

Koruyucu Tedavi Olarak Flunarizin veya Propranolol Kullanan Migrenli Hastalarda Major Depresif Bozukluk Sıklığı ve Yaşam Kalitesi

Rate of Major Depressive Disorder and Life Quality of Migrainous Patients Treated with Propranolol or Flunarizine

Tuğba Eyigürbüz, Semra Bilge, Serdar Aykac, Arif Çelebi, Saffet Meral Çınar

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) Baş Ağrıları Sınıflama Komitesi'nin son baş ağrısı sınıflamasına göre migren tanısı almış ve hali hazırda önleme tedavisi olarak propranolol veya flunarizin kullanan hastalarda sosyodemografik özelliklerin, majör depresif bozukluk görülme düzeylerinin, yaşam kalitelerinin ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerine uygun ve yaşları 19-48 yaş arasında olan 45 aurasız migrenli hasta dahil edilmiştir. Çalışma kesitsel gözlemsel olarak gerçekleştirilmiş olup hali hazırda profeksi tedavisi için 10 mg flunarizin kullanan 23 hasta ile 80 mg propranolol kullanan 22 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalarla psikiyatrik görüşme yapılmış ve hastalar DSM-IV-TR tanı kriterleri esas alınarak majör depresif bozukluk açısından değerlendirilmiştir. Hayat kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (SF-36) kullanılmıştır. Ayrıca, migren hasta formu ile hastaların sosyodemografik bilgileri ve tıbbi hastalığıyla ilgili bilgileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, eğitim ve medeni durum açısından olgular arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastalarımızın %13.3'ünde DSM-IV TR majör depresif bozukluk tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluk saptanmıştır. Profilaktik tedaviye göre depresyon oranları ve SF-36 Yaşam kalitesi ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Migren profilaksisinde etkinliği kanıtlanmış bir beta-bir seçici beta-bloker ilaç olan 10 mg propranolol ve 80 mg flunarizinin migrende atak sıklığı, VAS değerleri, majör depresif bozukluk sıklığı ve hayat kalitesine etkileri açısından benzer olduklarını vurgulamak istedik. (*JAREM 2011; 1: 33-7*)

Anahtar Sözcükler: Migren, propranolol, flunarizin, depresyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this prospective cross sectional observational clinical trial is to determine the sociodemographic properties, rate of major depressive disorder and quality of life and relationships of migrainous patients who were treated with propranolol (beta blocker) or flunarizine (calcium canal blocker) therapy as a prophylactic therapy for migraine. We compared the propranolol versus flunarizine prophylaxis efficacy in migraine on sociodemographic properties, rate of major depressive disorder and quality of life. The different number of headache were determined by international headache society (IHS). All patients were grouped using the latest classification scale of the International Classification of Headache Disorders.

Methods: Forty five migraine sufferers with or without aura were included in this clinical trial using this study's inclusion and exclusion criterias. Their ages were between nineteen and forty-eight. Twenty-three migraine sufferers treated with 10 mg per day flunarizine treatment and twenty two migraine sufferers treated with 80 mg per day propranolol treatment were included in this cross-sectional observational study. All of the patient details were assessed for the availability criteria of this study. All had undergone psychiatric investigation and classified using the DSM-IV TR for major depressive disorder criteria. Short form-36 (Quality of Life Questionnaire scores) were used to determine their quality of life. Each patient was evaluated using the migrainous patient questionnaire form. Their sociodemographic details and medical disorder knowledge were determined. The major clinical parameters evaluated were the frequency of headache attacks, the frequency of use of drugs for the acute management of migraine, the patients' opinion of treatment and the Hamilton anxiety and depression rating scales.

Results: There was no statistical differencies between the two groups in terms of age, gender, education and marital status ($p>0.05$). We established that major depressive disorder in 13.3% of the patient using the DSM IV diagnostic criteria for assesment of depression. There was no statistical differencies between the two groups in terms of rate of depression and SF-36 quality of life scale assesment ($p>0.05$).

Conclusion: We aimed to emphasis that the efficiency of 10 mg per day flunarizine and 80 mg per day propranolol as preventative therapy in migraine sufferers showed no differencies. Flunarizine and propranolol's beneficial effects on migrainous headache had been shown. These results suggest that both drugs are effective and safe in migraine prophylaxis. They have similar effects on attack frequency, VAS level, major depressive disorder frequency and quality of life. (*JAREM 2011; 1: 33-7*)

Key Words: Migraine, propranolol, flunarizine, depression

GİRİŞ

Migren, orta ya da şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, pulsatil baş ağrısı atakları ile gelen fizik aktiviteyle artan, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi vejetatif semptomların eşlik ettiği idiyo-

patik bir baş ağrısı hastalığıdır (1). Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Migren ağrısını ve aura gibi eşlik eden belirtileri açıklayabilecek pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Son yıllarda norovasküler ağrı sendromu olarak değerlendirilmeye başlanan

migrenin patofizyolojisinden serebral korteksteki anormal noronal eksitabilite, kortikal yayılıcı depresyon (KYD) ve trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu sorumlu tutulmaktadır (2, 3). Migrenin profilaktik tedavisinde beta-blokerlerin etkin oldukları bilinmektedir ve bu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (4, 5). Yapılan klinik çalışmalar ve meta-analizler propranololün migrenin profilaktik tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir (6, 7). Kalsiyum kanal blokerleri içinde, birçok çalışmada tutarlı olarak etkinliği gösterilen ilaç flunarizin olup, grup içinde migren koruyucu tedavisinde önerilecek tek ilaç olarak kalmıştır (8). Migren, dünyada en sık disabiliteye neden olan hastalıklar arasındadır (9-11).

Migrenli hastalarda genel topluma oranla zihinsel, fiziksel ve sosyal iyilik durumu migreni olmayanlara oranla daha düşüktür ve daha yüksek oranlarda depresif semptomlar sergilerler (12).

Bu çalışmamızda polikliniğimize baş ağrısı yakınması ile başvuran ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) Baş Ağrıları Sınıflama Komitesi'nin son baş ağrısı sınıflamasına göre migren tanısı almış ve hali hazırda önleme tedavisi olarak propranolol veya flunarizin kullanan hastalarda sosyodemografik özelliklerin, majör depresif bozukluk görülme düzeylerinin, yaşam kalitelerinin ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından, International Headache Society (IHS) tanı kriterleri kullanılarak migren tanısı alan, çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerine uygun ve yaşları 19-48 yaş arasında olan 45 aurasız migrenli hasta çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Çalışma kesitsel gözlemsel olarak gerçekleştirilmiş olup hali hazırda proflaksi tedavisi için 10 mg flunarizin kullanan 23 hasta ile 80 mg propranolol kullanan 22 hasta çalışmaya alınmıştır.

Öncelikle migren hasta formu ile hastaların sosyodemografik ve tıbbi hastalığı ile ilgili bilgileri kaydedilmiştir.

Tüm hastalarla psikiyatrik görüşme yapılmış ve hastalar DSM-IV-TR tanı kriterleri esas alınarak majör depresif bozukluk açısından değerlendirilmiştir. Hayat kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (SF-36) kullanılmıştır. Kişinin kendi kendisini değerlendirdiği bir ölçek olan SF-36 hastalar tarafından işaretlenmiş, gerektiğinde soruların daha iyi anlaşılması için ölçeğin kullanmasında hastaya yardımcı olunmuştur.

1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastanın;

1. Bir yıldan uzun süredir auralı/aurasız migren tanısı alanlar,
2. Atak tedavisinde NSAİİ, Triptan, Metoklopropamid dışında ilaç almayanlar,
3. En az iki aydır Propranolol 80 mg veya 10 mg flunarizin tedavisi alıyor olanlar,
4. Halen psikiyatrik bir hastalık nedeniyle tedavi görmeyenler,
5. Önceden bilinen mental retardasyon, organik beyin sendromu/delirium, demansiyel sendromlar, psikoz ve görüşme sırasında alkol ya da kötüye kullanılan bir maddenin etkisi altında olmak gibi hastanın kooperasyonunu, gerçeği değerlendirme yetisini ve bilişsel fonksiyonlarını bozarak görüşme yapmayı ya da ölçükleri doldurmayı engelleyen durumları bulunmayanlar.

1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Ayda 15 günden fazla ağırlı dönemi olanlar
2. İlaç aşırı kullanım öyküsü olanlar
3. Migren proflaksi tedavisinde kullanılabilecek ilaçları diğer endikasyonları için kullananlar (epilepsi için valproik asit kullanmak gibi)
4. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, hipertiroidi, koroner arter hastalığı, epilepsi gibi sekonder baş ağrısına ve hayat kalitesinde düşmeye neden olabilecek hastalıklara sahip olanlar
5. Kafa travması öyküsü olanlar
6. Başka nörolojik hastalıklara sahip olanlar

1.3 Veri Toplama Araçları

1.3.1 Migren hasta formu

1.3.2 DSM-IV-TR Major depresif bozukluk için tanı ölçütleri

1.3.3 Kısa Form-36

1.4 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada hali hazırda migren proflaksi tedavisi olarak Flunarizin kullanan 23 hasta ve propranolol kullanan 22 migren tipi baş ağrılı toplam 45 olgu, çalışma grubunu oluşturmaktadır. Migren hastalarının hepsini aurasız migren olguları oluşturmaktaydı.

Olguların yaşları 19 ile 48 arasında değişmekte olup, ortalaması 34.60 ± 7.93 'tür. Hastaların tanımlayıcı özellikleri olan yaş, cinsiyet, eğitim, sigara, çalışma ve medeni durumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Profilaktik tedaviye göre flunarizin kullanan grup ile propranolol kullanan hasta grubu arasında tanımlayıcı özellikler Tablo 2'de verilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Profilaktik tedaviye göre depresyon oranları Tablo 3'de verilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Olguların profilaktik tedaviye göre atak sırasındaki ağrı şiddetini gösteren VAS skorları ve bir ay içindeki atak sıklıkları Tablo 4'de verilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Profilaktik tedaviye göre SF-36 Yaşam kalitesi ölçeği puanları Tablo 5'de gösterilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kadın	41	91.1
	Erkek	4	8.9
Eğitim	İlkokul	13	28.9
	Ortaokul	7	15.6
	Lise	14	31.1
	Üniversite ve üstü	11	24.4
Sigara	Yok	26	57.8
	Var	19	42.2
Çalışma durumu	Öğrenci	8	17.8
	Ev hanımı	18	40.0
	Çalışan	19	42.2
Medeni Durumu	Bekâr	13	28.9
	Evli	29	64.4
	Dul	3	6.7

Tablo 2. Profilaktik tedaviye göre depresyon değerlendirilmesi

		Profilaktik Tedavi		p
		Flunarizin	Propranolol	
		Ort±SD	Ort±SD	
^a Yaş		35.13±8.93	34.04±6.91	0.650
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	21 (%91.3)	20 (%90.9)	0.963
	Erkek	2 (%8.7)	2 (%9.1)	
Eğitim	İlkokul	6 (%26.1)	7 (%31.8)	0.962
	Ortaokul	4 (%17.4)	3 (%13.6)	
	Lise	7 (%30.4)	7 (%31.8)	
	Üniversite ve üstü	6 (%26.1)	5 (%22.7)	
Sigara	Yok	13 (%56.5)	13 (59.1)	0.862
	Var	10 (%43.5)	9 (%40.9)	
Medeni Durum	Bekâr	7 (%30.4)	6 (%27.3)	0.809
	Evli	14 (%60.9)	15 (%68.2)	
	Dur	2 (%8.7)	1 (%4.5)	
Çalışma Durumu	Öğrenci	5 (%21.7)	3 (%13.6)	0.767

Ki-Kare test kullanıldı, ^aStudent t test

TARTIŞMA

Migrenli hastalarda genel topluma oranla zihinsel, fiziksel ve sosyal iyilik durumu migreni olmayanlara oranla daha düşüktür ve daha yüksek oranlarda depresif semptomlar sergilerler (12). Migren ve depresyon sağlıklı ilgili yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır. Bununla birlikte ikisi arasındaki ilişki karmaşıktır ve çok iyi anlaşılmalıdır (13).

Tablo 3. Profilaktik tedaviye göre depresyon değerlendirilmesi

		Profilaktik Tedavi		p
		Flunarizin	Propranolol	
		n (%)	n (%)	
Depresyon Varlığı	Yok	20 (%87.0)	19 (%86.4)	0.953
	Var	3 (%13.0)	3 (%13.6)	

Ki-Kare test kullanıldı

Tablo 4. Profilaktik tedaviye göre VAS skorları ve atak sıklığı değerlendirilmesi

		Profilaktik Tedavi		p
		Flunarizin	Propranolol	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
^b VAS skoru		4.30±2.72 (5.00)	2.90±3.16 (2.00)	0.168
		n (%)	n (%)	
Atak Sıklığı (kez/ay)	Yok	5 (%21.7)	11 (%50.0)	0.124
	1 Kez	8 (%34.8)	6 (%27.3)	
	2 Kez	10 (%43.5)	5 (%22.7)	

Ki-Kare test kullanıldı, ^bMann-Whitney U test**Tablo 5. Profilaktik tedaviye göre SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği değerlendirilmesi**

		Profilaktik Tedavip		p
		Flunarizin	Propranolol	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Fiziksel Fonksiyon		81.52±15.98	87.5±8.12	0.124
^b Fiziksel Rol Güçlüğü		54.34±43.07 (75)	71.59±38.80 (100)	0.131
Ağrı		62.82±27.40	75.50±29.08	0.140
Genel Sağlık		39.65±17.74	44.63±11.89	0.277
Vitalite		52.61±14.99	54.77±15.39	0.635
Sosyal Fonksiyon		67.08±26.23	77.45±23.57	0.171
^b Emosyonel Rol Güçlüğü		40.52±38.92 (33)	60.59±42.01 (67)	0.111
Mental Sağlık		60.17±14.94	63.09±14.81	0.514

Student t test kullanıldı, ^bMann-Whitney U test

EFNS 2009 kılavuzlarına göre migren profilaksisinde 40-240 mg propranolol ve 5-10 mg flunarizin birincil tercih edilmesi gereken A seviye ilaçlar olduğu belirtilmektedir (14).

2004 yılında McWilliams ve Patel'in (15, 16) yaptığı iki ayrı çalışmada migrenli hastalarda depresyon görülme oranı %28 bulunmuştur.

Torelli'nin 2004'te yaptığı çalışmada ise migrenli hastalarda %30 oranında majör depresif bozukluk saptanmıştır (17).

2000 yılında Lipton ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmada ise migrenlilerin %47'sinde depresyona rastlanırken, bu oran migreni bulunmayanlarda %17'dir ve hem migren hem de depresyon hayat kalitesini ciddi derecede düşüren hastalıklardır.

Bizim araştırmamızda ise hastalarımızın %13.3'ünde DSM-IV TR major depresif bozukluk tanı kriterlerine göre major depresif bozukluk saptanmıştır. Bu oran literatür göz önüne alındığında migrenli popülasyonda rastlanan depresyon oranından düşüktür. Bu durum, hastalarımızın en az 2 aydır proflaksi tedavisi görüyor olması ve profilaksi tedavisinin migren atak sıklığı, şiddeti ve süresini azaltmasına bağlı olarak migrenle birlikte görülen depresif bulguların da azalması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamıza katılan hastaların hepsi aurasız migrenli hastalar idi.

Sonrasında Martí-Massó ve Chouza da (19-25) diğer pekçoğu gibi flunarizinin indüklediği depresyondan bahsetmişlerdir ki flunarizin gibi kalsiyum antagonistlerinin depresyon yan etkisi oldukça yaygındır.

Araştırmamızda ise flunarizin kullanan hastalardaki depresyon oranı %13.0 olarak bulunmuştur.

Avorn, Thiessen ve Pattern'in (26-28) yaptıkları üç ayrı çalışmada Beta blokerlerin özellikle de propranololün depresyon insidansını artırdığı görülmüştür.

Öte yandan 10662 hastanın katıldığı yedi ayrı çalışmanın ele alındığı bir çalışmada beta bloker (%20.1) kullanan grup ile plasebo (%20.5) grubu arasında depresif bulguların sıklığı açısından istatistiksel bir anlam bulunmamıştır (29).

Biz çalışmamızda propranolol kullanan grupta major depresif bozukluk oranını %13.6 olarak bulduk. Hastalarımızı öncesinde depresyon öyküsü olmadığını düşündüğümüz kişilerden seçmiş olmamız propranolol kullanımı ile depresif semptomların arasında korelasyon olabileceğini düşünmemize yol açabilir ancak hastalarımız öncesinde yaşadıkları depresif belirtileri farklı değerlendirip hiç depresyon yaşamadıklarını ifade etmiş olabilirler. Aynı zamanda bu durum, bizim herhangi bir ilaç kullanmayan kontrol grubuna sahip olmamızdan da kaynaklanıyor olabilir.

Lanteri-Minet ve arkadaşlarının (30) yaptıkları çalışmada ise migren hastalarındaki disabilite ve yaşam kalitesinin azalması migrenin anksiyete veya depresyonla birlikte ortaya çıkması durumunda daha da arttığını göstermişlerdir. Ayrıca, Hung ve arkadaşlarının (31) 2006'da yaptığı bir çalışmada migren komorbiditesinin yaşam kalitesinin (SF-36) fiziksel alt ölçeklerine negatif etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

D'Amico ve arkadaşlarının (32) çalışmasında SF-36 ile araştırılan sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin üç aylık bir dönemde halihazırda kullanılmakta olan önleyici ilaçlarla tedavi gören migren hastalarında anlamlı şekilde iyileşebildiğini göstermiştir.

D'Amico ve arkadaşları (33) 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise migren önleyici tedavinin tüm SF-36 alanlarında pozitif bir etkiye sahip olduğunu ortaya çıkartmışlardır.

Bizim çalışmamızda flunarizin kullanan hastalar ile propranolol kullanan hastalar arasında SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık alt boyutların-

dan hiç birinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu da bu iki ilacın hastaların yaşam kalitesi üzerine yaptıkları etki açısından benzer etkiye sahip olduklarını işaret edebilir. Fakat çalışmanın kesitsel gözlemsel bir çalışma olması ve hastaların önleme tedavisi öncesi yaşam kalitesi boyutları değerlendirilememesi elde edilen bulguların güvenilirliğine nispeten gölge düşürmektedir.

SONUÇ

Migrendeki komorbidite yaşam kalitesinde kötüleşmeye sebep olduğundan dikkatle ele alınmalıdır. Depresyonun aynı zamanda migren ile komorbid olması ve ayrıca migrenin ilerlemesinde risk faktörü olması sebebiyle migrene eğilimi olanların aktif olarak depresyon açısından taranmaları gerekmektedir. Psikiyatrik komorbiditeler tanıyı zorlaştırabilir, yaşam kalitesine tesir edebilir, tedaviye katılımı etkileyebilir ve migrenin seyrini değiştirebilir. Komorbid psikiyatrik rahatsızlığı olan migren hastalarının tedavisinde çeşitli opsiyonlar vardır, fakat bu hastaların yönetimi için güncel bir ampirik (deneysel) kılavuz bulunmamaktadır. Komorbid psikiyatrik rahatsızlıklar aynı zamanda tıbbi masrafları artırır, tedaviden duyulan tatmin ve memnuniyet ile prognozu azaltır ve disabiliteyi artırır.

Biz çalışma sonuçlarımız ile migren proflaksisinde etkinliği kanıtlanmış bir beta-1 seçici beta-blokelaç olan 10 mg propranolol ve 80 mg flunarizinin migrende atak sıklığı VAS değerleri major depresif bozukluk sıklığı ve hayat kalitesine etkileri açısından benzer olduklarını vurgulamak istedik.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Philips P. Migraine As A Woman's Issue-Will Research and New Treatments Help? JAMA 1998; 280: 1975-6. [CrossRef]
2. Kaube H, Keay KA, Hoskin KL. Expression of c-fos like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. Brain Res 1993; 629: 95-102. [CrossRef]
3. Goadsby PJ, Hoskin KL, Knight YE. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. Pain 1997; 73: 23-8. [CrossRef]
4. Andersson KE, Vinge E. Adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. Drugs 1990; 39: 355-73. [CrossRef]
5. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migren: Tanı ve Tedavi, Bölüm 6. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. (Martin Dunitz Ltd. Londra 2002) Türkçe Ed.: Ertaş M, Akman Demir G. Yelkovan Yay. 2004; 69-112.
6. Diamond S, Medina JL. Double Blind Study of Propranolol for Migraine Prophylaxis. Headache 1976; 16: 24-7. [CrossRef]
7. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache 1991; 31: 333-40. [CrossRef]
8. Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 2565-73. [CrossRef]
9. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders, Elsevier Inc. 4th Edition 2004; Volume II, 2055-105.
10. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Dalessio Donald J, in Wolff's Headache and Other Head Pain. 7th Edition 2001, Oxford University Press.
11. Silberstein SD. Migraine. The Lancet 2004; 363: 381-92. [CrossRef]
12. Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. Neurology 2000; 55: 624-9.
13. Frediani F, Villani V. Migraine and depression. Neurol Sci 2007; 28: 161-5. [CrossRef]

14. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. European EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-81. [\[CrossRef\]](#)
15. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111: 77-83. [\[CrossRef\]](#)
16. Patel NV, Bigal ME, Kolodner KB, Leotta C, Lafata JE, Lipton RB. Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology* 2004; 63: 1432-8.
17. Torelli P, D'Amico D. An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders. *Neurol Sci* 2004; 25: 234-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55: 629-35.
19. Martí-Massó JF, Carrera N, De La Puente E. Parkinsonism possibly caused by cinnarizine. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 614-6.
20. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986; 1: 1303-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Giménez-Roldán S, Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonism: susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 156-64. [\[CrossRef\]](#)
22. Marsden CD, Jenner P. The pathophysiology of extra pyramidal side effects of neuroleptic drugs. *Phycol Med* 1980; 10: 55-72.
23. Fontanari JL. A side effect of flunarizine: severe parkinsonism. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 352-4.
24. de Sá PN, Heinisch LM. Parkinson disease induced by flunarizine. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 471-3.
25. Galhardo I, Coutinho MO, De Albuquerque ES, Medeiros Lde O. Parkinson disease induced by flunarizine: report of a case. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 546-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Avorn J, Everitt D, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta blockers. *JAMA* 1986; 255: 357-60. [\[CrossRef\]](#)
27. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, Wilson TW, Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2286-90. [\[CrossRef\]](#)
28. Patten SB. Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 257-9.
29. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7. [\[CrossRef\]](#)
30. Lanteri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain* 2005; 118: 319-26. [\[CrossRef\]](#)
31. Hung CI, Liu CY, Fuh JL, Juang YY, Wang SJ. Comorbid migraine is associated with a negative impact on quality of life in patients with major depression. *Cephalalgia* 2006; 26: 26-32. [\[CrossRef\]](#)
32. D'Amico D, Lanteri-Minet M. Migraine preventive therapy: selection of appropriate patients and general principles of management. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1147-57. [\[CrossRef\]](#)
33. D'Amico D, Solari A, Usai S, Santoro P, Bernardoni P, Frediani F, et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalalgia* 2006; 26: 691-6. [\[CrossRef\]](#)