

Migren ve Koruyucu Tedavi

H. Macit SELEKLER, Nur ALTIN

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Genel Prensipler

Migrende koruyucu tedaviye hekim ile hastanın ortak kararı ile başlanmalıdır. Çünkü migren, ataklar dışında tamamen sağlıklı kişilerde görülen bir hastalıktır ve tedavide günlük bazda kullanılan ilaçların yan etkileri bulunmaktadır. Hastanın tedaviye uyumu ve tedavinin maliyeti de yine göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.¹

Geçmişte migren koruyucu tedavisinin başlanmasında uygulanan tek kriter atak sıklığı idi. Ancak son zamanlarda, tedavi kılavuzları ve bazı uzmanlar profilaksinin endike olacağı farklı koşullar da bildirmişlerdir. Koruyucu tedaviye karar vermede ana endikasyon, atakların kişinin hayat kalitesine olan etkisidir.

Aylık atak sıklığı profilaktik tedaviye başlamada en önemli faktör olmakla beraber, akut tedavinin etkisiz olması ve akut tedaviye engel teşkil eden komorbid hastalıklar, analjezik aşırı kullanımı, baş ağrısının kronikleşiyor olması, atağın kalıcı nörolojik sekel bırakması olasılığı bulunması gibi diğer faktörler de söz konusudur. Ayrıca hastanın uzun süre günlük ilaç kullanımına, yani profilaksiye yaklaşımı da önemlidir.²

Koruyucu tedavi, gebelik planlayan hastalara uygulanmamalıdır. Profilaksiyi sağlamada monoterapi kural olmalıdır. Bugüne kadar, ikinci veya üçüncü bir koruyucu ajanın kullanılmasının ek bir faydası olduğu gösterilememiştir. Bu şekilde kombine tedavi, hastalarda oluşan yan etkileri artırır. Ek olarak koruyucu ajanlar arasındaki etkileşimler tam olarak bilinmemektedir.¹

İlaç seçimi, hastanın özellikleri ve eşlik eden diğer hastalıkları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu açıdan bakıldığında ilk seçenek ilaç diye bir kavram doğru görünmemektedir. Normalden düşük ağırlıkta bir hastada, amitriptilin gibi kilo artışına yol açan bir ilaç rahatlıkla kullanılabilir. Kilolu hastalarda amitriptilin, flunarizin ve valproat'tan kaçınılmalıdır. İnsomnisi olan hastalara yatmadan önce sedatif etkisi bulunan amitriptilin gibi bir ilaç verilebilir. Beta blokerler, astım ve diabetli hastalarda sakıncalıdır. Kardiyak sorunları olan yaşlı hastalarda amitriptilin, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker kullanılmamalıdır; bu hastalarda valproik asit uygun bir seçim olabilir. Kognitif fonksiyonları etkileyen ilaçlar,

yüksek mental aktivite gerektiren işleri bulunan kişilerde uygun olmayabilir.^{2,3}

Migren ile beraber diğer hastalıkları bulunan kişilerde tedavi karmaşıklaşabilir. İkinci bir hastalığın varlığı tedavide kısıtlamaya yol açabileceği gibi bazı avantajları da beraberinde getirebilir. Migren ile beraber hipertansiyon veya kardiyak angina mevcut ise, beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması iki hastalık için de faydalı olabilir. Migren'e depresyon eşlik ediyorsa amitriptilin özellikle seçilebilir. Migren'e epilepsinin eşlik etmesi halinde, valproat iyi bir tedavi seçeneğidir. Amitriptilin nöbet eşliğini düşüreceği için, epilepsili hastalarda kullanımı risk teşkil eder. Beta blokerlerin depresyonu ve/veya insomnisi olan hastalarda kullanımı uygun olmayabilir.⁴

Daha önceden uygulanan koruyucu tedavinin maksimum dozu ve ne süre ile kullanıldığı hekim tarafından sorgulanmalıdır. Bu, ilaç seçimi ve dozajı konusunda yol göstericidir. Ayrıca daha önceki profilaktik tedavi girişimleri, aşırı analjezik kullanımı nedeniyle başansızlıkla sonuçlanmış olabilir; bu koşullarda ilacın etkisiz olduğu kararına varılması mümkün değildir.

Koruyucu tedavi sırasında tedavinin etkinliğini takip etmek amacıyla hasta, basit bir baş ağrısı günlüğü tutmalıdır. Her ilaç 2 ile 3 ay gibi, etkinliği hakkında karara varılabilecek bir süreyle kullanılmalıdır. Yan etkiler nispeten minör olsa da, migren ilaçlarının günlük kullanımını kısıtlar. Hastalar önceden bu yan etkiler hakkında uyarılmalıdır. İlk muayeneden sonra atakların sıklık ve şiddeti ile yan etkilerin ortaya çıkmasına göre hastalar 2-3 aylık aralar ile takip edilmelidir. Altı ay ile bir yıllık başarılı bir tedaviden sonra ilacın azaltılarak kesilmesi de amaçlanan bir hedefdir. Ancak kronik migren hastalarında bu hedefe ulaşılması mümkün olmayabilir ve tedaviye daha uzun süre devam etmek gerekebilir. Klinik deneyim, profilaksi süresinin uzaması ile etkinin de arttığını göstermektedir.¹

Tablo 1'de klinik pratikte sık kullanılan ilaçların klinik etkilikleri, klinik etkinliğin bilimsel kanıtı, yan etki potansiyelleri ve sık karşılaşılan yan etkileri verilmiştir. Yan etkiler, ilaçlar aylar, hatta yıllarca kullanılabileceği için önemlidir. Yan etkiler, ilaç etkili olsa dahi, tedaviye uyumu bozarlar.¹

Tablo 1: Migren profilaksisinde kullanılan bazı ilaçların, klinik etkinlikleri, klinik etkinliklerinin bilimsel kanıtı, yan etki potansiyeli, sık görülen yan etkiler ve kontrendikasyonlar

İlaç	Klinik Etkinlik	Klinik Etkinliğin Bilimsel Kanıtı	Yan Etki Potansiyeli	Yan Etkiler (Kontrendikasyonlar)
Metoprolol, Propranolol	++++	++++	++	Yorgunluk, soğuk ekstremiteler, kabus, depresyon (astım, diyabet, AV ileti defektleri)
Topiramet	+++	++++	+++	Sedasyon, parestezi (gebelik)
Valproik Asit	++ veya +++	+++	+++	Kilo artışı, tremor, kollarında dökülme (trombositopeni, karaciğer hast, gebelik)
Pizotifen	++	++	+++	Kilo artışı, sedasyon, (obezite)
Flunarizin	+++	++++	+++	Sedasyon, kilo artışı (Depresyon, parkinsonizm)
Amitriptilin	++	++	++	Sedasyon, ağız kuruluğu, kilo artışı (glokom)

Tedavinin başlangıcında profilaksi ile neyin hedeflendiği açıkça hastaya anlatılmalıdır. Bazı hastalar tedavi ile tamamıyla baş ağrılarından kurtulabileceklerini düşünürler. Hastalara tedavi ile baş ağrısı sıklığında, şiddetinde ve süresinde azalmanın hedeflendiği; akut atakların yine de oluşabileceği açıklanmalıdır.⁴ Nihai amaç, ayda en fazla 1-2 migren atağı ve bu atakların da semptomatik tedavi ile giderilebilir hale gelmesidir.

Genellikle migren profilaksisinde ilk seçenek beta blokerlerdir. Bugüne kadar, bir beta blokerin diğerine üstünlüğünü gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Eğer beta blokerler etkili değil veya kontrendike ise ilaç seçimi, etki/yan etki oranı göz önüne alınarak yapılmalıdır. İlacın etki/güvenlik oranı hasta ile tartışılmalıdır; neticede koruyucu tedavinin etkinliğini değerlendirecek kişi, yine hastanın kendisi olacaktır.¹

Koruyucu tedavide bilimsel olarak etkinliği onaylanmış ilaçlar

Topiramet hariç bu gruptaki ilaçların ortak özellikleri eski ve ucuz olmaları ve tam olarak hangi mekanizma ile anti-migren etki gösterdiklerinin bilinmemesidir. Muhtemelen, etki doğrudan moleküler yapılarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, profilaktik tedavide etkin olan ilaçlar ile aynı aileye mensup veya benzer ilaçların da koruyucu tedavide etkili olacağı çıkarımını yapmak hatalı görünmektedir.

Tablo 1'de aşağıda bahsedilen ilaçların klinik etkinlikleri, klinik etkinliklerinin bilimsel kanıtı, yan etki potansiyeli, sık görülen yan etkiler ve kontrendikasyonları özet halinde verilmiştir.

Antidepresanlar

Migren profilaksisinde etkinliği kanıtlanmış olan tek antidepresan, amitriptilindir. Anti-migren etkisi, antidepresan etkisi ile korelasyon göstermez. Amitriptilin, noradrenalin ve 5-HT geri alımını inhibe eder, fakat bu inhibisyon migren'deki etkisi ile orantılı değildir. Nitekim, diğer trisiklik antidepresanlar, örneğin imipramin ve klomipramin, migren koruyucu tedavisinde etkin değildir veya etkinlikleri minimaldir.

Amitriptilin'in migren profilaksisindeki etkin dozu hayli değişkendir; 10 mg ile 150 mg arasında etkinlik bildiren çalışmalar mevcuttur. Başlangıç dozu 10 mg'dır ve gece alınması önerilir. Bu doz iki haftada bir artırılarak 50 mg'a kadar çıkılabilir. Yan etkiler genellikle günlük 50 mg doza ulaşılmasına engel teşkil ederler.

Amitriptilin'in yan etkileri, uykululuk hali (en sık karşılaşılan yan etkisi), ağız kuruması, kilo artışı, deri reaksiyonları, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve konstipasyondur. Dar açılı glokom, idrar retansiyonu, gebelik ve emzirme kontrendikasyonlarıdır. Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek, karaciğer ve tiroid hastalıklarında dikkatle kullanılmalıdır.¹

Beta bloker'ler

Propranolol'un migrendeki etkisi 1966 yılında Rabkin tarafından, angina pectoris için propranolol kullanan hastaların migren ataklarında da düzelme olmasıyla keşfedilmiştir. Birçok kontrollü çalışma ile propranolol'un migren profilaksisindeki etkisi gösterilmiş olmakla beraber; nadolol, metoprolol, atenolol, timomol ve bisoprolol gibi diğer beta blokerler de tedavide etkindir. Migren koruyucu tedavisinde propranolol ve metoprolol'un tüm beta blokerler içinde ilk seçenekler olması, her ilaç başına etkinliklerini gösteren yaklaşık 50'şer tane çalışma yapılmış olmasıdır.

Bisoprolol, timolol ve atenolol koruyucu tedavide kullanılabilirler. Etkinlikleri metoprolol ve propranolol ile karşılaştırıldığında daha az ikna edicidir⁵ ve profilakside ikinci sıra beta blokerlerdir.⁶ Alprenolol, oxprenolol, pindolol gibi parsiyel agonist etkisi olan beta blokerler ise koruyucu tedavide etkin değildir. Beta blokerlerin migren tedavisindeki etki mekanizması bugüne kadar tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, migren profilaksisinde ilk seçilecek ilaçlardır.¹

Etkin terapötik doz, kişiler arası farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterir. Her beta bloker için önerilen en düşük dozdan başlanmalı, etkinliği ve yan etkileri göz önüne alınarak doz artırımı 4-8 haftada bir gerçekleştirilmelidir. Nihai doza erişinceye kadar her kontrol muayenesinde hastanın na-

bız ve tansiyonu ölçülmelidir. Beta blokerlerin tedavide etkili olmadığına karar vermeden önce, hastanın tolere edebileceği maksimum doz en az 2 ay boyunca kullanılmalıdır. Propranolol ilk başlandığında bazı hastaların ataklarında kötüleşme görülebilir; bu nedenle hastalar baştan uyarılmalıdır.

Herhangi bir beta blokerin tedavide diğerine üstünlüğü yoktur. Aynı zamanda, bir beta blokere cevap alınmaması, diğer beta blokere de cevap alınmayacağı anlamına gelmez. Bu nedenle, bir hastada beta blokerler ardı sıra kullanılabilir.

Hastaların %10 ile 15'inde yan etkiler ortaya çıkar. Yorgunluk, ekstremitelerde uşlarında soğuma, diyare, konstipasyon, gaz gibi gastrointestinal semptomlar ve sersemlik, en çok karşılaşılan yan etkilerdir. Santral sinir sistemi kaynaklı yan etkiler ise, kabus, insomni, depresyon ve hafıza bozukluklarıdır. İmpotans nadir bir yan etkidir.

Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tam veya kısmi atrioventriküler ileti defektleri, periferik vasküler hastalıklar ve kontrol altına alınamamış diabette kullanımları kontrendikedir.¹

Antiserotonin ilaçlar

Migren profilaksisinde kullanılan ilk ilaç grubudur. Önceleri bu ilaçların 5-HT₂ reseptörlerine antagonizma ile etki gösterdiği düşünülüyordu. Ancak aynı etkiye sahip ketanserin ve mianserin gibi ilaçlar migren koruyucu tedavisinde etkin değildir veya etkinlikleri çok düşüktür. Ek olarak bu ilaçların antimigren güçleri 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} reseptörlerine afinitesi ile korele değildir. Bunun da ötesinde, ergotamin ve dihidroergotamin gibi antimigren ilaçlar 5-HT_{2C} reseptör agonistleridir. Bu nedenle pizotifen ve metiserjid gibi ilaçların, profilaktik etkilerinin antiserotonin etkilerine bağlı olmadığı zannedilmektedir.

Pizotifen'in migren tedavisine sokulmasının nedeni, sadece 5-HT değil, diğer biyojenik aminlerin de migrende rolü olduğunun düşüncesidir. Kontrollü çalışmalarda ilaç, plaseboya göre daha etkin bulunmuştur. Kilo artışı ve sedasyon gibi başlıca yan etkileri yaygın olarak kullanımını engellemektedir.

Pizotifen'in günlük dozu 1.5 mg'dır. Günde 3 defa 0.5 mg veya tedaviye uyumu arttırmak ve gündüzleri daha az sedasyona yol açması için, akşamları tek doz, 1.5 mg şeklinde kullanılabilir. Günlük doz, 0.5 mg'dan başlayarak, her 3 günde 0.5 mg şeklinde yavaş yavaş artırılmalıdır. İnatçı olgularda günlük doz, 3'e bölünerek, 4.5 mg'a kadar çıkılabilir.

Diğer bir antiserotonin ilaç olan metiserjid Türkiye'de bulunmamaktadır. Lisurid, siproheptadin, mianserin, ketanserin, sergolexole gibi antiserotonin ilaçların bazı çalışmalarda etkinliği gösterilmekle beraber profilakside kullanımları yaygın değildir.¹

Kalsiyum antagonistleri

Son 30 yıl içinde, migren profilaksisinde birçok kalsiyum kanal blokeri çalışılmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri

içinde, birçok çalışmada tutarlı olarak etkinliği gösterilen ilaç flunarizin olup, grup içinde migren koruyucu tedavisinde önerilecek tek ilaç olarak kalmıştır.⁶

Kalsiyum antagonistleri migren profilaksisine başlıca iki özelliklerinin faydalı olacağı düşüncesi ile sokulmuştur. Bunlardan birincisi, serebral damarlar üzerine vazodilatör etkisi ile vazokonstriksiyonu inhibe etmesi; diğeri ise migren atakları sırasında gerçekleştiği zannedilen serebral hipoksiye karşı koruyucu özelliğidir. Ancak serebral kan akımı ve transkranyal Doppler çalışmaları, bahsedilen iki fenomenin de migrende gelişmediğini göstermiştir. Neticede migren koruyucu tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar gibi, bilinen etkisi ile profilaktik etkisi arasında net bir ilişki yoktur. Muhtemelen anti-migren etkisi vasküler etkisinden ziyade, çeşitli nörotransmitterler ve nöroreseptörler ile olan kompleks ilişkisi nedeniyledir.^{7,8}

Flunarizin migren tedavisinde eğer beta bloker'ler etkili değilse veya kontrendike ise, hemen ikinci ajan olarak kullanılabilir. Standard dozu günlük 10 mg olup, eğer yan etkiler varsa 5 mg/gün dozunda da denenebilir. Günlük 3 mg⁹ ve 5 mg⁷ gibi dozlarda da etkin olduğu ve daha az yan etki görüldüğü bildirilmiştir. Günde 10 mg kullanılan flunarizin'in koruyucu tedavideki gücü, 120 mg/gün propranolol, 200 mg/gün metoprolol ve 3 mg/gün pizotifen ile benzer bulunmuştur. Flunarizin en az 2 ay boyunca kullanılmadan önce, tedavide etkisiz olduğuna karar verilmemelidir.¹

En sık karşılaşılan yan etkileri, sedasyon, kilo artışı, depresyon ve parkinsonizm'dir. Gebelik, parkinsonizm ve depresyon hikayesi olan migrenlilerde kullanılmamalıdır. Kilo artışını önlemek için hastaların daha düşük kalorili diyet almaları önerilebilir.⁷

Antiepileptik ilaçlar:

Migren ve epilepsinin, beyinde bir hipereksitabilite hali nedeniyle ortaya çıktığı düşüncesi, bu iki hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların örtüşebileceği fikrini doğurmuştur. Migren'deki hipereksitabilite halinin antiepileptikler ile baskılanması halinde klinikte düzelleme görülebileceği varsayımı ile bu grup ilaçlar migren profilaksisinde kullanılmaya başlanmıştır. Topiramate ve valproik asit dışındaki antiepileptiklerin migren profilaksisinde etkisi minimaldir veya hiç yoktur; tedavide ikinci seçenek olarak kullanılabilirler.⁶

Topiramate

Bugüne kadar yapılan dört büyük çalışmada da tutarlı bir şekilde topiramatin migren profilaksisindeki etkinliği gösterilmiştir. Topiramate, migren koruyucu tedavisinde etkindir ve beta blokerler ve flunarizin gibi birinci sıra ilaçlar arasındadır. Etkin dozu 25-100 mg/gün arasındadır.^{5,6} Kognitif yan etkiler 100 mg ve altı dozlarda kaygılanmayı gerektirmez. Profilakside kullanılan diğer tüm ilaçların kilo artışına yol açtığı düşünülecek olursa¹⁰ topiramate özellikle kilolu hastalar için iyi bir seçenek olabilir.¹¹

Üç büyük çalışmada, günde 100 mg topiramatin, plasebo ile karşılaştırıldığında aylık ortalama migren atağı

sıklığını anlamlı derecede düşürdüğü görülmüştür.^{12,13,15} Placebo ile topiramamat arasındaki fark, istatistiksel olarak birinci ay sonunda anlamlılığa kavuşmuş ve 6 aylık tedavi boyunca da anlamlı olarak kalmıştır.¹⁵

İlaça yatmadan önce 25 mg dozunda başlanmalı ve haftada 25 mg artırılmalıdır. Eğer bir takım rahatsız edici yan etkiler ortaya çıkıyorsa doz artırılmamalı, ortaya çıkan semptomların kaybolması beklenmelidir. Eğer görülen yan etkiler kalkmazsa ilaç, hastanın tolere edebileceği doza indirilmeli, tekrar, ancak öncekine göre daha yavaş bir şekilde doz artırılmalıdır. Amaç, günde 2 defa 50 mg'lık tablet ile toplam 100 mg dozuna kadar çıkmaktır. Düşük dozlarda kısmi fayda gören hastalarda, genellikle dozun artırılması ile daha fazla fayda elde edilir. Bununla beraber doz arttırdıkça, ilacın kesilmesini gerektiren yan etkiler ortaya çıkar. Yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi, günde 100 mg topiramamat kullananlarda %25, günde 200 mg topiramamat kullananlarda ise %40 oranındadır.¹⁶

En sık karşılaşılan yan etkiler, parestezi ve kilo kaybıdır. Pareteziler rahatsız edici hale geldiğinde, hastaya ek potasyum verilmesi bu semptomu kontrol altına alabilir. Günde 100 mg topiramamat kullanan hastaların ortalama %50'sinde pareteziler oluşur ve %5 ile %10 hastada ilacın kesilmesini gerektirir.¹⁵ Somnolans, insomni, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, lisan problemleri ve duygudurum değişiklikleri günde 100 mg topiramamat kullananlarda %6-7 iken, günde 200 mg topiramamat kullananlarda %7-12 civarındadır. Böbrek taşı oluşumu %1.5 oranında bildirilmiştir ve böbrek taşı hikayesi olan hastalar topiramamat ile tedavi edilmemelidir.¹⁷

Valproat/Valproik asit

Valproat migren profilaksisinde beta blokerler, flunarizin ve topiramamat gibi ilk sıra ilaçlar arasındadır. Başlangıç dozu günde 250 ile 500 mg arasında değişir. Eğer toksisite veya tedaviye uyum sorunu varsa serum seviyesi ile takip etmek mümkündür. Genellikle günde 500-1500 mg dozunda etkindir.¹⁷ Önerilen maksimum doz günde 60 mg/kg'dır. Etkisinin placeboya göre farklılık kazanması topiramamat gibi ilk ay sonunda olur.¹⁵

Hastalarda gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkabilir ve durum enterik kaplı formun kullanılması ile önenebilir. Diğer yan etkileri, kilo artışı, saç dökülmesi ve tremordur. Karaciğer enzimlerinde önceden bir yükselme görülmeksizin, fulminan hepatit ortaya çıkabilir. Tedaviye başlamadan önce, rutin hematolojik ve karaciğer fonksiyon testlerinin uygulanması yerinde olur.

Valproat kullanımı ile nöral tüp defektleri ve diğer fetal anomaliler görülebilir. Net kontrendikasyonlar, gebelik, pankreatit veya hepatit ve siroz gibi karaciğer hastalıklarıdır. Diğer önemli kontrendikasyonlar, trombositopeni, pansitopeni ve pıhtılaşma bozuklukları gibi hematolojik bozukluklardır.

Her ne kadar sodyum valproat ve topiramamat ile tedavi edilen önemli sayıda hastada yan etkiler bildirilmiş olsa da, bunlar genellikle ciddi olmayan niteliktedir. Klinik izlenim, yan etkilerin sıklıkla topiramamat kullanımının er-

ken evrelerinde ortaya çıktığını göstermektedir. Neticede her iki ilacın da iyi tolere edildiği düşünülebilir.¹⁸

Migren koruyucu tedavisinde ekonomi

Migren profilaksisinde üzerinde çalışılmakta olan ilaçlar mevcuttur. Birçok ilacın etkin olduğu iddia edilmektedir. Henüz net olarak etkinliği bilinmeyen ilaçları kullanmanın çeşitli sakıncaları bulunabilir. Bunlardan en basiti, ilacın koruyucu tedavide etkin olmamasıdır. Bu durum, en azından hastanın yeniden, baş ağrısını tedavi edebilecek bir hekim aramasına neden olacaktır. Katlanmak zorunda kaldığı yan etkiler ve para da ek problemlerdir. Harcanan paranın hastanın veya devletin cebinden çıkması, hasta için olmasa bile, hekim için aynı sıkıntıyı yaratmalıdır.

Son zamanlarda Türkiye'deki yeni sağlık uygulamaları ile artık bu harcamalar hekimin vicdanına da bırakılmamaktadır. Örneğin, koruyucu tedavide önemli etkinliği olan topiramamat, eğer hasta diğer koruyucu tedaviler ile 6 aylık bir denemeden geçmedi ise reçete edilememektedir. Çünkü propranolol'ün 6 aylık tedavi maliyeti (120 mg/gün) ile topiramamat'ın 6 aylık tedavi maliyeti (100 mg/gün) arasında 6 kat fark bulunmaktadır (50 TL'ye karşılık 300 TL). Bu nedenle propranolol ile tedavi daha ekonomik görünmektedir.

Yukarıda bahsedilen ilaçlar, etkinliklerinin bilimsel kanıtı yüksek olan ilaçlardır. Bu ilaçların hepsi, topiramamat hariç, eski ilaçlar olup, yıllar içinde etkinlikleri hakkında yeterince kanıt toplanmıştır. Tedaviye ilk önce, eğer kontrendikasyon yoksa bu klasikleşmiş ilaçlar ile başlamak, hem zaman, hem de para israfına engel olacaktır.

Kaynaklar

1. Mathew NT, Tfelt-Hansen P. General pharmacologic approach to migraine management. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen, Welch KMA. The Headaches 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 433-440.
2. Mochiano F, D'Amico D, Bussone G. Migraine prophylaxis: key points for the practising clinician. *Neurol Sci.* 2009; (suppl.1): S33-S37.
3. Selekler HM. Migren koruyucu tedavisi ilkeleri ve koruyucu tedavide kullanılan ilaçlar. *Clinic Medicine* 2006; 2: 46-50.
4. D'Amico, Teper SJ. Key points in migraine prophylaxis: patient perspective. *Neurol Sci* 2009; 30 (suppl.1): S39-S42.
5. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 968-981.
6. Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 2565-2573.
7. Lucetti C, Nuti A, Pavese N, et al. Flunarizine in migraine prophylaxis: predictive factors for a positive response.. *Cephalalgia* 1998; 18: 349-352.
8. Leone M, Grazi L, La Mantia L, Bussone G. Flunarizine in migraine: a minireview. *Headache* 1991; 31: 388-391.
9. Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, et al. Low dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992 Sep; 32(8):390-392.
10. Taylor FR. Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. *Clin Ther.* 2008; 30: 1069-1080.
11. Stark RJ, Stark CD. Migraine prophylaxis. *MJA* 2008; 189(5): 283-288.

12. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-973.
13. Silberstein SD, Neto W, Schmit Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61: 490-495.
14. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis – Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol.* 2004; 251; 943-950.
15. Kaniecki R. Neuromodulators for migraine prevention. *Headache* 2008; 48: 586-600.
16. D'Amico D. Antiepileptic drugs in the prophylaxis of migraine, chronic headache forms and cluster headache: a review of their efficacy and tolerability. *Neurol Sci.* 2007; 28: S188-S197.
17. Colombo B, Libera DD, Annovazzi PO, Comi C. Headache therapy with neuronal stabilising drugs. *Neurol. Sci.* 2008; 29: S131-S136.
18. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008; 28: 585-597.