

MİGREN ATAKLARININ ÖNLENMESİNDE NAPROXEN SODYUM*

Dr.Gülten Tunalı**

Dr.Muammer Mutlu***

ÖZET

Bu çalışmada trombosit agregasyonu ile prostoglandin biyosentezini inhibe eden naproxen sodyum'un migren profilaksisindeki etkinliği, 19 hasta üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü çapraz bir çalışma ile araştırılmıştır. Çalışma, naproxen sodyum'un migren profilaksisinde yararlı bir ajan olduğunu göstermiştir.

SUMMARY

NAPROXEN SODIUM IN THE PREVENTION OF MIGRAINE ATTACKS

In this study, the efficiency of naproxen sodium which inhibits platelet aggregation and prostaglandin biosynthesis, in migraine prophylaxis was investigated in a double-blind plasebo controlled cross-over study in 19 migraine patients. The study has shown that naproxen sodium is a useful prophylactic agent for migraine.

Key words: Naproxen sodium, migraine prophylaxis.

Anahtar kelimeler: Naproxen sodyum, migren profilaksisi.

Toplumda sık rastlanan bir rahatsızlık olması ve önemli derecede işgücü kaybına yol açması nedeniyle migren önemli bir sağlık sorunudur. Üzerinde yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen bu rahatsızlığın

* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Profesörü.

*** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

nedeni hala bilinmemektedir. Fakat çalışmalar migren hastalarında trombositlerin agregasyona olan eğilimlerin arttığını göstermektedir¹. Migren hastalarında yapılan çalışmalar kan dolaşımında çok sayıda trombosit kümelerinin bulunduğunu göstermektedir². Trombosit agregasyonu sonucunda serotonin, thromboxane ve prostoglandinler gibi vazoaaktif maddeler salınır. Bunlar da başağrısı safhasında rastlanan vasküler değişikliklere neden olur. Prostoglandinlerin serebral kan damarları üzerine olan etkileri bilinmektedir PGE₁ external karotid arterde dilatasyon, PGF₂ ve PGF_{2α} intraserebral damarlarda vazokonstriksiyon yapmaktadır³. Naproxen sodyumun trombosit agregasyonunu ve prostoglandin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir⁴.

Biz bu çalışmada naproxen sodyum'un migren profilaksisindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Ad Hoc Committee tarafından⁵ tanımlanan kriterlere (ölçütlere) göre basit ve klasik migren tanısı almış 19 hasta üzerinde çalışıldı. Hastalarımızın en az 1 yıldır yakınmaları vardı. Son 3 ay içinde ayda en az 2 migren atağı tarifliyorlardı. Hasta seçiminde çalışmaya iyi koopere olabilmeleri için belli kültür düzeyinin üzerinde olmalarına özen gösterildi.

- 1- Hamile veya emziren kadın hastalar,
- 2- Çalışma süresince ara vermeyecek şekilde non-steroid antiinflamatuar ilaçlar veya başka antiagregan ilaç alanlar,
- 3- İlaç veya alkol bağımlılığı bulunanlar,
- 4- Aktif peptik ülseri, GİS kanaması, kanama diyatezi olanlar,
- 5- Aspirine duyarlılığı bulunanlar,
- 6- Karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar,
- 7- Migren profilaksisi için başka ilaç kullanan ve bundan yarar görenler,
- 8- Oral kontraseptif kullanan kadın hastalar çalışma kapsamına alınmamışlardır.

Tüm hastalarda CBC, kreatinin, alkalen fosfataz, üre, açlık kan şekeri, SGOT, SGPT ve tam idrar tetkiki yapıldı. Doğurganlık yaş grubunda olan hastalar bekar olduklarından veya oral kontraseptifler dışında bir yöntemle hamilelikten korundukları için gebelik testi yapılmadı.

Bu çalışma 2 haftalık alıştırmaya, 8 haftalık tedavi, 2 haftalık serbest period ve tekrar 8 haftalık tedavi dönemi olmak üzere toplam 20 haftalık bir zamanı kapsayan çift kör, çapraz bir çalışmadır.

8 haftalık tedavi devrelerinde hastaların rastgele seçilen bir yarısına birinci devrede Naproxen Sodyum, diğer yarısına plasebo verildi. 15 günlük serbest period sonunda 1. devrede Naproxen Sodyum alanlara Plasebo, Plasebo alanlara Naproxen Sodyum verildi. Naproxen Sodyum sabah ve akşam saat 8⁰⁰ ve 20⁰⁰'de 275 mg'lık 2 tablet (550 mg) verildi.

Her devrenin öncesindeki 2 haftalık ilaçsız dönemler hastanın laboratuvar tetkik sonuçlarının alınmasını sağlayarak olası anormallikleri saptamak ve hastanın önceden almış olduğu ilaçların vücuttan atılmasını sağlamak amacıyla uygulandı.

Hastalar 20 haftalık çalışma boyunca 2 haftada bir görülerek tablet sayımı ve hastaların çalışmaya uyumu denetlendi. İlaçlar hastaya verildi ve istenmeyen reaksiyonların oluşup oluşmadığı gözlendi.

Çalışma başlangıcında, kontrollerde, çalışma sonunda hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Yine çalışma sonunda CBC ve biokimya tetkikleri tekrarlandı. Hastalarımızdan 18 tanesine bilgisayarlı beyin tomografisi çektiler.

Hastaların migren atağı esnasında terapötik ilaç olarak Cafegot almalarına müsaade edildi. Hastalar çalışma boyunca bir hasta günlük kayıt formu (HGKF) tuttular. Bu forma hergün baş ağrısının olup olmadığını eğer olmuşsa baş ağrısının şiddetini, süresini, bulantı ve kusmanın baş ağrısına eşlik edip etmediğini ve bu yakınmalarının günlük aktivitelerini etkileyip etkilemediğini işaretlemeleri istendi (Her bir yakınmanın şiddetine göre şu puanlarla değerlendirilmesi istendi. 0 = Hiç yok, 1 = Hafif, 2 = Orta, 3 = Şiddetli, 4 = Çok şiddetli, aciz bırakacak kadar). Yine migren atağı esnasında aldıkları terapötik ilacın miktarını belirleyerek günlük kayıt formunu doldurdular.

Her hasta için 8 haftalık tedavi devresi sonunda bir genel değerlendirme formu (GDF) dolduruldu. Bu formda hasta ile profilaktik etkinin genel değerlendirilmesi: (Kötü - orta - iyi - çok iyi olarak) yapıldı. Kötüden başka bir seçenek olduğunda şu altı semptom hafifletme (SH) parametreleri kontrol edildi: 1 - Migren krizi sıklığında azalma, 2 - Migren krizi şiddetinde azalma, 3 - Migren krizi süresinde azalma, 4 - Günlük aktivite kısıtlamasında azalma, 5 - Bulantı, kusma, baş dönmesi gibi baş ağrısına eşlik eden semptomlarda azalma, 6 - Migren krizi esnasında alınan terapötik ilaç dozunda veya kullanımında azalma.

Altı semptom hafifletme (SH) değişkenlerine verilen yanıtlar evet veya hayır olarak alındı. Genel değerlendirmede "kötü" seçildiğinde SH soruları sorulmadı ve tüm SH cevaplarının hayır olduğu kabul edildi.

Hasta günlük kayıt formu (HGKF) verilerinin değerlendirilmesi için yedi değişken tanımlandı ve her hasta için her tedavi devresi boyunca bu değişkenlerin her biri için bir değer hesaplandı. Terapötik ilaç kullanma süresi hariç diğer değişkenler devre başına (8 hafta) olacak şekilde hesaplandı.

Altı baş ağrısı indeksi hesaplandı. Şiddet indeksi, mide bulantısı indeksi, kusma indeksi, baş ağrısı süresi indeksi, aktivitenin azalması indeksi, terapötik ilaç kullanma indeksi. Terapötik ilaç kullanma indeksi dışında bütün indeksler beş parametrenin bir devredeki (8 hafta)

değerlerini göstermekte olup şu şekilde hesaplandılar:

(1 X Hafif seçeneğinin işaretlendiği gün sayısı) + (2 X Orta seçeneğinin işaretlendiği gün sayısı) + (3 X Şiddetli seçeneğinin işaretlendiği gün sayısı) + (4 X Çok şiddetli seçeneğinin işaretlendiği gün sayısı). Bu formül; baş ağrısına, mide bulantısına, kusma'ya, günlük aktivite kısıtlanmasına uygulanarak; sırayla şiddet indeksi değerleri, kusma indeksi değerleri, bulantı indeksi değerleri, günlük aktivite kısıtlanması indeksi değerleri hesaplandı. Başağrısı süresi ise şöyle hesaplandı: Her bir devredeki ağırlı saatlerin toplamı/devredeki hafta sayısı (8). Terapötik ilaç kullanma süresi ise bir devrede (8 hafta) kriz nedeniyle ilacın (Cafergot) alındığı gün sayısını (gün/devre) ifade etmektedir. Herbir devrenin sonunda hasta ile o devrenin genel değerlendirilmesi yapılmış olup hastalara migren krizinin sıklığında, şiddetinde, süresinde azalma olup olmadığı ayrıca ağrıya eşlik eden bulantı ve kusma yakınmaları ile krizi geçirmek amacıyla kullandıkları ilaç dozunda azalma olup olmadığı sorulmuştur.

İstatistiksel analiz: Şiddet indeksi, aktivitenin azaltılması indeksi, kusma indeksleri ile başağrısı süresi (saat/hafta) ve bir devrede migren krizi nedeniyle tırapötik ilaç kullanma süresi (gün/devre) bakımından plasebo ve naproxen sodyum devrelerinde hesaplanan ortalama değerler arasındaki farkın önemliliği student - t testi ile araştırıldı. Yukarıda yapılan parametrik istatistiksel analizlere ilave olarak non-parametrik yöntemler de kullanıldı, bu amaçla medyan değerler arasındaki farkların önemliliği MOSES testi ile araştırıldı (Tablo I).

Semptom hafifletme parametreleri için FISHER'S exact testi kullanıldı (Tablo II).

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların 14'ü (% 74) kadın, 5'i (% 26) erkek olup yaşları 19 ila 50 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması 29.4 idi. Başağrısı süresi 1 ila 30 yıl arasında değişmekte olup ortalama süre 10.3 yıldır. 13 hastada (% 68) aile öyküsü alındı. Vakalarımızdan 16'sı (% 84) klasik, 3'ü ise (% 16) adi migren tanısı almışlardı.

Hastalarımızın hepsinde rutin kan ve idrar tahlil sonuçları çalışma süresince normal olarak bulunmuştur. 18 hastaya bilgisayarlı beyin tomografisi çektirilmiş olup, 2 hastada beyaz cevher ödemi, 1 hastada minimal kortikal atrofi bulguları saptandı. Diğer 15 hastada ise bilgisayarlı beyin tomografisi bulguları normaldi.

Hastalarımızdan 2'sinin naproxen sodyum devresinde, 1 tanesinde ise plasebo devresinde hafif şiddette bulantı ve epigastrik ağrı yakınmaları ortaya çıktı. Ayrıca yakınmaları şiddetli olduğu için çalışmaya dahil etmediğimiz 2 hastada daha naproxen sodyum devresinde benzer

TABLO I : Hastalarımızda Naproksen Sodyum ve Plasebo Devrelerinde Hesaplanan İndeks Değerlerinin İstatistiksel Analiz Sonuçları

n = 19	Naproksen Sodyum Devresi	Plasebo Devresi		P Değeri
<u>Şiddet İndeksi</u>				
MEDİAN	17	23		P > 0.05
ORTALAMA	16.68	20.84	t = 1.00	P > 0.05
S.D.	13.41	11.31		
<u>Aktivite Kısıtlaması İndeksi</u>				
MEDİAN	0.00	7		P < 0.008
ORTALAMA	4.84	10.84	t = 1.77	P < 0.05
S.D.	7.81	12.01		
<u>Mide Bulantısı İndeksi</u>				
MEDİAN	3	12		P < 0.009
ORTALAMA	7.42	13.68	t = 1.85	P < 0.05
S.D.	9.59	10.65		
<u>Kusma İndeksi</u>				
MEDİAN	0	3		P < 0.009
ORTALAMA	2.00	5.63	t = 1.64	P > 0.05
S.D.	5.32	7.71		
<u>Baş ağrısı Süresi İndeksi (saat/hafta)</u>				
MEDİAN	3.8	8.3		P < 0.009
ORTALAMA	5.80	9.86	t = 1.86	P < 0.05
S.D.	5.59	7.33		
<u>Terapötik İlaç Kullanma Süresi (gün / devre)</u>				
ORTALAMA	5.84	6.84	t = 0.44	P > 0.05
S.D.	5.70	7.73		

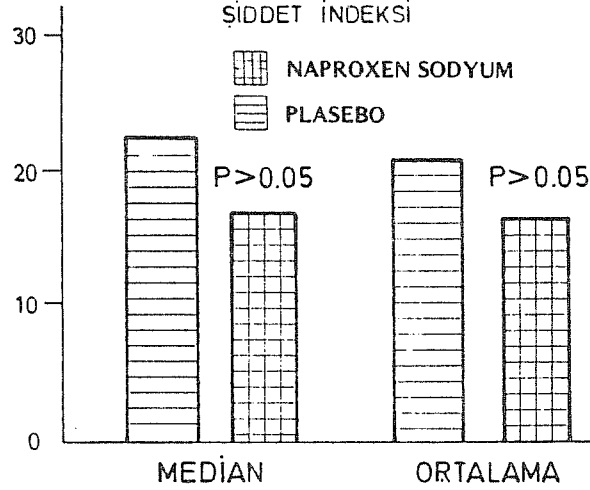
İstatistiksel analizde ortalamalar arası farkın önemliliği t testi ile, median değerler arası farkların önemliliği ise Moses testi ile araştırıldı.

gastrointestinal yakınmalar vardı.

Hastalarımızda iki ayrı devrede hesaplanan index değerleri gözden geçirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1) Şiddet indeksi: Naproxen sodyum devresinde plaseboya kıyasla

azalma göstermiştir. Ancak iki ayrı istatistiksel analizde p değerleri 0.05'den büyük bulunduğu için aradaki farkın önemli olduğunu söylemek mümkün değildir (Tablo I, Grafik 1).



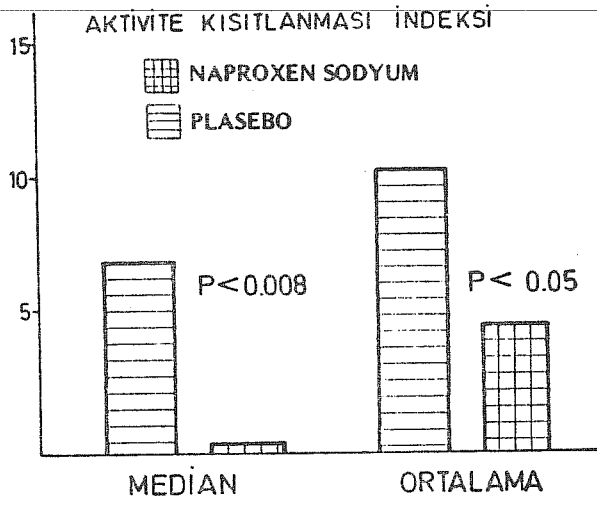
Grafik 1 : Hastalarımızda Naproksen sodyum ve plasebo devrelerinde şiddet indeksi değerleri.

2) Migren krizi sırasında günlük aktivite kısıtlanması Naproxen sodyum devresinde plasebo'ya kıyasla önemli azalma göstermiştir. Uygulanan iki ayrı istatistiksel analizde de fark önemli ve çok önemli olarak bulunmuştur (Tablo I, Grafik 2). Bu bulgu ilacın aktivite kısıtlaması açısından etkili olduğunu düşündürmektedir.

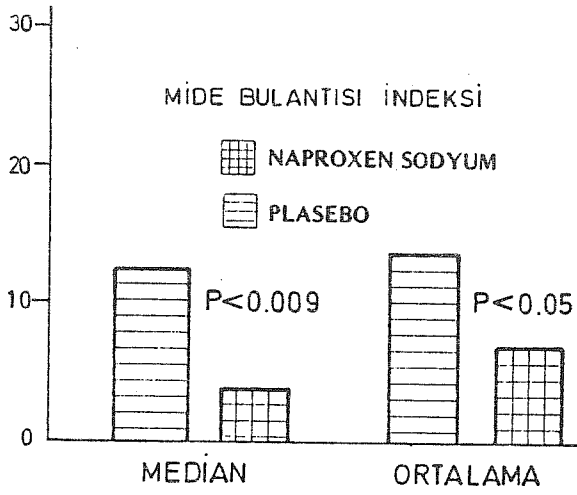
3) Mide bulantısı indeksinde ilaç devresinde plasebo devresine kıyasla önemli ve çok önemli azalma saptanmıştır (Tablo I, Grafik 3). Bu bulguya dayanarak ilacın bulantı üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

4) Kusma indeksi değerleri birbirleriyle kıyaslandığında yine Naproxen sodyum devresinde plaseboya kıyasla azalma saptanmıştır (Grafik 4). Ancak ortalamalar arası fark önemli olmadığı halde median değerler arasındaki fark oldukça önemli bulunmuştur (Tablo I). Biz, çift kör mukayeseli çalışmalarda nonparametrik istatistiksel yöntemlerin daha güvenilir olması nedeniyle aradaki farkın önemli olduğu sonucuna vardık.

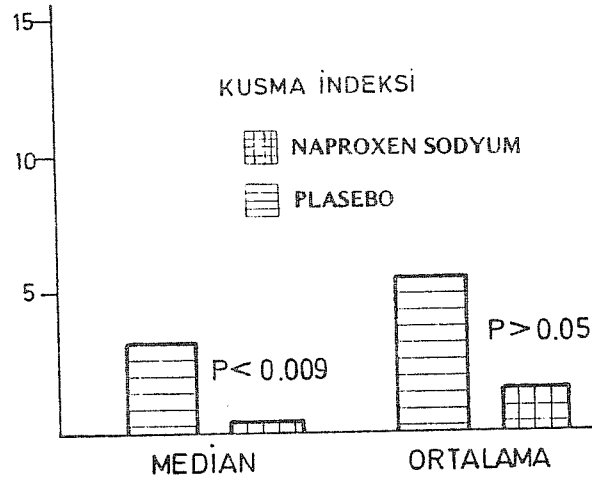
5) Baş ağrısı süresi (saat/hafta) iki ayrı devrede birbirleriyle mukayese edildiğinde aktif ilaç devresinde plaseboya kıyasla azalma gözlenmiştir. İki ayrı istatistiksel analizde de farklar önemli bulunmuştur (Tablo I, Grafik 5).



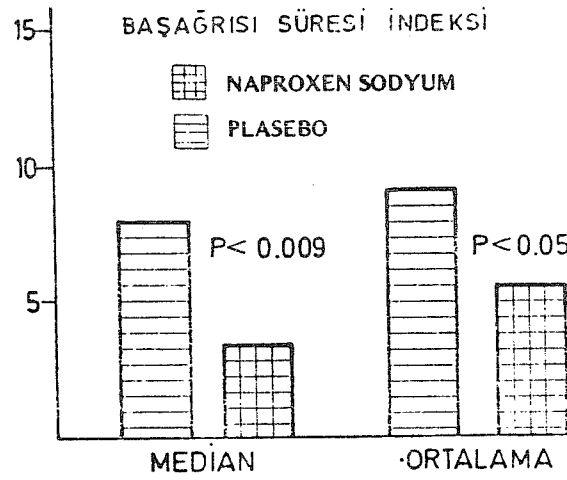
Grafik 2 : Hastalarımızda aktivite kısıtlanması indeksinde naproksen sodyum devresinde plasebo devresine kıyasla önemli azalma olduğu görülmektedir.



Grafik 3 : Mide bulantısı indeksinin ilaç ve plasebo devrelerinde karşılaştırılması

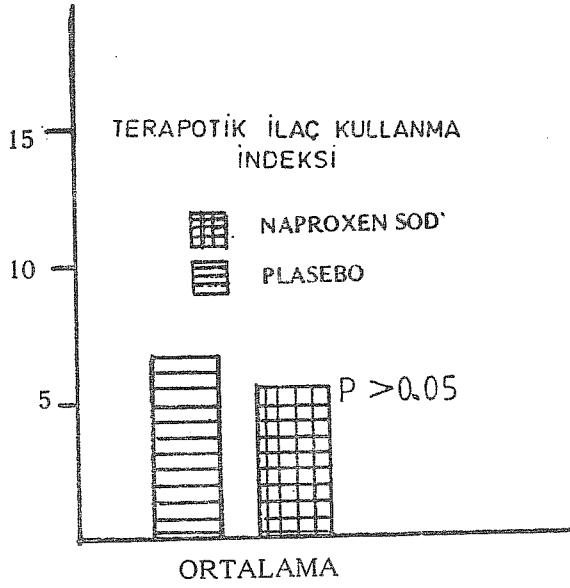


Grafik 4 : Kusma indeksi değerlerinin ilaç ve plasebo devrelerinde karşılaştırılması.



Grafik 5 : Başağrısı süresi (saat/hafta) ilaç devresinde plaseboya kıyasla önemli azalma göstermiştir.

6) Kriz nedeniyle ilaç kullanma süresi (gün/devre) aktif ilaç ve plasebo devrelerinde birbirleriyle kıyaslandığında aktif ilaç devresinde azalma gözlenmiştir. Ancak ortalamalar arasındaki fark önemli bulunmamıştır (Tablo I, Grafik 6).



Grafik 6 : Terapatik ilaç kullanma süresi (gün/devre) açısından ilaç ve plasebo devreleri arasında önemli fark saptanmamıştır.

Herbir devrenin sonunda yapılan genel değerlendirmede hastalara semptom hafifletme ile ilgili sorular sorulmuştur. Elde edilen yanıtların istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde :

1) Migren krizi süresi ile şiddetinde ilaç devresinde plasebo devresine kıyasla önemli azalmalar saptanmıştır (Tablo II, grafik 7).

2) Bulantı ve kusma gibi eşlik eden semptomlar ile günlük aktivite yönünden iki devre birbiriyle kıyaslandığında ilaç devresinde plasebo devresine kıyasla azalma olduğu halde bu azalma istatistiksel analizlerde önemli bulunmamıştır (Tablo II, Grafik 8). Fakat p değerleri 0.05 ile 0.10 arasındadır.

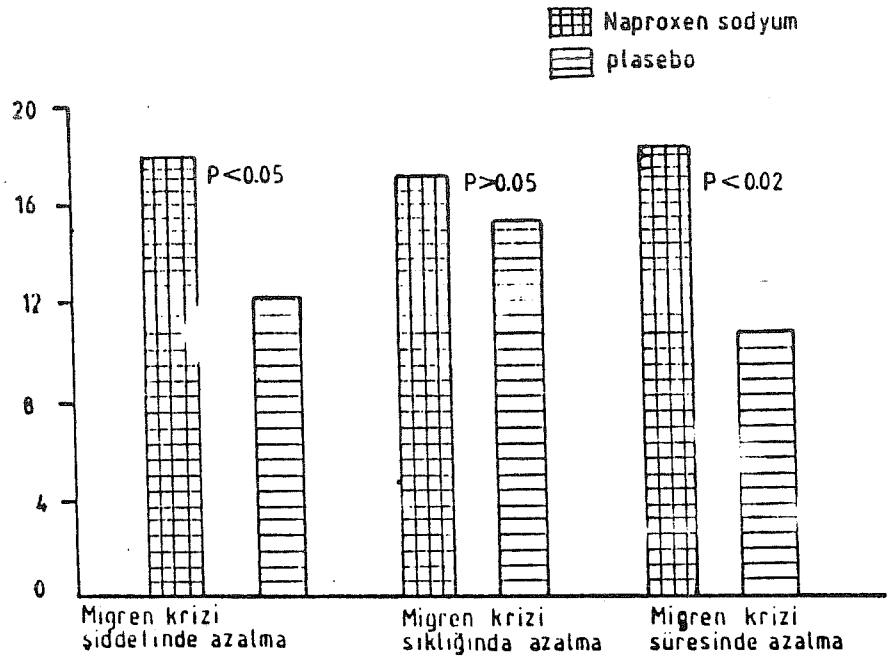
3) Kriz sırasında kullanılan ilaç dozu iki ayrı devrede birbirleriyle kıyaslandığında aktif ilaç devresinde plasebo devresine kıyasla istatistiksel yönden çok önemli azalma bulunmuştur (Tablo II).

Çalışma sonunda hastalara yakınmalarını gidermede hangi ilacın daha etkili olduğu sorulduğunda 14'ü (% 74) naproxen sodyumun, 5'i ise (% 26) plasebonun daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

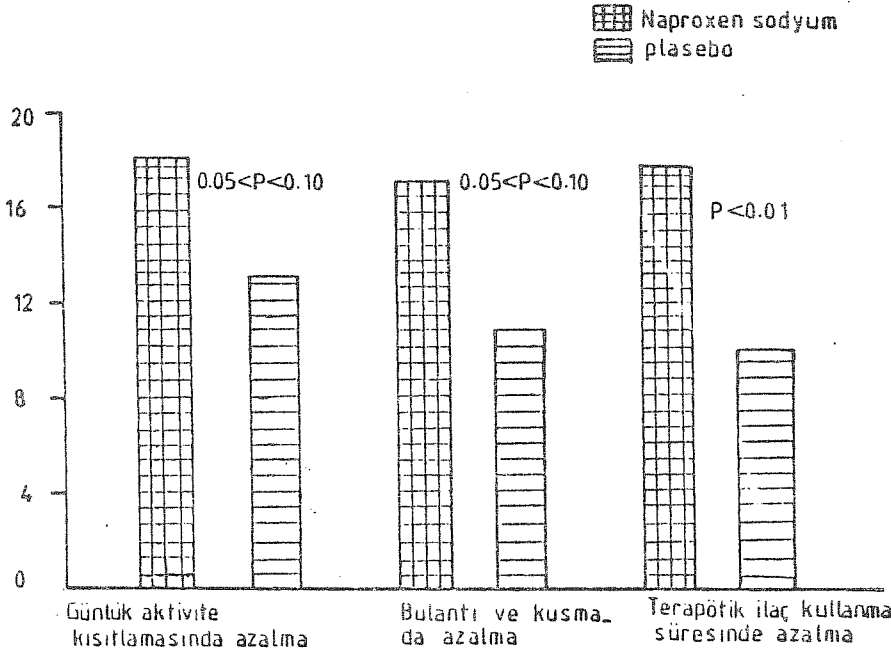
TABLO II. Genel Değerlendirmede Semptom Hafifletme Parametrelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları.

Migren Krizi Sıklığında Azalma	$p > 0.05$
Migren Krizi Şiddetinde Azalma	$p < 0.05$
Migren Krizi Süresinde Azalma	$p < 0.02$
Günlük Aktivite Kısıtlamasında Azalma	$0.05 < p < 0.10$
Bulantı ve Kusmada Azalma	$0.05 < p < 0.10$
Kriz Sırasında Kullanılan İlaç Dozunda Azalma	$p < 0.01$

İstatistiksel Analiz "Fisher's Exact Test" Kullanıldı.



Grafik I : İlaç ve Plasebo Devrelerinde Semptom Hafifletme Parametrelerinde Azalma.



Grafik 8 : İlaç ve Plasebo Devrelerinde Semptom Hafifletme Parametrelerinde Azalma.

TARTIŞMA

Son yıllarda migren tedavisinde kullanılmaya başlanan naproxen sodyum, propionik asit derivativesi olan naproxen'in sodyum tuzu olup non-steroid antiinflamatuar bir ilaçtır. Naproxen sodyum cyclooxygenase enzimini reversibl olarak bağlayarak arachidonik asitten prostoglandin sentezini inhibe eder⁴.

Hastalarımızın günlük kayıt formlarının incelenmesi ile iki ayrı devrede hesaplanan değerler gözden geçirildiğinde, bütün indeks değerlerinin aktif ilaç devresinde plasebo devresine kıyasla azalma gösterdiği görülmüştür. Ancak bu azalmalar iki indeks değerinde istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

- 1) Baş ağrısı şiddet indeksi,
- 2) Kriz tedavisi amacıyla tıropatik ilaç kullanma indeksi.

Devre sonunda yapılan genel değerlendirmede hastalar bu iki parametre açısından ilacın plasebodan daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonunda hastaların % 74'ü Naproxen sodyum'un

% 26'sı ile plasebo'nun daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Naproxen sodyum devresinde 2 hasta, plasebo devresinde ise 1 hasta bulantı ve epigastrik ağrıdan yakındılar. Ancak bu yakınmalar hafif olup tedaviyi kesmemizi gerektirecek şiddette değildi. Bunlara ilave olarak 2 hastamızda gastrointestinal yakınmalar şiddetli olduğu için naproxen sodyum kesildi ve bu hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

Kadın hastalarımızın çoğu naproxen sodyum devresinde menstruasyon dönemini daha rahat geçirdiklerini ve bu dönemde ortaya çıkan migren krizlerinde belirgin azalma olduğunu belirtmişlerdir. Sargent ve arkadaşlarının⁶ yaptığı çalışmada da naproxen sodyum'un menstruasyon dönemindeki migren krizlerinde etkili olduğu vurgulanmaktadır.

Hastalarımızın tümünde naproxen sodyum öncesi ve sonrasında yapılan biyokimyasal analizlerde ve tam kan sayımında değişiklik saptanmamıştır. Sargent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada naproxen sodyum devresinde plasebo devresine kıyasla ortalama hemoglobin seviyelerinde istatistiksel olarak düşme saptanmış, ancak bu düşüşlerin klinik yönden önemli olmadığı belirtilmiştir⁶.

Migren profilaksisinde sodyum naproxen'in önemini araştıran çok sayıda çalışma yoktur. Aynı doz kullanılarak (2 defa 550 mg) yapılan bir çalışmada naproxen sodyumun gerek baş ağrısının sıklık ve şiddetinde ve gerekse baş ağrılarına eşlik eden bulantı-kusma gibi semptomlarla kriz tedavisi için kullanılan ilaç dozunda azalma bulunmuştur⁷.

Bir başka çalışmada migren profilaksisinde uzun yıllardan beri kullanılan ve antiserotonin bir ilaç olan pizotifen ile naproxen sodyumun etkileri kıyaslanmıştır. Araştırmacılar gerek naproxen sodyum ve gerekse pizotifen alan hastalarda migren krizlerinin süre, sıklık ve şiddetinde ayrıca ihtiyaç duydukları analjezik ilaç dozu bakımından önemli fark olmadığını göstermişler ve naproxen sodyum'un pizotifen kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır⁸.

Sargent ve arkadaşları tarafından 129 migren hastasında propranolol ve naproxen sodyum'un profilaktik etkisi plasebo kontrollü çift kör yöntemle karşılaştırılmıştır. Her iki ilacın da plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Gerek gastrointestinal yan etkiler ve gerekse tolerans açısından hem araştırmacılar ve hem de hastalar propranolol'u tercih etmişlerdir. Naproxen sodyum'un baş ağrısının sıklığı, şiddeti ve baş ağrısına eşlik eden semptomlar üzerine propranolol kadar etkili olduğunu göstermişlerdir⁶.

Naproxen sodyum'un migren krizleri üzerine olan etkisi de araştırılmıştır. Bir çalışmada bu ilacın etkisi ergotamin tartrat ile kıyaslanmış ve gerek kriz süresi ve gerekse semptomların şiddetini azaltma açısından onun kadar etkili olduğu saptanmıştır⁹. Bir başka çalışmada ise naproxen sodyum'un plasebodan daha üstün olduğu gösterilmiştir¹⁰.

Sonuç olarak biz naproxen sodyum'un migren profilaksisinde kullanılabilir bir ilaç olduğu kanısına vardık. Ancak daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak başka çalışmalarla da ilacın profilaktik etkisinin araştırılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kalendovsky Z, Austin JH. Complicated migraine: Its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. *Headache* 15:18-35, 1975.
2. Deshmukh SV, Meyer JS. Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* 17:101-108, 1977.
3. Welch KMA, Spira PJ, Knowles L et al. Effects of prostaglandins on the internal and external carotid blood flow in the monkey. *Neurology* 24: 705-710, 1974.
4. Moyer S. Pharmacokinetics of naproxen sodium. *Cephalalgia* 6:77-80, 1986.
5. Ad Hoc Committee on Classification of headache. *Archives of Neurology* 6: 173-176, 1962.
6. Sargent J, Solbach P, Damasio H et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 25: 320-324, 1985.
7. Welch KMA, Ellis DJ, Keenan PA. Naproxen sodium in migraine prophylaxis. *Neurology* 35: 1304-1310, 1985.
8. Behan PO and Connelly K. Prophylaxis of migraine: a comparison between naproxen sodium and pizotifen. *Headache* 26: 237-239, 1986.
9. Sargent JD, Baumel B, Peters K et al. Aborting a migraine attack: Naproxen sodium vergotamine plus caffeine. *Headache* 28: 263-266, 1988.
10. Nestvold K. Naproxen and naproxen sodium in acute migraine attacks. *Cephalalgia* 6 (4): 81-84, 1986.

