agosti R, Allais G et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6: 1054-62.
24. Diener HC, Bussone G, Van Oene J et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27: 814-23.
25. Winner P, Pearlman EM, Linder SL et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304-12.
26. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray MJ Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *Child Neurol.* 2007;22(7):829-35.
27. Lewis KS. Chronic daily headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16: 31-3.
28. Klapper J on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-8.
29. Freitag F, Collins S, Carlson H et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-9.
30. Apostol G, Lewis DW, Laforet GA et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. *Headache* 2009;49: 45-53.
31. Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA et al. Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches: results of an open-label extension trial in adolescents. *Headache* 2009;49:36-44.
32. Dodick DW, Freitag F, Banks J et al. 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: 542-59.
33. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695-9.
34. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant drugs. *Neurology* 1976; 26: 121-7.
35. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486-9.
36. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S et al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 1993;50: 825-30.
37. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36: 684-90.
38. Lampl C, Huber G, Adl J et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol* 2009;16: 943-8.
39. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C et al. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63: 261-9.
40. Brandes JL, Poole A, Kallela M et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009; 29: 1133-48.
41. Aurora S, Dodick D, Turkel C et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30: 793-803.
42. Diener H, Dodick D, Aurora S et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804-14.
43. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50: 921-36.
44. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Mitsikostas DD. Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *J Headache Pain.* 2016;17(1):84.
45. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2015;35(6):478-88.
46. 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: 531-5.
47. Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*,2004;24: 947-954.
48. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992; 12:169-71.
49. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N et al.

- Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992; 32:98-100.
50. Dahlöf C, Bjrkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 117-23.
 51. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenacpotassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232-40.
 52. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. 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: 201-7.
 53. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. 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: 3486-92.
 54. 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; 358:1668-75.55. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1443-54.