

## PREVENTÍVNA LIEČBA MIGRÉNY

**h. doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.**

Neurologické oddelenie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Migréna je pomerne často sa vyskytujúce chronické ochorenie. Prejavuje sa opakovanými záchvatmi intenzívnych jednostranných, zvyčajne pulzujúcich bolestí hlavy. Možnosti zvládnuť migrénu sú v aplikácii tak preventívnej liečby ako aj akútnej liečby migrénového záchvatu. Cieľom preventívnej liečby je redukcia počtu, trvania a závažnosti migrénových záchvatov. Vysoká účinnosť profylaktického účinku sa dokumentovala u betablokátorov, valproátu a amitriptylínu. Stredný stupeň účinnosti sa zaznamenal pri inhibítoroch spätného vychytávania serotonínu (SSRI), blokátoroch kalciových kanálov, topiramátu, gabapentínu, riboflavínu a nesteroidných antireumatikách.

**Kľúčové slová:** serotonín, 5-HT receptory, migréna, prevencia, terapia migrény.

### Úvod

Migréna je chronické ochorenie, ktoré sa prejavuje opakovanými záchvatmi intenzívnych jednostranných, zvyčajne pulzujúcich bolestí hlavy. Tieto sú spravidla sprevádzané nauzeou, fotofóbiou a rôznymi ďalšími neurologickými, gastrointestinálnymi a vegetatívnymi príznakmi. Diagnostické kritéria migrény sú uvedené v tabuľke 1. Výskyt aury pri záchvate je veľmi dôležitý, pretože migréna sa klasifikuje s ohľadom na jej prítomnosť (12). Prevalencia migrény sa pohybuje u žien okolo 17,6 % a 5,7 % u mužov. Narastá od veku 12 roku s vrcholom okolo 38. roku. Vo veku 12 roku je približne dvakrát vyššia u chlapcov a vo veku 42 až 44 rokov je 3,3 krát vyššia u žien (2). Incidencia migrény s aurou je u mužov najvyššia okolo piateho roku veku (6,6 na 1 000 obyvateľov). Incidencia migrény bez aury vo veku 10 rokov u mužov dosahuje počet 10 na 1 000 obyvateľov ročne. Po 25 roku života u mužov výskyt migrény výrazne klesá. U žien je najvyššia incidencia migrény s aurou vo veku 12 až 13 rokov (14,1 na 1 000 obyvateľov) a migrény bez aury vo veku 14 až 17 rokov (18,9 na 1 000 obyvateľov). Dotazníková akcia Americkej štúdie migrény (American Migraine Study) ukázala, že ženy aj muži majú podobnú frekvenciu záchvatov. Zo všetkých respondentov 57 % mužov a 68 % žien nezvykne konzultovať svojho lekára a iba 1,6 % žien a 4,7 % mužov sú sledovaní špecialistom (10). Možno považovať za pravdepodobné, že aj v našich podmienkach zostáva veľké množstvo pacientov s migrénou mimo starostlivosti neurológa.

### Liečba migrény

Migréna sa charakterizuje nielen frekvenciou, závažnosťou, ale aj dopadom na kvalitu života pacienta. Zasahuje do socio-ekonomických sfér tak pacienta ako aj spoločnosti. Liečebný plán sa odvíja nielen od diagnózy a klinických príznakov migrény, ale aj od prítomnosti komorbidného ochorenia a od pacientových očakávaní a cieľov.

Farmakoterapia migrény sa rozdeľuje na dve základné skupiny:

- liečba akútneho záchvatu migrény (abortívna)
- profylaktická (preventívna) liečba.

Cieľom akútnej liečby je zastaviť alebo aspoň zmierňovať migrénový atak. Akútna liečba sa aplikuje v určitej časti priebehu záchvatu, maximálne však dva až tri dni do týždňa.

Preventívna liečba sa môže aplikovať aj v období mimo záchvatov migrénových bolestí. Účelom je redukcia frekvencie záchvatov a zmiernenie intenzity očakávaných príznakov. Preventívna liečba migrény by sa mala aplikovať dostatočne dlhý čas, aby sa mohla vyhodnotiť jej účinnosť. Pri výbere preparátu je potrebné zvážiť existenciu komorbidít.

### Preventívna liečba migrény

Cieľom preventívnej liečby migrény je zmiernenie príznakov akútneho ataku, prevencia výskytu ďalších záchvatov a zlepšenie celkovej kvality života. Prevenciu atakov možno dosiahnuť elimináciou známych provokujúcich faktorov, farmakologickou profylaxiou a nefarmakologickými postupmi.

Preventívna liečba je indikovaná:

1. Záchvaty migrény sa vyskytujú častejšie ako dva až trikrát za mesiac.
2. Záchvaty sú veľmi závažné a interferujú s bežnými dennými aktivitami.
3. Záchvat migrény trvá viac ako 48 hodín.

**Tabuľka 1.** Diagnostické kritéria pre migrénu bez aury a pre migrénu s aurou

| Diagnostické kritéria pre migrénu bez aury                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Najmenej päť záchvatov, ktoré trvajú 4 až 72 hodín                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bolesti hlavy, ktoré majú aspoň dve nasledujúce charakteristiky: <ul style="list-style-type: none"> <li>• unilaterálna lokalizácia</li> <li>• pulzujúci charakter</li> <li>• sú strednej alebo silnej intenzity</li> <li>• zvyčajne sa pri bežnej fyzickej aktivite</li> </ul>                                                                                                                                      |
| Pri bolesti hlavy je prítomný aspoň jeden z nasledujúcich príznakov: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nauzea alebo vomitus</li> <li>• fotofóbia a fonofóbia</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Normálny nález pri neurologickom vyšetrení a neprítomnosť organického ochorenia, ktoré by spôsobilo bolesti hlavy                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Diagnostické kritéria pre migrénu s aurou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| najmenej dva záchvaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| aura musí mať aspoň tri z nasledujúcich charakteristík: <ul style="list-style-type: none"> <li>• plne reverzibilné symptómy ložiskovej kortikálnej cerebrálnej alebo kmeňovej dysfunkcie</li> <li>• postupný začiatok</li> <li>• aura trvá menej ako 60 minút</li> <li>• bolesť hlavy nasleduje po voľnom intervale, ktorý trvá menej ako 60 minút</li> <li>• bolesť hlavy môže začať simultánne s aurou</li> </ul> |
| Normálny nález pri neurologickom vyšetrení a neprítomnosť organického ochorenia, ktoré by spôsobilo bolesti hlavy                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

4. Výskyt migrénových komplikácií (hemiplegická migréna, bazilárna migréna alebo migrenózný infarkt).
5. Nedostatočný efekt pri abúze akútnej liečby.
6. Kontraindikácia akútnej liečby alebo výskyt jej vedľajších nežiadúcich účinkov.
7. Žiadosť samotného pacienta o preventívnu liečbu (2, 15).

### Zásady preventívnej liečby

**Počiatočná dávka lieku** má byť čo najnižšia. **Zvyšovanie dávky** sa uskutočňuje postupne až pokiaľ sa nedosiahne terapeutický efekt, pričom nežiaduce účinky sú minimálne. **Vyhodnotenie účinnosti liečby** je možné až po uplynutí najmenej dvoch a najviac šesť mesiacov. Pacienti by nemali nadužívať analgetiká a tiež by sa súčasne nemali užívať opioidy, triptany, alebo ergotové deriváty. Zároveň je potrebné **liečiť komorbidné ochorenia**. V tabuľke 2 sú uvedené najčastejšie komorbidné ochorenia pri migréne.

Prehodnocovanie liečby: dlhodobejšia liečba migrénovej bolesti hlavy môže spôsobiť závislosť od liekov – liekovú bolesť hlavy. Ak sa dosiahne primerané zvládnutie migrény, v ďalšom priebehu je vhodné postupne znižovať dávky. Pokiaľ to stav dovoľí, liek možno úplne vynechať.

U tehotných žien sa nesmie podávať preparáty s potenciálnym rizikom poškodenia plodu. Je nutné zainteresovať pacienta do liečby, čím sa zvýši compliance (7, 13, 14).

### Nefarmakologické prístupy

Profylaktická liečba migrény by mala obsahovať aj nefarmakologické postupy. Jedným z najdôležitejších postupov je vyhýbanie sa známym spúšťacím faktorom migrény.

Najčastejšie spúšťacie faktory migrénových atakov sú: nedostatočný spánok, nadmerné teplo a vlhkosť prostredia, niektoré typy jedál ako čokoláda, tvrdé syry s obsahom tyramínu, alkoholické nápoje, citrusové plody, orechy, nadmerný príjem kofeínu, ale aj náhle vysadenie kofeínu, niektoré lieky ako antikonceptíva, nadužívanie analgetík, ľahké pouličné sympatomimetické drogy. Problémom sú intenzívne senzorické stimuly ako ostré oslnivé svetlo, blikajúce svetlo, intenzívne pachy, dym, dlhodobá expozícia chladom. Odporúča sa, aby si pacienti viedli záznamník. Umožní sa tým identifikácia spúšťacích faktorov a ich následná eliminácia.

Dôsledný terapeutický plán nefarmakologických postupov by mal obsahovať aj kombináciu edukačných, behaviorálnych a psychologicky zameraných systémov. Okrem predchádzania spúšťacích faktorov je vhodné zahrnúť re-

laxačné cvičenia. Významná je regulácia správneho životného štýlu, obzvlášť pravidelnosť v režime spánku a bdenia (2, 15).

**Celková dĺžka profylaktickej liečby** sa nedá jednoznačne určiť. Vo všeobecnosti by nemala trvať kratšie ako šesť mesiacov. Pacient musí byť poučený, že želaný efekt profylaktickej liečby sa môže dostaviť rádo až po viacerých týždňoch. U niektorých pacientov možno prechodne prerušiť preventívnu liečbu, iní vyžadujú dlhodobú kontinuálnu profylaktickú liečbu.

### Stručný popis farmakologických prístupov

**Blokátory kalciových kanálov** napriek počiatočným nádejam nespĺnili očakávanie. Mechanizmus účinku pri migréne nie je známy. Pri zavedení do liečby sa počítalo s ich schopnosťou kontrakcie hladkých svalov, ako aj s inhibíciou na  $Ca^{2+}$  závislých enzýmov, ktoré sa zúčastňujú na produkcii prostaglandínov. Blokátory kalciových kanálov majú schopnosť blokovat uvoľňovanie serotonínu (5-HT). Zásahujú do mechanizmu sterilného neurovaskulárneho zápalu a bránia pri vzniku a šírení kortikálnej depresie (16).

Nežiaduce účinky  $Ca^{2+}$  blokátorov sú závislé na type preparátu. Najčastejšie ide o závraty, bolesti hlavy, depresiu, vazomotorické zmeny, tremor, gastrointestinálny дискомфорт (obstipácie), ortostatickú hypotenziu a bradykardiu.

**Verapamil** sa užíva v dávke 240 až 320 mg/deň. Najnovšie sa považuje iba za liek stredne preventívneho účinku pri migréne.

**Nimodipín** v dávke 120 až 360 mg/deň môže redukovať frekvenciu migrén. Vysoká cena a nepresvedčivé výsledky v kontrolovaných štúdiách sú prekážkou častejšieho predpisovania v niektorých krajinách (USA).

**Diltiazem** sa skúšal v dávke 90 až 360 mg/deň. Kontraindikáciou je renálna insuficiencia.

**Betablokátory** sa najčastejšie užívajú v prevencii migrény. Ich presný mechanizmus účinku nie je známy. Predpokladá sa inhibícia  $\beta_1$ -sprostredkovaného mechanizmu centrálnych receptorov a antagonizmus interakcie s  $5-HT_{2B}$  receptormi. Centrálny mechanizmus betablokátorov môže byť sprostredkovaný:

1. inhibíciou centrálnych beta-receptorov, ktoré interferujú s adrenergými dráhami
2. interakciou s 5-HT receptormi
3. skríženou moduláciou serotonínového systému (7).

Experimentálne sa zistila redukcia neuronálnych výbojov v locus coeruleus po aplikácii propranololu, čo by mohlo vysvetliť jeho profylaktický efekt (1, 15). Všetky betablokátory môžu spôsobovať nežiaduce behaviorálne príznaky ako ospalosť, únava, letargia, depresie a poruchy pamäti. K ostatným nežiadúcim príznakom patria gastrointestinálne problémy, ortostatická hypotenzia a bradykardia. Kontraindikáciou pri užívaní betablokátorov je kardiálna insuficiencia, astma a inzulín dependentný diabetes. V prípadoch migrény s aurou po podaní betablokátorov existuje riziko následnej cievnej mozgovej príhody.

**Tabuľka 2.** Najčastejšie komorbidné ochorenia pri migréne

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| kardiovaskulárne ochorenia   | psychiatrické och             |
| hypertenzia alebo hypotenzia | depresia a mánia              |
| Raynaudova choroba           | panické ataky                 |
| cievne mozgové príhody       | anxieta                       |
| infarkt myokardu             | vertebrologické postihnutie   |
| prolaps mitrálnej chlopne    | vertebrologické postihnutie   |
|                              | vertebrologické postihnutie   |
|                              | funkčné choroby hrubého čreva |
|                              | astma a alergie               |

*Propranolol* je neselektívny betablokátor s biologickým polčasom štyri až šesť hodín. Terapeuticky účinná dávka sa pohybuje od 40 do 400 mg/deň. Liečba sa začína dávkou 40 mg/deň v rozdelených dávkach a zvyšuje sa podľa tolerancie. V detskom veku sa podáva v dávke 1 až 2 mg/kg/deň.

*Nadolol* je neselektívny betablokátor s dlhým biologickým polčasom. Má menej nežiadúcich účinkov ako propranolol. Podáva sa v jednej dennej dávke 20 až 160 mg/deň.

*Timolol* je neselektívny betablokátor s krátkym biologickým polčasom. Celková denná dávka je od 20 do 60 mg/deň. Aplikuje sa v rozdelených dávkach.

*Atenolol* je selektívny betablokátor s minimálnymi vedľajšími nežiadúcimi účinkami. Podáva sa v jednej dennej dávke od 50 do 200 mg/deň.

*Metoprolol* je selektívny betablokátor s krátkym biologickým polčasom. Dávkuje sa od 100 do 200 mg/deň v rozdelených dávkach. Existujú aj liekové formy, ktoré možno podať v jedinej dennej dávke.

### Antidepresíva

Zo všetkých skupín antidepresív sú účinné v prevencii migrény iba tricyklické antidepresíva. Mechanizmus ich účinku prevencie bolesti hlavy nie je známy. Antidepresíva sú účinné v liečbe rôznych typov chronických bolestivých stavov. Tento efekt sa objavuje pred očakávaným antidepresívnym účinkom. Nejedná sa teda o zvládanie larvovanej depresie. Tricyklické antidepresíva (TCA) majú účinok na GABA<sub>B</sub> receptory. V mechanizme účinku antidepresív sa predpokladá inhibícia noradrenalinu a spätného vychytávania 5-HT. Je možný aj antagonizmus s 5-HT<sub>2</sub> receptormi. Amitriptylín v experimente inhiboval aktiváciu trigeminových neurónov (3, 15). Nežiaduce účinky sú pomerne časté. Väčšinou sú antimuskarínového charakteru (suchosť v ústach, závraty, zažívacie ťažkosti, retencia moča, hmlisté videnie). Adrenergná aktivita je zodpovedná za ortostatickú hypotenziu, reflexnú tachykardiu a palpitácie.

*Amitriptylín* sa začína podávať v dávke od 10 do 25 mg vo večerných hodinách. Celková denná dávka sa pohybuje od 10 do 400 mg.

*Nortriptylín* má menej sedatívnych účinkov ako amitriptylín. Počiatočná dávka vo večerných hodinách je 10 mg. Celková denná dávka sa pohybuje od 10 do 150 mg/deň. Ak sa vyskytne insomnia, je potrebné liek podať včasnejšie alebo rozdeliť do dvoch dávok.

### Inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)

V prevencii migrény majú zatiaľ len okrajové opodstatnenie. Ich význam spočíva hlavne v liečbe komorbidnej depresie. (15).

### Antikonvulzíva

Majú význačné miesto v prevencii migrény.

*Kyselina valproová* a aj *valproát sodný* tlmia aktivitu 5-HT neurónov v raphe dorsalis, čím sa zmierňuje bolesť hlavy. Zvyšovaním centrálného účinku GABA<sub>A</sub> aktivi-

ty sa zvyšuje centrálna antinociceptívne pôsobenie. Potláča iniciáciu kortikálnej depresie, čo je dôležitý prvok v patomechanizme migrény (4, 9). Podľa niektorých štúdií by valproát mohol pôsobiť cez perivaskulárny parasympatický systém alebo cez nucleus caudalis nervi trigemini ako stabilizátor nervových membrán. Existujú experimentálne dôkazy, že oslabuje plazmatickú etravazáciu, čím potláča neurogénny zápal a priamo oslabuje nociceptívnu neurotransmisiu (4, 9). Detailný mechanizmus účinku nie je známy. V USA valproát oficiálne zaregistrovali ako indikáciu profylaktickej liečby migrény. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami valproátov sú zažívacie ťažkosti. Kontraindikáciou je pankreatitída, závažné hepatálne ochorenie, hematologické ochorenia vrátane trombocytopenie, pancytopenie a krvácivé stavy. Liečba sa začína dávkou od 250 do 500 mg/deň v dvoch dávkach. Maximálna odporúčená dávka je 60 mg/kg/deň.

*Gabapentín* v kontrolovaných štúdiách v dávke 600 až 1800 mg/deň bol účinnejší ako placebo. Vo vyšších dávkach (1800 až 2400 mg/deň) sa zaznamenal nižší výskyt migrénových atakov.

*Topiramát* vo viacerých kontrolovaných štúdiách bol účinnejší ako placebo. Priemerná denná dávka bola 125 mg (v celkovom rozsahu 25 až 200 mg/deň v dvoch dávkach).

V profylaxii migrény sa skúšali podávať aj ďalšie antikonvulzíva ako napr. *lamotrigín*.

### Antagonisti serotonínu

Pôsobia hlavne proti 5-HT<sub>2B</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptorom.

*Methysergid* je antagonistom 5-HT<sub>2</sub> receptoru a agonistom 5-HT<sub>1B/D</sub> receptoru. V prevencii migrény sa pravdepodobne použil ako prvý. Jeho užívanie je výrazne limitované výskytom retroperitoneálnej a retropleurálnej fibrózy. Preto výskyt nežiadúcich účinkov sa indikuje len v prípadoch ťažkých migrén, pri ktorých ostatné preventívne lieky nie sú účinné. Začína sa dávkou 1 mg/deň. Zvyšuje sa postupne po uplynutí dvoch až troch dňoch do celkovej dávky 8 mg/deň. Pokiaľ sa plánuje užívanie na dlhšiu dobu, možno odporučiť prerušenie liečby na jeden mesiac. V priebehu liečby by sa malo uskutočniť vyšetrenie RTG pľúc, prípadne abdominálna magnetická rezonancia.

*Cyproheptadién* je antagonistom 5-HT<sub>2</sub>, histaminových H<sub>1</sub> a muskarinových cholinergných receptorov. Podáva sa dva až trikrát denne v celkovej dennej dávke 12 až 36 mg.

*Pizotifén* je štrukturálne podobný preparát. Ide o antagonistu 5-HT<sub>2B/C</sub> receptorov. Podáva sa v dávke 0,1 až 1 mg jeden až trikrát denne v pomalej titracii. Najčastejšie nežiaduce účinky sú sedácia, nárast hmotnosti, suchosť v ústach, nauzea.

### Nesteroidné antireumatika

Sú účinné v profylaxii migrény. Najefektívnejšie sú *naproxen sodný*, *fenoprofen*, *ketoprofen* a *kyselina tolfenamová*. Pri dlhodobom užívaní treba počítať s nežiadúcimi účinkami na gastrointestinálny systém a renálne funkcie.

**Nové typy liečby**

*Botulotoxín typ A* sa injikuje symetricky perikraniálne v dávke 0,25 alebo 0,75 U do glabellárnych, frontálnych a temporálnych svalov. Zaznamenala sa redukcia frekvencie a znížila sa intenzita bolesti migrenových atakov.

*Riboflavín* v dávke 400 mg je účinnejší ako placebo. Zatiaľ sa popisali len dva nežiadúce účinky: hnačky a polyúria.

*Magnézium* v dávke 600 mg (24 mmol) bolo účinné v redukcii migrenových atakov. Ako nežiadúci účinok sa pozorovali gastrointestinálne problémy.

**Záver**

Migréna je ochorenie, ktoré hlboko zasahuje do kvality života. Poznatky o patomechanizme migrény sa prehľbujú spolu s poznatkami o možnostiach nových prístupov k liečbe. Cieľom preventívnej liečby je úľava bolesti a prevencia migrenových atakov ako aj pridružených symptómov. Týmto spôsobom možno dosiahnuť normálne bytie pacienta. Prvým dôležitým krokom je správna diagnóza. Aj keď v rôznych krajinách sa liečbou migrény zaoberajú

odborníci rôznych špecializácií, možno zvažovať názor, že neurológ najspoľahlivejšie zabezpečí primeraný prístup od diagnózy až po liečbu.

Preventívna liečba migrény sa zvykne deliť na štyri hlavné kategórie:

1. lieky, ktoré sa prezentujú vysokou účinnosťou a zahŕňujú betablokátory, amitriptylín a valproát
2. lieky so stredným stupňom účinnosti: blokátory kalciových kanálov, gabapentín, topiramát, SSRI, riboflavín a nesteroidné antireumatika
3. lieky, ktoré majú dobrý liečebný efekt, ale nevýhodný profil nežiadúcich účinkov ako methysergid a inhibítory monoaminoxidázy
4. lieky, ktoré nemajú spoľahlivý antimigrénový účinok ako napr. cyproheptadién, karbamazepín, klonazepam, lítium, nifedipín, nimodipín a fenytoín.

Adekvátny výber liečby závisí od preferencií pacienta, typu a priebehu migrény, profilu nežiadúcich účinkov lieku a koexistujúceho komorbidného ochorenia.

**Literatúra**

1. Ablad B, Dahlof C. Migraine and b-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia* 1986; 6: 7–13.
2. Bland SE. Migraine Prophylaxis. Principles, goals and drug therapy. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin* Nov/Dec 2000; 20–24.
3. Couch JR, Ziegler DK, Hassaneur R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine: effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology* 1976; 26: 121.
4. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997; 17: 93–100.
5. Goadsby PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine? *Cephalalgia* 1997; 17: 85–92.
6. Goadsby P. Pathophysiology of migraine. In Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ: Wolf's headache and other head pain. Oxford University Press, 2001: 5–72.
7. Koella WP. CNS-related (side-)effects of b-blockers with special reference to mechanisms of action. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 55–63.
8. Lance JW, Goadsby PJ. Management of headache. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1999: 316 s.
9. Lee WS, Limmroth V, Ayata C, Cutrer FM, Waeber C, Yu X, Moskowitz MA. Peripheral GABAA receptor mediated effects of sodium valproate on dural plasma extravasation to substance P and trigeminal stimulation. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1661.
10. Lipton RB, Stewart WF, Von Korff M. Migraine impact and functional disability. *Cephalalgia* 1995; (Suppl 15): 4–9.
11. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990; 8: 801–815.
12. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis: IHS criteria. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 6): 6–10.
13. Silberstein SD. Practice Parameter-Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology for the United States Headache Consortium. *Neurology* 2000; 55: 754–762.
14. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: Diagnosis and Treatment. In Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ: Wolf's headache and other head pain. Oxford University Press, 2001: 121–237.
15. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22: 491–512.
16. Wauquier A, Ashton D, Marranes R. The effects of flunarizine in experimental models related to the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 119–120.