

NVNU ir triptanai – (ne)nauja migrenos priepuolių gydymo galimybė

B. Kakta*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

R. Mameniškienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Santrauka. Kasdien 7 % pasaulio gyventojų patiria migrenos sukeltą galvos skausmą. Migrena yra viena iš daugiausia su negalia pragyventų suminių metų sąlygojanti liga, kartu sukelianti didelį neigiamą ekonominį poveikį, nes labiausiai paveikia darbingo amžiaus žmones. Migrenos skausmo patogenezėje neurogeninis uždegimas sukelia trišakio nervo mechanoreceptorių – periferinę sensitizaciją. Užsitęsęs uždegimui ir nocicepcinei stimuliacijai, sensitizuojami ir centriniai neuronai nugariniame trišakio nervo branduolyje. Įprastai migrenos priepuolių gydymui naudojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir triptanai. Tačiau vartojami kartu, šie preparatai veikia sinergiškai ir slopina tiek periferinę, tiek centrinę sensitizaciją. Straipsnyje apžvelgiama sumatriptano ir naprokseno natrio druskos kombinacija migrenos gydymui – anksčiau neišnaudota migrenos gydymo galimybė Lietuvoje.

Raktažodžiai: migrena, priepuolis, NVNU, triptanas.

NSAIDs and Triptans – a (not) New Treatment Option for Migraine

Abstract. Every day, around 7% of population will experience headache caused by migraine. Migraine is one of the leading causes of years lived with disability, and it also causes significant negative economic impact, as most as the affected population is of working age. Pathogenesis of migraine includes neurogenic inflammation, which, in turn, causes peripheral sensitization of trigeminal nerve mechanoreceptors. As peripheral sensitization lingers on, central sensitization of the spinal trigeminal nucleus occurs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and triptans are first line treatment of a migraine attack. Nevertheless, when used in combination, these medications deliver a synergistic action. In this article, we review a combination of *sumatriptan* and *naproxen sodium* for the treatment of migraine headache as an underused treatment option in Lithuania.

Keywords: migraine, NSAIDs, triptans, sumatriptan and naproxen sodium

* **Address:** B. Kakta, Vilniaus universitetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika.
El. paštas benas.kakta@gmail.com

Received: 15/02/2024. **Accepted:** 14/04/2024

Copyright © B. Kakta, R. Mameniškienė, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Ižanga

Kasdien 15,8 % pasaulio populiacijos patiria galvos skausmą, o 7 % bendros populiacijos – migrenos sukeltą galvos skausmą [1]. Migrena yra viena iš daugiausia su negalia pragyventų suminių metų sąlygojanti liga. Bendras migrenos sukeliamų su negalia pragyventų metų skaičius viršija visų kitų neurologinių ligų, taip pat tokių kaip cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, kaklo skausmas, depresija ir kt. sukeliama negalia [2]. Tokią migrenos naštą lemia didelis jos paplitimas bendrojoje populiacijoje, ypač tarp darbingo amžiaus žmonių ir moterų [3]. Negana to, problemos aktualumą didina tai, kad didelis paplitimas tarp darbingo amžiaus žmonių sukelia didelį ekonominį poveikį, pasireiškiantį sumažėjusiu darbingumu ir prarastomis darbo dienomis. Skaičiuojama, kad Lietuvoje migrenos tiesioginė ir netiesioginė „kaina“ vienam sergančiajam vidutiniškai viršija 700 eurų per mėnesį, o Lietuvos ekonomikai gali kainuoti apie 0,35 % bendrojo vidaus produkto [4]. Tai atspindi nuolatinis dėmesys migrenos gydymui, taip pat nuolatinės veiksmingos prevencinės terapijos ir priepuolių gydymo paieškos bei naujų vaistų ir nefarmakologinių metodų atsiradimas [5]. Šio straipsnio tikslas – trumpai apžvelgti migrenos priepuolio patogenezę ir įvertinti anksčiau Lietuvoje galbūt neišnaudotą migrenos priepuolio malšinimo vaistinį preparatą.

Migreninio skausmo anatomija

Trišakio nervo ganglijų neuronų aksonų galai baigiasi smegenų dangaluose ir smegenų arterijose, o centriniai aksonai – nugariniame trišakio nervo branduolyje. Šie neuronai sudaro ryšius su neuronais, surenkančiais nociceptinius impulsus iš periorbitinės srities odos ir perikranijinių raumenų. Nugarinio trišakio nervo branduolio kylantys aksonai perduoda nociceptinę informaciją į smegenų kamieno branduolius, pagumburio branduolius ir pamatinės membranos branduolius [6]. Šios projekcijos sukelia pykinimą, vėmimą, žiovulį, sąsąrimą, apetito praradimą, nuovargį, nerimą, dirglumą ir depresiją, kuriuos sukelia pats galvos skausmas. Projekcijos iš nugarinio trišakio nervo branduolio taip pat pasiekia gumburą, kur persijungia ir perduoda informaciją į atitinkamas smegenų pusrutulių žievės dalis: šie lokusai lemia specifinį migrenos skausmą (lokalizaciją, intensyvumą ir pobūdį) ir daugumą smegenų žievės medijuojamų simptomų, skiriančių migreną nuo kitų galvos skausmų (sunkumą susikaupti, amneziją, alodiniją, fotofobiją, fonofobiją, osmofobiją) [7].

Migreninio galvos skausmo patofiziologija

Migrena yra sudėtingas neurologinis sutrikimas, kuris pasireiškia ne tik ūmiai, bet ir cikliškai. Šiuo metu pripažįstama, kad migreną sudaro 5 fazės: prodromo, auros, galvos skausmo, postdromo ir interiktalinė fazės [8]. Šiame straipsnyje tik trumpai aptarsime galvos skausmo fazių patofiziologiją, nes likusių migrenos fazių apžvalga nėra šio straipsnio tikslas. Migreninis galvos skausmas kliniškai apibrėžiamas kaip vidutinio stiprumo arba stiprus, pulsuojantis, stiprėjantis dėl įprastos fizinės veiklos, lydymas pykinimo, jautrumo šviesai ir garsui bei kitų simptomų [9]. Tikslus migrenos atsiradimo mechanizmas nėra visiškai aiškus, tačiau vyraujanti teorija, turinti daugiausia įrodymų, yra centrinės kilmės [8]. Žievinė slenkančioji depresija ar kitos nežinomos priežastys depoliarizuoja neuronus ir glijos ląsteles, kurios savo ruožtu išskiria įvairius uždegimo mediatorius, skatinančius prostaglandinų ir citokinų sintezę glijos ląstelėse. Tai lemia tolesnį uždegimo mediatorių išsiskyrimą ir trišakio nervo receptorių aktyvaciją smegenų dangaluose, tolesnį vazoaktyviųjų peptidų ir su kalcitonino genu susijusio peptido (*Calcitonin gene-related*

peptide – CGRP) išsiskyrimą. Šie procesai sukelia neurogeninį uždegimą, kraujagyslių išsiplėtimą, plazmos baltymų ekstravazaciją ir kietojo smegenų dangalo putliųjų ląstelių degranuliaciją [7, 10]. Tai sukelia trišakio nervo mechanoreceptorių sensibilizaciją, todėl į įprastai neskausmingus dirgiklius perduodamas skausmo impulsas. Per 10–20 minučių šiuose neuronuose įvyksta molekuliniai pokyčiai ir periferinė sensibilizacija. Jei skausmas tęsiasi 1–2 valandas, molekuliniai pokyčiai vyksta ir nugariniame trišakio nervo branduolyje, todėl atsiranda centrinė sensibilizacija [11, 12]. Jautrūs centriniai trigeminovaskuliniai neuronai tampa spontaniškai aktyvūs ir generuoja nociceptinius impulsus [7]. Šioje galvos skausmo fazėje patofiziologiniai procesai vyksta spontaniškai ir be išorinio stimuliavimo.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

Naproxenas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), neselektyvus ciklooksigenazės (COX) inhibitorius. Pagrindinis veikimo mechanizmas yra prostaglandinų sintezės, pirmiausia prostaglandino E2, slopinimas [13]. Be šio poveikio, naproxenas, kaip ir kiti NVNU, sumažina meninginių nociceptorių jautrumą, todėl per 60 minučių nuo naprokseno veikimo pradžios ant kietojo smegenų dangalo esančių receptorių jautrumas tampa normalus. Taip pat yra įrodymų, kad NVNU panaikina centrinių neuronų, esančių nugariniame trišakio nervo branduolyje, sensibilizaciją [14]. Naproxenas veiksmingai slopina migreninį galvos skausmą ir jį lydinčius simptomus – yra 2,2 karto didesnė tikimybė, kad po 2 valandų nebebus skausmo, palyginti su placebo [15]. Naproxenas greitai absorbuojasi ir didžiausią koncentraciją plazmoje pasiekia per 0,5–3 valandas, o naprokseno natrio druska absorbuojasi dar greičiau. Kita svarbi naprokseno savybė yra ilgas jo pusinės eliminacijos laikas, siekiantis 12–15 valandų, kuris, kai kurių tyrimų duomenimis, gali būti dar ilgesnis [16]. Dėl šių farmakokinetinių savybių naproxenas yra patrauklus skausmui malšinti. Naproxenas, kaip ir kiti NVNU, slopindamas neurogeninį uždegimą ir periferinę sensibilizaciją, gali veiksmingai sustabdyti tolesnį galvos skausmo progresavimą.

Triptanai

Triptanai yra migrenai specifiniai preparatai, skirti šios ligos priepuolio sukeltam galvos skausmui malšinti. Triptanų veikimo mechanizmas pagrįstas serotonino 5-HT_{1B/1D} receptorių agonistiniu veikimu, vazokonstrikcija ir trišakio nervo aktyvacijos sukeltamų procesų slopinimu [17]. Triptanai sutrikdo ryšį tarp periferinių ir centrinių trigeminovaskulinių neuronų užpakaliniame rage ir yra veiksmingesni migrenai nutraukti, jei skiriami anksčiau (prieš pasireišiant centrinei sensibilizacijai ir alodinijai) [7].

Naudojant standartines triptanų dozuotes, po 2 valandų skausmas sumažėja 43–76 % pacientų. Triptanai yra veiksmingesni už ergotamino darinius ir tokie pat veiksmingi kaip NVNU, aspirinas ir paracetamolis arba už juos veiksmingesni [18]. Nepaisant jų specifiskumo migrenos atveju ir veiksmingumo, yra nemaža dalis gyventojų, kuriems triptanai yra neveiksmingi.

Migrenos priepuolio gydymo gairės

Europos neurologijos akademija ir Europos galvos skausmo federacija bendru sutarimu rekomenduoja NVNU kaip pirmos eilės migrenos priepuolių malšinimo priemonę. Pacientams, kurie netoleruoja NVNU arba nelaiko jų veiksmingais, reikėtų išbandyti paracetamolį. Triptanai rekomenduojami kaip antros eilės migrenos priepuolio gydymo priemonė, juos rekomenduojama vartoti kuo anksčiau prasidėjus galvos skausmui. Šis sutarimas rekomenduoja, kad triptanai turėtų būti

skiriami pakartotinai, jei migrenos priepuolis pasikartoja praėjus < 48 valandoms po sėkmingo migrenos priepuolio gydymo, arba turi būti derinami su greitai veikiančiomis NVNU formomis, tokiomis kaip naprokseno natrio druska, ibuprofeno lizinas arba diklofenako kalis [19].

Pasak Amerikos galvos skausmo bendruomenės, didelio patikimumo įrodymų migreninio skausmo malšinimui turi triptanai, ergotamino dariniai, NVNU (įskaitant naprokseną), opioidai ir kombinuotieji vaistai, iš kurių vienas yra sumatriptano / naprokseno 85/500 mg tabletės [20]. JAV migrena sergančių pacientų populiacijoje apie 16 % šia liga sergančių pacientų galėtų išbandyti greitai absorbuojamų NVNU ir triptano derinį priepuoliams malšinti: apie 8 % pacientų vartoja geriamuosius triptanus ir mano, kad šis gydymas yra nepakankamai veiksmingas, ir tiek pat pacientų anksčiau vartojo triptanus, tačiau šiuo metu triptanų nevartoja, nors jie nėra kontra-indikuotini [21]. Vertinant gydymo galimybes Lietuvoje, šiems pacientams turėtų būti svarstoma galimybė vartoti kitus skausmą malšinančius vaistus, tačiau, atsižvelgiant į pirmiau aptartą migrenos priepuolio galvos skausmo fazės patogenezę ir tarptautines gaires, kai kuriems iš šių pacientų, prieš svarstant kitas gydymo galimybes, gali būti naudinga išbandyti NVNU ir triptano derinį. Europos galvos skausmo federacijos ir kitose nacionalinėse gairėse rekomenduojama strategija, kai nepakanka triptanų arba yra sunkūs pasikartojantys migrenos priepuoliai [19, 22–25]. NVNU ir triptanai, šiuo atveju sumatriptanas ir naprokseno natrio druska, pasižymi sinerginiu poveikiu, t. y. jų bendras poveikis yra didesnis nei kiekvieno iš jų atskirai [26]. Šis poveikis grindžiamas pirmiau aptartais abiejų vaistų poveikio migrenos patofiziologijai mechanizmais. NVNU slopina periferinę ir iš dalies centrinę sensibilizaciją, o triptanai sutrikdo ryšį tarp sensibilizuotų periferinių ir centrinių neuronų.

(Ne)nauja migrenos priepuolių gydymo galimybė

Sumatriptano ir naprokseno natrio druskos derinį migrenai gydyti JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino 2008 m. O Lietuvoje ilgą laiką nebuvo registruotas vienos farmacinės formos NVNU ir triptano derinys. Pirmasis toks preparatas Lietuvoje įregistruotas 2022 m. – 85 mg sumatriptano ir 500 mg naprokseno natrio druskos derinys tablečių forma.

Pirmieji klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo įvertintas naprokseno ir sumatriptano veiksmingumas malšinant migrenos priepuolius, paskelbti 2007 m. Dviejų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad sumatriptano ir naprokseno derinys, palyginti su placebo, 28–37 % veiksmingiau malšina skausmą, 18–32 % veiksmingiau malšina fotofobiją, 22–23 % veiksmingiau malšina fonofobiją ir 6 % veiksmingiau malšina pykinimą. Šis derinys taip pat buvo veiksmingesnis, palyginti su monoterapija naproksenu ar sumatriptanu: po 2 valandų skausmas išnyko ir nepasikartojo per kitas 24 valandas 9 % daugiau pacientų, palyginti su vartojusiais vien tik sumatriptaną, ir apie 15 % daugiau pacientų, palyginti su vartojusiais vien tik naprokseną. O nepageidaujimų reiškinų dažnis buvo panašus kaip ir monoterapijos sumatriptanu atveju [27]. Dėl šių rezultatų vaistas buvo įregistruotas JAV ir sulaukė didesnio susidomėjimo moksliniais tyrimais bei naujų klinikinių bandymų. Cochrane bibliotekoje atlikta sisteminė atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo arba aktyviuoju gydymu kontroliuojamų tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 9291 pacientas. Atlikta analizė parodė, kad sumatriptano ir naprokseno derinys veiksmingesnis migrenos priepuoliui gydyti nei bet kuris iš šių vaistų atskirai. Skausmo malšinimui po 2 valandų reikalingas gydymo skaičius, pradėjus gydymą ankstyvojoje skausmo fazėje, buvo 3,1, o pradėjus gydymą po to, kai skausmas tapo vidutinio stiprumo arba stiprus, – 4,9. Gydymo deriniu veiksmingumas buvo didesnis nei gydant vien sumatriptanu ar naproksenu [28]. Šie rezultatai pabrėžia ankstyvo priepuolio gydymo svarbą ir atspindi triptanų poveikio migreninio galvos skausmo

patogenezei specifiškumą. Nepageidaujamų reiškinių pobūdis atitinka abiejų kartu vartojamų preparatų pobūdį, o dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai yra sumatriptano sukelti nepageidaujami reiškiniai [28, 29]. Svarbu pabrėžti, kad gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis yra mažas. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra galvos svaigimas, parestezijos, mieguistumas, pykinimas, dispepsijos reiškiniai, burnos sausumas ir diskomfortas krūtinėje, kurie šiek tiek dažnesni naudojant kombinuotą terapiją nei skiriant tik naprokseną, tačiau nuo sumatriptano sukeltamų reiškinių nesiskyrė [28]. Pacientams, kuriems anksčiau trumpo veikimo triptanai (eletriptanas, almotriptanas, rizatriptanas, sumatriptanas ir zolmitriptanas) buvo neefektyvūs arba netoleruojami, ir buvo išbandyti vidutiniškai 3,3 triptanų preparatai, paskyrus naprokseno ir sumatriptano kombinaciją, 23–30 % skausmas išnyko po 2 valandų, o 18–23 % pacientų skausmo nebejautė kitas 2–24 valandas. Taip pat buvo geriau kontroliuojami ir su migrena susiję simptomai – fotofobija, fonofobija, pykinimas. Be to, vaistas buvo gerai toleruojamas [30]. Galima daryti išvadą, kad sumatriptano ir naprokseno derinys nereikalauja specialios pacientų atrankos, tikslinė populiacija iš esmės yra ta pati populiacija, kuriai yra indikuotinas triptanas, išskyrus retas išimtis, kai yra kontraindikacijų NVNU.

Išvados

Migrena yra plačiai paplitusi lėtinė neurologinė liga, todėl aktuali kiekvieno neurologo (ir ne tik) kasdienėje praktikoje. Migrenos gydymas prasideda nuo priepuolio gydymo, kuris, nepaisant vis didėjančių galimybių, gali būti ne iš karto efektyvus. Lietuvoje neseniai registruotas sumatriptano ir naprokseno derinys yra gerai ištirtas, efektyvus ir saugus preparatas, kuris gali būti rekomenduojamas kaip pirmo arba antro pasirinkimo migrenos priepuolio gydymo vaistas, ypač esant didelio intensyvumo skausmui, greitai atsinaujinantiems priepuoliams ar esant neefektyviam gydymui įprastinėmis triptanų dozėmis.

Literatūra

1. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: An update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. Vol. 23, *Journal of Headache and Pain*. BioMed Central Ltd; 2022.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* [Internet]. 2017 Sep; 390(10100): 1211–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321542>
3. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain* 2022 Feb 1; 163(2): E293–309.
4. Lublóny Á. Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: Direct and indirect costs. *BMC Public Health* 2019 Sep 9; 19(1).
5. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021 Jul 1; 61(7): 1021–39.
6. Terrier LM, Hadjikhani N, Destrieux C. The trigeminal pathways. Vol. 269, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022; 3443–60.
7. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience* 2015 Apr 29; 35(17): 6619–29.
8. Recober A. Pathophysiology of migraine. *Continuum (N Y)* [Internet]. 2021; 27(3): 587–96. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>

9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Vol. 38, Cephalgia. SAGE Publications Ltd; 2018; 1–211.
10. Terrier LM, Hadjikhani N, Velut S, Magnain C, Amelot A, Bernard F, et al. The trigeminal system: The meningeovascular complex – A review. *Journal of Anatomy*. Blackwell Publishing Ltd 2021; 239: 1–11.
11. Burstein R, Jakubowski M, Rauch SD. The science of migraine. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation* 2011; 21: 305–14.
12. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011 May; 69(5): 855–65.
13. Zeilhofer HU, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006; 27: 467–74.
14. Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: Inhibition by naproxen. *European Journal of Neuroscience* 2008 Feb; 27(4): 917–22.
15. Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipopmetha V, Tepwitukgid B. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache* 2010 May; 50(5): 808–18.
16. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *DRUG DISPOSITION Clin. Pharmacokinetic*. 1997; 32.
17. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT_{1B/1D} receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004 Sep; 56(3): 371–81.
18. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015 Jul 1; 55(S4): 221–35.
19. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. Nature Research 2021; 17: 501–14.
20. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015 Jan 1; 55(1): 3–20.
21. Harris L, L'Italien G, O'Connell T, Hasan Z, Hutchinson S, Lucas S. A framework for estimating the eligible patient population for new migraine acute therapies in the United States. *Adv Ther*. 2021 Oct 1; 38(10): 5087–97.
22. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute drug therapy for migraine headache. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* [Internet]. 2013 Sep 1; 40(S3): S1–3. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167100118943/type/journal_article
23. Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 Jan 1; 3(1): 2514183X1882337.
24. Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue Neurologique*. Elsevier Masson s.r.l. 2021; 177: 734–52.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: Diagnosis and management clinical guideline [Internet]. 2012. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg150
26. Blumenfeld A, Gennings C, Cady R. Pharmacological synergy: The next frontier on therapeutic advancement for migraine. *Headache* 2012; 52: 636–47.
27. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, Phillip O'Carroll C, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2007; 297(13): 1443–54. Available from: <https://jamanetwork.com/>
28. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
29. Winner P, Cady RK, Ruoff GE, Frishberg BM, Alexander WJ, Zhang Y, et al. Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(1): 61–8.
30. Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, et al. Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life: Research submissions. *Headache* 2009 Jul; 49(7): 971–82.