Erişkinlerde Akut Migren Atağının Tedavisi ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği Migren Farmakoterapisi Kanıt Değerlendirmesi

The Acute Treatment of Migraine Attack in Adults and American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies

Pınar Yalınay Dikmen

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Migren sık görülen, kısıtlılık yaratan ve tekrarlayıcı birincil baş ağrısı hastalığıdır. Migren atak tedavisinin temel amacı migren atağının etkisini ve yarattığı kısıtlılığı azaltmaktır. Bu gözden geçirme öncelikle migrenin akut tedavisindeki klinik tavsiyeleri hatırlatmakta ve geçen yıl yayınlanan Amerikan Baş Ağrısı Derneği Migren Farmakoterapisi'nde Kanıt Değerlendirmesi özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Migren, atak tedavisi, migren farmakoterapisi

Summary

Migraine is a common, the primary debilitating and recurring headache disorder. The main purpose migraine acute pharmacology is to reduce the impact and disability caused by the attack of migraine. This review primarily reminds clinical pearls in acute treatment of migraine and also summarizes the American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies that published last year.

Keywords: Migraine, attack treatment, migraine pharmacotherapies

Giriş

Migren genellikle tek yanlı yerleşimi olan, fiziksel aktivite ile kötüleşen, orta-şiddetli zonklayıcı baş ağrısı, bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobi ile ilişkili ataklarla karakterize oldukça sık görülen bir hastalıktır (1,2). Migren yarattığı kısıtlılık nedeni ile kadınlarda beşinci, erkeklerde ise ilk yirmi hastalık içinde yer alır (3). Migren farmakoterapisinin temel amacı hem atakların hem de sıklığının yarattığı etkiyi ve kısıtlılığı azaltabilmektir. Migrenli kişilerin yaklaşık %97'sinin akut tedavi için ilaç kullanırken, ancak %13'ünün koruyucu tedavi aldığı tahmin edilmektedir (4,5). Bu gözden geçirmenin amacı migren atak tedavisinde önerilen genel yaklaşımların hatırlatılması ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği tarafından geçen yıl yayınlanan erişkinlerde migren akut atak tedavisinde kanıta dayalı değerlendirmenin özetlenmesidir (6).

Akut Migren Atak Tedavisinde Amaçlar

Akut migren atakları tedavisinde kısa dönemdeki amaçlar; hızla ağrıyı, ilişkili semptomları ve özürlülüğü azaltmak, hastayı iki saatte ağrısız hale getirmek, 24 saat içinde ağrının tekrar etmemesi, kurtarıcı ilaç kullanılmak zorunda kalınmaması ve yan etki yaşanmamasıdır. Migren tedavisinin uzun dönemdeki amaçları ise akut migren ilaçlarının aşırı kullanımının ve acil servis başvurularının azaltılmasıdır.

Akut migren tedavisindeki prensipler, ağrıyı en erken dönemde tedavi etmek, atak tedavisini haftada 2 güne sınırlamak, doğru doz ve formülasyonun kullanımı, erken döneminde bulantı ve kusmanın eklendiği ya da şiddetli bulantı, kusmanın eşlik ettiği veya uykudan uyandıran migren ataklarını ya da hızla gelişen şiddetli atakları oral olmayan ilaçlarla tedavi etmek ve hastada gelişebilecek yan etkileri hesaplamaktır.

- Aurasız migrenin 3 aşaması vardır;
- Santral jeneratörün aktivasyonu,
- Periferik ağrı mekanizmalarının tetiklenmesi,
- Ağrı sinyallerinin santral yayılımı.

Migren nöronal hipereksitabilite durumudur. Ataklar beyin sapında santral olarak başlar. Santral jeneratörün aktivasyonunu takiben iki periferik meningeal ağrı mekanizması tetiklenir; nörojenik enflamasyon ve vazodilatasyon. Nörojenik enflamasyonla salınan kininler siklooksijenaz üretimine neden olur. Siklooksijenazlar arashidonik asidi prostoglandinlere dönüştürür. Kalsitonin gen-ilişkili peptit (KGİP) ve prostoglandinler meningeal kan damarlarında vazodilatasyona ve çevre dokularda enflamasyona neden olurlar. Triptanlar ve ergolar serotonin reseptörleri üzerinden KGİP salınımını önlerler. Non-steroid anti-enflamatuvar (NSAE) arashidonik asid kaskatını sonlandırırlar. Böylece, periferik ağrı mekanizmaları standart akut tedavilerle durdurulabilir. Üçüncü aşamada, ağrı sinyalleri trigeminal nükleus kaudalis seviyesinden santrale iletilir. Assendan sinyaller talamus ve kortekse yayılarak daha çok nöronun etkilenmesine neden olurlar ve yolları üstündeki komşu otonomik nükleusları da aktive ederler. Buna santral sensitizasyon denir ve klinikte allodini ile karakterizedir. Migren atağının pik aşamasında, santral sensitizasyonla ışık (fotofobi), ses (fonofobi), koku (osmofobi) ve dokunma (kutanöz allodini) rahatsız edicidir. Akut tedavinin amacı, atak başlangıcının 30 dakikası içinde gelişebilen santral sensitizasyonu önlemek ya da geri döndürebilmektir. Bu nedenle, akut migren ataklarını mümkün olduğunca erken dönemde etkin doz ilaçla tedavi etmek altın standarttır. Ancak baş ağrısı nedeni ile ayda 10 günden fazla ilaç kullanan hastalara ilaç kötüye kullanım baş ağrısı geliştirme risklerinden dolayı koruyucu tedavi başlanması önerilir.

Atak Tedavisinin Hastaya Özel Olarak Planlanması

Migren ataklarında önce NSAE ilaçlar kullanıp, bir saat içinde yeterli düzelme olmazsa triptan eklenmesi etkin bir yaklaşımdır. Oysa ki, akut migren atağına eşlik eden ve atağı tetikleyen faktörlerin tanınması, özgülülük ve atak özelliklerinin analizi, daha önceki tedavilerin başarı ve başarısızlıklarının belirlenmesi tedavinin başarısı açısından önemlidir. Akut tedavinin seçiminde hasta ile bu özelliklerin detaylı olarak konuşularak değerlendirilmesi ve kişiye özel bir tedavi planlanması gerekir. Hasta için doğru tedavinin seçilmesinde atağın yarattığı özgülülüğün derecesi önemlidir. Lipton ve ark. (7) çalışmalarında migren hastalarını Migrene Bağlı Kaybı Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) testi skorlarını kullanarak derecelendirdiler. MIDAS'ın sorduğu kritik soru "Son 3 ayda migreniniz nedeni ile kaç gün iş, ev ve sosyal aktivitelerinizde en az %50 bozulma oldu?" idi. MIDAS skorlarına göre; (0-5) kayıp olmaması-çok az kayıp; (6-10) hafif kayıp; (11-20) orta kayıp; (21+) ağır kayıp olarak derecelendirilmişti.

Çalışmada akut tedavi için 3 strateji seçildi. Birincisi, ilk gruptaki hastaların ataklar arasında iki aşamalı tedavi almasıydı. Hastaların üç atağı migren için nonspesifik olan 900 mg aspirin (ASA) ve 10 mg metoklopramid ile tedavi edildi. Eğer üç ataktan sonra yeterli cevap alınamazsa hastalar migrene spesifik zolmitriptan grubuna geçirildi.

İkinci strateji ise ataklar içinde aşamalı tedavi idi. Bu hastalar atak başlangıcında ASA ve metoklopramid kullanıp, eğer 2 saat içinde ağrılarında rahatlama olmazsa zolmitriptan aldılar.

Üçüncü strateji olarak ise gruplara dayalı yaklaşım kullanıldı. Burada MIDAS skorları orta ve ciddi kayıp gösteren hastalara atak başlangıcında zolmitriptan, kayıp olmayan, az ya da hafif kayıp gösteren hastalara ASA ve metoklopramid verildi.

Üçüncü strateji 2 saatlik ağrı rahatlama ve özgülülük zamanında, 2 aşamalı tedavilere nazaran üstün bulundu. Ayrıca, post-hoc analiz gruplara dayalı üçüncü stratejinin diğerlerine nazaran daha az maliyetli olduğunu gösterdi (8). Bu bulgular ışığında, vasküler kontrendikasyonlar göz önünde bulundurularak, hastanın migrene bağlı kayıp derecesine göre, ilk basamakta nonspesifik ya da spesifik ilaçlarla planlanma yapılması önerilir.

Akut Migren Tedavisinin Bir Aydaki Sıklığı Ne Kadar Olmalıdır?

Akut tedavide kullanılan ilacın işe yaramaması ve migrenin yarattığı kısıtlılığın artması durumunda hastalar sıklıkla yardım ararlar. Karşılanamayan ihtiyaçları anlamak tedavinin iyileştirilmesindeki en önemli anahtardır. Epizodik migren ataklarının tedavisinde nörolog aynı ilacı erken dönemde ve optimal dozda kullandığı taktirde rekürrens ve kısıtlılığ, kurtarıcı ilaç ihtiyacını, allodini gelişme riskini azaltacaktır. Erken müdahale ile ilgili akıldaki tutulması gereken hastanın baş ağrısı ataklarının sıklığıdır. Akut atak tedavisi haftada 2 ile sınırlandırılmalıdır. Amerikan Migren Prevelans ve Önleme Çalışması ile, ayda 5 günden fazla butalbital kullanımının, migrenin transformasyonu riski taşıdığı gösterildi (9). Opioidlerin ayda 8 günden fazla kullanımının, hatta tek dozunun bile kronifikasyonla ilişkili olduğu saptandı. Bu nedenle akut migren ataklarının tedavisinde butalbital ve opioid kullanımından kaçınılması gerekir. Triptanların ise ayda 10 gün kullanımı ilaç kötüye kullanım baş ağrısı gelişme riski ile ilişkilidir. NSAE ilaçlar bifazik etki gösterir. Bir ayda 5 günden az kullanılırlarsa kronik migrene dönüşüme karşı koruyucu, ayda 10-15 gün kullanılırlarsa riski arttırıcı etkileri vardır.

Akut Atak Tedavisinin Değiştirilmesi

Atak tedavisinde seçilen ilacın cevapsız olduğuna karar verip değiştirmeden önce en az iki atakta denenmesi önerilir. Kullanılan ilacın erken dönemde, yeterli dozda verilir hastanın baş ağrısını kontrol edememesi durumunda, ilacın veriliş yolu değiştirilebilir. Sıklıkla ilk basamakta tercih edilen oral tedavi yerine parenteral, nasal ya da rektal kullanımı olan formülasyonlar tercih edilebilir. Bu şekilde de kullanılan ilacın etkin olmaması durumunda aynı sınıf içinde (örneğin; NSAE'ler) farklı bir molekül seçilebilir. Bu ilaçla da etkin ağrı kontrolü yapılamazsa akut tedavi değiştirilebilir. Bu iki yolla yapılabilir. Birincisi başka bir sınıftan (örneğin; triptanlar ya da ergo) ilacın seçilmesidir. İkinci yol da kombinasyon tedavisidir; örneğin; (sumatriptan 85 mg/naproxen sodyum 500 mg-ülkemizde yoktur) ya da daha basit şekilde NSAE ile birlikte ergo ya da triptanların birlikte kullanımıdır. Ayrıca,

bu ilaçlarla birlikte dopamin agonistlerinin de alınması sinerjik etki yaratır.

Vasküler Hastalığı Olan Olgularda Akut Tedavi

Renal ya da gastrointestinal kontrendikasyon olmayan olgularda, özellikle kardiyotoksitesi olmayan naproksen sodyum (10) seçilebilir. Diğer seçenekler de antidopaminerjik, antihistaminik, antiepileptik ilaçlar ya da baklofenin kullanımıdır. Kişinin vasküler hastalığı olması akut migren atağı tedavisinde opioidler ya da butalbital seçimini mazur kılmaz, bu ilaçlar migrende kronik forma dönüşüm açısından risk taşırlar ve kaçınılmalıdır.

Amerikan Baş Ağrısı Derneği Migren Farmakoterapisinde Kanıt Değerlendirmesi

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) 2000 yılında basılan kılavuzu ile akut migren ilaçlarının etkinliği ile ilişkili mevcut kanıtı özetlemişti (11). Geçen yıl yayımlanan gözden geçirme ile Amerikan Baş ağrısı Derneği Kılavuz Bölümü'nün üyeleri migren atakları akut tedavisi için kanıt değerlendirmesini güncellediler (6). Yazarlar mevcut yayınlar arasında 1998-2013 yılları arasında basılmış akut migren atakları tedavisi ile ilişkili makaleleri tarayıp, AAN'nin Nöroloji Kılavuzları Geliştirilmesi Yöntemleri'ni takip edip, her özeti değerlendirerek, makalenin gözden geçirme için yeter düzeyde kaliteli olup olmadığını belirlemişlerdir. İlk aramada 805 makale bulunup, bunların 132 tanesi gözden geçirme için seçilmiştir. Sonrasında iki hakem tarafından tüm yazıların kanıt dereceleri belirlenmiştir. Her çalışmanın derecesi AAN'nin kanıt şemasının tedavi sınıflamasındaki tavsiyeleri doğrultusunda klas 1'den 4'e kadar derecelendirilmiştir. Kanıt derecesi 1, iyi planlanmış, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaları tanımlarken, kanıt derecesi 4, sıklıkla sonuçları belirsiz retrospektif çalışmalar ya da olgu sunumlarıdır. Çalışmaların kalitesine dayanak, her ilaç için kanıt derecesi aşağıdaki gibi belirlenmiştir;

-A düzeyi: Akut migren için etkin (ya da etkin değil) olduğu en az 2 klas 1 çalışma ile desteklenmiş,

-B düzeyi: Akut migren için muhtemelen etkin (ya da etkin değil) olduğu en az 1 klas 1 çalışma veya 2 klas 2 çalışma ile desteklenmiş,

-C düzeyi: Akut migren için olası etkin (ya da etkin değil) olduğu en az 1 klas 2 çalışma veya 2 klas 3 çalışma ile desteklenmiş,

-U düzeyi: Kanıt akut migren için ilacın kullanımını desteklemek ya da ret etmek için çelişkili ya da yetersizdir.

2000 yılında yayınlanan eski gözden geçirmeden bu yana, butorfanol (intramüsküler ya da nasal sprey), butalbital/aspirin/kafein veya butalbital/aspirin/kafein/kodein, asetaminofen/kodein, dihidroergotamine (DHE) (nasal sprey, intramüsküler, intravenöz), flurbiprofen, hidrokortizon, isometeften, intranasal lidokain ve meperidin ile ilişkili yeni klas 1 veya 2 çalışma bulunamamıştır. Günümüze kadar, intravenöz difenilhidramin, intravenöz valproat, intravenöz verapamil, oral tolfenamak asit veya selekoksibin kullanıldığı yeni klas 1 ya da 2 çalışma da mevcut değildir. Tablo 1 akut migren tedavisinde kullanılan ilaçların kanıt gücünü özetlemektedir (6).

Amerikan Baş Ağrısı Derneği Migren Farmakoterapisinde Kanıt Değerlendirmesi'nin Önerileri ve Önermedikleri

Tartışma bölümünde yazarlar, mevcut yayınların sistematik olarak bu şekilde gözden geçirilmesinin her ilaç için kanıtların gücünü derecelendireceğini ancak hasta için hangi tedavinin kullanılacağına dair bir rehberlik sağlamadığını belirtmişlerdir. Klinik pratikte akut tedavi, barbitürat veya opioidlere tolerans ve bağımlılık, NSAİ ilaçlar ile peptik ülser ya da renal hastalık veya ilaç kötüye kullanım baş ağrısı nedeni ile migrenin kötüleşmesi gibi ciddi yan etkilere sebep olabilir. İlaçların sınıflanmasında, akut migren tedavisinde faydalı olduğuna dair A düzeyinde kanıt olması, bu ilaçların hasta için ilk ilaç olarak seçilmesi gerekliliği anlamına gelmez. Örneğin; opioid analjezik olan butorfanolun plaseboda üstün olduğuna dair kuvvetli kanıtlar olmasına rağmen, bağımlılık ve ilaç kötüye kullanım baş ağrısı geliştirme riski nedeni ile sıklıkla kaçınılan bir ilaçtır.

Yine bu değerlendirme raporunda kanıtın gücü plaseboya karşı ilacın etkinliğine dayanır, akut migren tedavisinde bir ilacın diğerine karşı etkinliği kıyaslanmamıştır. Bunun için iyi düzenlenmiş, ilaçları kafa kafaya karşılaştıran çalışmalara ya da dikkatlice yürütülen meta analizlere ihtiyaç vardır. Dahası bu değerlendirmede olguların çalışmalara dışlanma ve dahil edilme kriterleri (örneğin; migren fenotipi, sıklığı ve şiddeti; dışlanan hastaların özel tıbbi durumları; migren profilaksi tedavisinin kullanımına izin verilmesi; daha önce akut migren tedavisi başarısız olan hastaların çalışmaya alınmaları), tedavi edilen atak sayısı, akut tedaviye başlama zamanı (örneğin; atak hafifken ya da orta veya şiddetli iken; migren başladıktan sonra erken dönemde ya da geç dönemde tedavi edilmesi) ve sonuç ölçümleri ile ilişkili çalışma dizaynlarında farklılıklar mevcuttur. Birincil sonlanım kriterleri değişken olmakla birlikte en sıklıkla kullanılanlar 2 saat sonra ağrısızlık ve 2 saat boyunca ağrısız kalma oranlarıdır. Diğer birincil sonlanım kriterleri ise tedavi öncesi ve sonrası görsel analog skaladaki değişim, ağrısız kalma zamanı, 24 saat süren ağrısızlık ve 4 saat ağrısızlığı içerir. İkincil ölçütler de değişkendir, ancak genellikle baş ağrısının rahatlama ölçütleri olarak kullanılanlar, bulantı, fotofobi, fonofobinin ve kısıtlılığın rahatlamaıdır. Baş ağrısız kalma ve devam eden baş ağrısızlık, baş ağrısında 2 saatlik rahatlama dan daha zor ulaşılan kriterlerdir. Bu nedenle çalışmalarda sıklıkla birincil sonlanım ölçütü olarak baş ağrısız kalma yerine, katılımcıların daha yüksek bir yüzdesini içeren "2 saat boyunca baş ağrısında rahatlama" kullanılır. 2012'de yayınlanan Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti Klinik Çalışma Kılavuzu da benzer şekilde diğer migren semptomları ile birlikte 24 ya da 48 saat baş ağrısızlık kriterini "ideal migren tedavi cevabı" olarak kabul eder (12). Ancak akut tedavi çalışmalarında birincil sonlanım ölçütü olarak "2 saat boyunca ağrısız kalan hasta oranının" kullanılmasını önerir.

Bu gözden geçirme çocuklar ve yaşlılardaki akut migren tedavisini kapsamamaktadır. Bu yayının içerdiği çalışmalar auralı ve aurasız epizodik migrenli erişkinlerde, akut migren atağında ilaçların etkinliğini değerlendirmektedir. Bununla birlikte status migrenus için, kronik migrenli hastalarda ya da menstruel migrenin tedavisi için bu ilaçların etkinliği değerlendirilmemiştir. Dahası bazı çalışmalarda ciddi migrenli hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle, bu kanıt değerlendirilmesinin

Tablo 1. Akut migren tedavisinde kullanılan ilaçların kanıt güçleri

A düzeyi
Analgezik: Asetaminofen 1000 mg (kısıtlayıcı olmayan ataklarda)
Ergolar: DHE *burun sprey 2 mg, pulmoner inhale 1 mg
NSAE'ler: *Aspirin 500 mg; Diclofenak 50 mg-100 mg; Ibuprofen 200 mg-400 mg; *Naproksen 500 mg-550 mg
Opioid: *Butorfanol nasal sprey 1 mg
Triptanlar: Almotriptan 12,5 mg; Eletriptan 20 mg-40 mg-80 mg; Frovatriptan 2,5 mg; *Naratriptan 1 mg-2,5 mg; *Rizatriptan 5 mg-10 mg; Sumatriptan *oral 25 mg-50 mg-100 mg, *nasal sprey 10 mg-20 mg, patch 6,5 mg, *sc 4 mg-6 mg; Zolmitriptan nasal sprey 2,5 mg-5 mg, *oral 2,5 mg-5 mg
Kombinasyonlar: *Asetaminofen/aspirin/kafein 500/500/130 mg; sumatriptan/naproksen 85/500 mg
B düzeyi
Antiemetik: *Klorpromazin IV 12,5 mg; Droperidol IV 2,75 mg; *Metoklopramid IV 10 mg; *Proklorperazin IV/IM 10 mg, PR 25 mg
Ergolar: DHE *IV, IM, SC 1 mg; *Ergotamine/kafein 1/100 mg
NSAE'ler: *Flurbiprofen 100 mg; Ketoprofen 100 mg; Ketorolac IV/IM 30 mg-60 mg
Diğerleri: MgSO ₄ IV (auralı migren); *Isometeften 65 mg
Kombinasyonlar: *Kodein/asetaminofen 25/400 mg; Tramadol/asetaminofen 75/650 mg
C düzeyi
Antiepileptik: Valproat IV 400-1000 mg
Ergot: *Ergotamin 1 mg-2 mg
NSAE'ler: Fenazon 1000 mg
Opioid: *Butorfanol IM 2 mg; *Kodein 30 mg PO; *Meperidin IM 75 mg; *Metadon IM 10 mg; *Tramadol IV 100 mg
Steroid: Deksa metazon IV 4-16 mg
Diğerleri: *Butalbital 50 mg; *Lidokain intranasal
Kombinasyonlar: *Butalbital/asetaminofen/kafein/kodein 50/325/40/30 mg; *Butalbital/asetaminofen/kafein 50/325/40 mg
U düzeyi
NSAE'ler: Selekoksisib 400 mg
Diğerleri: *Lidokain IV; *Hidrokortizon IV 50 mg
Diğerleri
B derecede negatif: Diğer: Oktreotid SC 100 µg
C derecede negatif: Antiemetikler: *Klorpromazin IM 1 mg/kg; *Granisetron IV 40 mg-80 µg/kg
NSAE'ler: Ketorolac trometamin nasal sprey
Analgezik: Asetaminofen IV 1000 mg
DHE: Dihidroergotamin, NSAE: Non-steroid anti-enflamatuvar, IV: İntravenöz, IM: İntramusküler, PO: Fosfat, SC: Subkütan, *Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 2000 yılında yayınlanan kanıt gözden geçirmesine dayanarak

bilgilerine başvurmadan önce, hastanın bireysel özellikleri ve tedavi edilen migren atağının karakteristikleri mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, yayınların sistematik gözden geçirmesine ve kanıt gücünün derecelendirmesine göre, aşağıdaki sınıflar içinde akut migren tedavisinde bazı ilaçlar etkin bulunmuştur: Triptanlar, ergotamin türevleri, NSAE'ler, opioidler ve kombinasyon ilaçlar. Diğer birçok ilaç da muhtemelen etkin ya da olası etkin olarak değerlendirilmiştir. İlaç etkinliği için bu kanıta dayalı gözden geçirme, migren atağının akut tedavisi için hangi ilacın reçete

edileceğine karar verirken olası ilaç yan etkilerinin, gelişebilecek reaksiyonların, ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve hastaya yönelik kontrendikasyonların da hesaba katılmasını önermektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. JAMA 1992;267:64-69.

2. Headache classification of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:627-808.
3. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Read ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache 2012;53:1456-1470.
4. Silberstein S, Loder E, Diamond S, Reed ML, Bigal ME, Lipton RB, with the AMPP Advisory Group. Probable migraine in the United States: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Cephalalgia 2007;27:220-229.
5. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache 2007;47:355-363.
6. Marmura JM, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Headache 2015;55:3-20.
7. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainez MJ, Sawyer JP; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. JAMA. 2000;284:2599-2605.
8. Sculpher M, Millson D, Meddis D, Poole L. Cost-effectiveness analysis of stratified versus stepped care strategies for acute treatment of migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study. Pharmacoeconomics. 2002;20:91-100.
9. 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.
10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-1644.
11. 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.
12. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, Hansen JM, Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, Plancade S, Schwedt T; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. Cephalalgia 2012;32:6-38.