

Migren Atağında Ergotamin Tartarat Kullanımı ve Tolerans Gelişimi / *Ergotamine Tartrate in Migraine Attack and Tolerance Development*

Hulusi Keçeci, Yıldız Değirmenci

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DÜZCE

ABSTRACT

Use of Ergotamine Tartrate in Migraine Attack and Tolerance Development

Background: Migraine is a primary headache disorder with accompanying combinations of neurological, autonomic and gastrointestinal manifestations. Migraine specific agents such as triptans, dihydroergotamine and ergotamine are recommended in the acute treatment of severe migraine attacks that cause a decline in individual's quality of life and socioeconomic level, in which nonsteroid antiinflammatory drugs, simple or combination analgesics are insufficient.

Objective: The aim of this study is to evaluate the patients with the diagnosis of migraine that used ergotamine tartrate retrospectively, and to investigate the possible side-effects, tolerance development due to ergotamine tartrate.

Material and Methods: Two hundred and five patients who attended to the headache polyclinic of our faculty with the diagnosis of migraine due to IHS (International Headache Society) criteria who used ergotamine tartrate once in their lifetimes were evaluated retrospectively. Tolerance development, overuse and side-effects were investigated in these patients.

Results: Mean illness duration of the patients was 10.83 ± 5.02 years (3-30 years) and the mean duration of ergotamine tartrate usage was 2.46 ± 1.29 years (1-10 years). Ergotamine tartrate tolerance was

determined in the 118 (57.5%) of the patients at the mean duration of 1.96 ± 1.04 years (1-7 years). Seventy six (64.4%) of these patients increased the ergotamine tartrate dosage, while the remaining 42 (35.6%) did not increased the dosage despite its necessity. The mean initial ergotamine tartrate dosage of the patients who increased the dosage was found to be 5.92 ± 2.12 (1-10) tablets, while the mean dosage was found to be 20.63 ± 8.21 (8-30) tablets after tolerance development. Eighty seven (42.5%) of the patients withdrew ergotamine tartrate without dose increase due to its side-effects, on an average of 1.96 ± 1.10 years (1-5 years). It is possible to summarize the side-effects as nausea-vomiting (14.6%), sedation (10.2%), hypertension (6.3%), myalgia (4.8%), myocardial infarction (2.9%), diarrhea (2.4%) and bradycardia (1.3%).

Conclusions: Migraine is a chronic disease coursing with recurrent headache attacks. Resistance to treatment, recurrent headaches and transformation to chronic daily headache is more frequent at the patients in need of attack treatment and unresponsive to simple analgesics. While planning the attack treatment of the patients under such potential risk, tolerance development and the increased risk of side-effects due to drug abuse has to be considered. It is important to consider that ergotamines which were a good choice in the times prior to the usage of triptans, may lead to complex, irreversible situations, particularly in the patients without frequent doctor control.

Keywords: migraine, ergotamine tartrate, tolerance, side-effects.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Hulusi Keçeci, Yıldız Değirmenci
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, DÜZCE
Tel: 0380 541 41 07 Faks: 0380 541 41 05
hulusikececi@ttnet.net.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 12.06.2006

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 12.06.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 19.06.2006

Anahtar kelimeler: migren, ergotamin tartarat, tolerans, yan etkiler

ÖZET

Bilimsel zemin: Migren, nörolojik, otonomik ve gastrointestinal değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarının eşlik ettiği primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Bireyin yaşam kalitesinde ve sosyoekonomik düzeyinde düşüşe yol açan ciddi migren ataklarının akut tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, basit veya kombinasyon analjeziklerinin yetersiz kalması nedeniyle triptan, dihidroergotamin ve ergotamin gibi migren spesifik ajanlar önerilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı migren tanısı almış ve ergotamin tartarat kullanmış hastaların retrospektif olarak değerlendirilerek, ergotamin kullanımına bağlı görülebilecek olası yan etkilerin ve tolerans gelişiminin incelenmesidir.

Gereç ve yöntemler: Fakültemiz baş ağrısı polikliniğinde IHS kriterlerine göre migren tanısı almış ve hayatlarının bir döneminde ergotamin tartarat kullanmış olan 205 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda ergotamin tartarat kullanımına bağlı tolerans gelişimi, aşırı kullanım ve yan etkiler incelenmiştir.

Sonuçlar: Hastaların ortalama hastalık süreleri 10.83 ± 5.02 yıl (3-30 yıl), ortalama ergotamin tartarat kullanım süreleri 2.46 ± 1.29 yıldır (1-10 yıl). Hastaların 118'inde (%57.5) ortalama 1.96 ± 1.04 (1-7) yılda tolerans geliştiği saptanmıştır. Bu hastaların 76'sının (%64.4) kullandıkları dozu artırırken, geri kalan 42'sinin (%35.6) ise ihtiyaç duymalarına rağmen kullandıkları dozu artırmadıkları görülmüştür. Doz artışına giden hastaların başlangıçta kullandıkları ortalama doz 5.92 ± 2.12 (1-10) tablet iken, tolerans gelişimi sonrası kullandıkları ortalama doz 20.63 ± 8.21 (8-30) tablet olarak bulunmuştur. Hastaların 87'si (%42.5), ortalama 1.96 ± 1.10 yılda (1-5 yıl) yan etkiler nedeniyle, doz artışı yapmaksızın ergotamin tartarat kullanımını bırakmışlardır. Saptanan yan etkileri bulantı-kusma (%14.6), sedasyon (%10.2), hipertansiyon (%6.3), miyalji (%4.8), miyokard infarktüsü (%2.9), diyare (%2.4) ve bradikardi (%1.3) olarak özetlemek mümkündür.

İzlenimler: Migren tekrarlayan baş ağrısı atakları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Atak tedavisi gereksinimi olan ve basit analjeziklere yanıt vermeyen hastalarda tedaviye direnç, rekürren baş ağrıları ve kronik günlük baş ağrısına dönüşüm daha siktir. Bu tür potansiyel risk altında olan hastalarda atak tedavisi planlarken, sık kullanıma bağlı olarak tolerans gelişimi ve yan etki riskinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Triptanların kullanımından önceki dönemlerde iyi bir tercih olan ergotaminlerin, özellikle sık hekim kontrolü olmayan hastalarda geri dönüşü zor karmaşık tablolara neden olabileceğini göz önünde bulundurmaya önemlidir.

GİRİŞ

Toplumda sık karşılaşılan baş ağrısı tiplerinden olan migren, nörolojik, otonomik ve gastrointestinal değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarının eşlik ettiği primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur.¹ Kadınların en az %18'si, erkeklerin %6'sı, çocukların %4'ünün geçen bir yıl içinde en az bir migren atağı geçirdiği bildirilmiştir.^{2,3} Baş ağrısı polikliniğinde yapılan bir prevalans çalışmasında, migren baş ağrısının %42 oranında görüldüğü bildirilmiştir.⁴

Yaşam kalitesini ciddi bir biçimde etkileyen migren

baş ağrısı atakları, aynı zamanda belirgin bir biçimde iş gücü kaybına ve ekonomik zorluğa yol açması nedeniyle toplumsal açıdan önem taşımaktadır.⁵ Migrene bağlı doğrudan ekonomik zorluklar tedavi amaçlı harcamaları içerirken, dolaylı ekonomik sıkıntılar ise ataklara bağlı iş performansı ve kalitesinin azalması ve komorbid klinik tablolara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^{6,7,8}

Bireyin yaşam kalitesinde ve sosyoekonomik düzeyinde düşüşe yol açan ciddi migren ataklarının akut tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, basit veya kombinasyon analjeziklerinin yetersiz kalması nedeniyle triptan, dihidroergotamin ve ergotamin gibi migren spesifik ajanlar önerilmektedir.⁵

Bilinen ilk spesifik antimigren ajanlar ergot alkaloidleridir.⁹ Triptanların bulunuşundan önce, yaklaşık yarım asırlık bir dönem boyunca ergotamin migren ataklarının tedavisinde kullanılan tek spesifik ilaç olarak bildirilmiştir. Ergotamin, ilk kez 1918 yılında Stoll tarafından *Claviceps purpurea* mantarı üzerindeki çeşitli alkaloidlerden izole edilmiştir.¹⁰ Obstetride sık kullanılan ajanlar olan ergot alkaloidlerinin migren ataklarının tedavisinde kullanımları ilk kez 19. yüzyılda başlamıştır. Bu dönemde İngiliz cerrah Edward Woakes'ın (1837-1912), ergotaminin migrende kullanılabilecek vazokonstriktör bir ajan olduğunu öne sürmüştür.¹⁰ Tarihte ergotaminin baş ağrısında kullanımına ait çeşitli çalışmalar^{11,12,13} mevcut olmakla birlikte, 1925 yılından itibaren spesifik olarak migren ataklarının tedavisinde kullanılmaya başladığı bildirilmektedir.^{10,11}

Triptanların kullanıma girmesine ek olarak, ergot alkaloidlerinin geniş yan etki spektrumları ve tolerans gelişimi, kullanımlarını sınırlayan başlıca faktörlerdir. Günümüze dek yapılan çeşitli çalışmalarda ergotaminin sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, yorgunluk, dikkat bozukluğu, sedasyon, uyku bozukluğu, vasküler bozukluklar (periferik dolaşım bozuklukları, miyokard iskemisi vb.), karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve nadiren rektal

stenoz olarak bildirilmiştir.^{14,15,16} Her ne kadar günümüzde triptanların gelişimiyle, ergot alkaloidlerinin migren tedavisinde kullanımları giderek azaldığı belirtilse de, gerek maliyetlerinin daha ucuz olması, gerekse kolay elde edilebilir olmaları nedeniyle çeşitli ülkelerde ciddi migren ataklarının tedavisinde kullanımlarının devam ettiği bildirilmektedir.^{9, 10,17}

Ergotamin ve dihidroergotamin fiziksel bağımlılık yapabilen ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda sık ve ciddi migren atağı geçiren hastaların, ergot preparatlarını sıklıkla yüksek dozlarda, profilaktik amaçlı kullanma yanlına düştükleri belirtilmiş ve ilaca karşı toleransın ortalama 2.7 yılda gelişebildiği bildirilmiştir.^{18,19}

Bu çalışmada retrospektif olarak migren tanısı almış hastalar değerlendirilerek, ergotamin kullanımına bağlı görülebilecek yan etkilerin ve olası tolerans gelişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METODLAR

Çalışmamızda baş ağrısı polikliniğinde auralı veya aurasız migren tanısı almış ve hayatlarının herhangi bir döneminde ergotamin tartarat preparatı kullanmış olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra, hastalık süreleri, aylık atak sayıları saptanmıştır. Ergotamin preparatı kullanımına bağlı tolerans gelişimi ve aşırı kullanım sorgulanmış ve tolerans gelişimi varlığında tolerans gelişim süresi ile kullanılan aylık doz miktarı saptanmıştır. Hastaların aylık atak sayılarından fazla ergotamin tartarat preparatı kullanma gereksinimleri "tolerans gelişimi" olarak tanımlanmıştır. Ergotamin tartarat için aşırı kullanım ise Silberstein tarafından bildirilen şekilde haftada 2 günden fazla (1 mg po) dozda ergotamin tartarat kullanımı olarak tanımlanmıştır.²⁰

Ayrıca hastalarda ergotamin preparatı kullanımına bağlı yan etki gelişip gelişmediği sorgulanmış ve

saptanan yan etkiler ile birlikte ortaya çıkış zamanları kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 10 veri tabanı kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Hasta sayısı, n (%)	205 (100)
Cinsiyet	
Erkek, n (%)	114 (55.6)
Kadın, n (%)	91 (44.4)
Yaş ortalaması, yıl	40.98±7.62
Tanı	
Aurasız migren, n (%)	117 (%57.1)
Auralı migren, n (%)	88 (42.9)
Ortalama hastalık süresi, yıl	10.83±5.02

*ET; ergotamin tartarat

SONUÇLAR

Çalışmamıza fakültemiz baş ağrısı polikliniğine başvuran ve IHS kriterlerine göre migren tanısı almış 205 hasta (114 erkek, 91 kadın) dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 40.98±7.62 yıl (26-62 yaş) ve ortalama hastalık süresi 10.83±5.02 yıl (3-30 yıl) olarak bulunmuştur. Hastaların 88'inde auralı migren (%42.9), 117'sinde aurasız migren (%57.1) saptanmıştır (Tablo 1). Ergotamin tartarat tedavisi başladıkları dönemde hastaların aylık ortalama atak sayısı 4.57±2.05 (1-10 atak) ve kullanılan ergotamin tartarat doz ortalaması 4.57±2.05 tablet olarak bulunmuştur. Tümü ergotamin tartarat kullanan hastaların ortalama ergotamin tartarat kullanım süreleri 2.46±1.29 yıldır (1-10 yıl). Bu süre zarfında hastaların 118'inde (%57.5) tolerans geliştiği ve ortalama tolerans gelişim zamanının 1.96±1.04 (1-7) yıl olduğu saptanmıştır. Tolerans gelişen 118 hastanın 76'sı (%64.4) kullandıkları dozu artırırken, geri kalan 42 hasta (%35.6) ise ihtiyaç duymalarına rağmen kullandıkları dozu artırmamışlardır. Doz artışına giden hastaların başlangıçta kullandıkları doz, ortalama 5.92±2.12 (1-10) tablet iken, bu dozlara tolerans gelişimi sonrası kullandıkları ortalama doz 20.63±8.21 (8-30) tablet olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Ergotamin tartarata bağlı tolerans gelişiminin özellikleri

Tolerans gelişen hasta sayısı, n (%)	118 (%57.5)
Ortalama tolerans gelişim zamanı, yıl	1.96±1.04
ET doz artışı olan hasta sayısı, n (%)	76 (%64.4)
Başlangıçta ortalama ET dozu, tablet/ay	5.92±2.12
Tolerans gelişikten sonra ortalama ET dozu, tablet/ay	20.63±8.21

*ET; ergotamin tartarat

Hastaların 87'si (%42.5) yan etkiler nedeniyle, doz artışı yapmaksızın ergotamin tartarat kullanımını bırakmıştır. Bu hastalarda yan etkilerin ortaya çıkma zamanı ortalama 1.96±1.10 yıl (1-5 yıl) olarak bulunmuştur. 30'unda bulantı-kusma (%14.6), 21'inde sedasyon (%10.2), 13'ünde hipertansiyon (%6.3), 10'unda miyalji (%4.8), 6'sında miyokard infarktüsü (%2.9) ve 5'inde diyare (%2.4) 2'sinde bradikardi (%1.3) saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yan etki profili

Yan etkiler	n (%)
Bulantı-kusma	30 (14.6)
Sedasyon	21 (10.2)
Hipertansiyon	13 (6.3)
Miyalji	10 (4.8)
Miyokard infarktüsü	6 (2.9)
Diyare	5 (2.4)
Bradikardi	2 (1.3)
Toplam	87 (42.5)

TARTIŞMA

Tıpta ilk kullanımı ondokuzuncu yüzyıl başlarında, obstetride doğum indüksiyonu ve postpartum hemoraji kontrolünde tanımlanan ergotamin, yaklaşık 50 yıldan bu yana migrenin akut tedavisinde kullanılmaktadır.²¹

Dihidroergotamin (DHE) ile birlikte ergot alkaloidleri grubunda yer alan ergotamin, heterojen reseptör etkileşimi nedeniyle kompleks bir etki mekanizmasına sahiptir. Yüksek afinite gösterdiği başlıca reseptörler 5-HT (5-hidroksitriptamin), dopamin ve noradrenalin reseptörleridir.²² Her ne kadar, yüksek dozlarda ergotaminin α -adrenerjik reseptör blokajı yaptığı bildirilmiş olsa da, bu etkinin sadece hayvanlarda ve yüksek dozlarda kullanımda görüldüğü, insanlarda daha düşük, terapötik dozlarda kullanımda ergotaminin α -adrenerjik reseptör, 5-

HT (özellikle 5-HT_{1B/1D}) ve dopamin D2 reseptör agonisti olarak etki gösterdiği belirtilmektedir.^{23,24,25} Ergot alkaloidlerinin en önemli etkisi vazokonstriktör etkileridir.²⁵ Yapılan hayvan çalışmalarında ergotaminin vazokonstriktör etkisinin karotid vasküler yatakta belirgin olduğu, selektif olarak arteriovenöz anastomoz bölgesine kadar uzandığı ve beyin de dahil olmak üzere, bazı dokulara olan kan akımını daha az oranda etkilediği gösterilmiştir.^{25,26} İzole olarak, insanlarda ergotaminin pulmoner, serebral, temporal ve koroner arterler gibi bazı arterlerde de konstriktör etkisi olduğu bildirilmiştir.^{27,28,29,30} Ayrıca, ergotaminin, terapötik dozlarda kan basıncında orta dereceli yükselmeye yol açtığı da bilinmektedir.³¹

Ergotaminin parsiyel α -adrenerjik ve 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistik özelliği, akut migren atakları tedavisinde etkili olan temel özelliğidir. Bu etkileriyle, ergotaminin dilate, ağırlı kranial arterlerde konstriksiyona yol açarak, akut olarak ağrıyı giderdiğine inanılmaktadır.³²

Ergotaminin yan etkilerinden sorumlu tutulan en önemli temel özelliği, reseptör seçiciliğinin düşüklüğü olarak bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, en sık görülen yan etki olarak belirtilen bulantı-kusmanın, ilacın oral kullanımından sonra hastaların yaklaşık %10'unda görüldüğü ve bu oranın, parenteral kullanım sonrası iki kat kadar arttığı belirtilmektedir.²¹ Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde, en sık görülen yan etki bulantı-kusma (%14,6) olarak bulunmuştur. Ergotaminin sık karşılaşılan diğer yan etkilerini miyalji, diyare, ağız kuruluğu, hipertansiyon, dikkat bozukluğu, sedasyon şeklinde özetlemek mümkündür.^{33,34} İlaça bağlı bildirilen kardiyovasküler yan etkiler ise artmış vagal aktiviteye bağlı bradikardi, koroner vazokonstriksiyona bağlı miyokardiyal iskemi, anjina pectoris ve hipertansiyondur.^{23,35} Çalışmamızda saptanan diğer yan etkileri sedasyon (%10.2), hipertansiyon (%6.3), miyalji (%4.8), miyokard infarktüsü (%2.9), diyare (%2.4) ve bradikardi (%1.3) olarak özetlemek mümkündür.

Ergotamin preparatlarının kullanımını sınırlayan yan etkilerin yanı sıra etkinliğine tolerans gelişimi nedeniyle kullanımın sıklığının artmasıdır. Ayrıca uzun süre veya aşırı kullanımlarına bağlı ergotizm ve ilaca bağımlılık bildirilmiş diğer sınırlayıcı etkiler arasındadır.³⁶ Yapılan bir çalışmada, düzenli olarak alınan düşük dozlarda (0.5-1.0 mg/gün) ergotamin tartaratin fiziksel bağımlılığa ve dolayısıyla tolerans gelişimine sebep olabileceği gösterilmiştir.³⁷ İki yıl süreli bir diğer çalışmada, tolerans gelişimine bağlı olarak, hastaların %26.1 oranında kullandıkları dozu artırmak zorunda kaldıkları belirtilmiş ve kullanılan ortalama ergotamin tartarat dozu ortalama 2 tablet/gün (ortalama 60 tablet/ay, 1 mg po) olarak bildirilmiştir.³⁸ Bizim çalışmamızda, ortalama 2.5 yıllık ergotamin tartarat kullanımı sonrası, hastalarımızın %64.4'ünün tolerans gelişimine bağlı doz artışına gittiği saptanmıştır. Bu artış sonrası hastaların kullanmaya başladıkları ortalama ergotamin tartarat dozu ise 20.63±8.21 (8-30) tablet/ay olarak bulunmuştur.

Migren tekrarlayan baş ağrısı atakları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Atak tedavisi gereksinimi olan ve basit analjeziklere yanıt vermeyen hastalar hastalığın olasılıkla daha ağır bir formuna sahiptirler. Bu hastalarda tedaviye direnç veya rekürren başağrıları daha sık beklenir ve aynı zamanda kronik günlük baş ağrısına dönüşüm de daha sıktır. Bu tür potansiyel risk altında olan hastalarda atak tedavisi planlarken sık kullanımdan kaynaklanacak yan etki riskinin artacağı ve tolerans gelişim olasılığının artacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Tolerans gelişimi atak tedavisi için kullanılan ilacın artan dozlarda kullanımına, yan etki riskinin yükselmesine neden olmasının yanı sıra analjezik aşırı kullanımının sakıncalarını da beraberinde getirir. Triptanların kullanımından önce iyi bir tercih olan ergotaminleri şimdilerde seçerken, ayda 3-4 doz kullanımının zaman içinde 30 doza kadar artabileceğini ve özellikle sık hekim kontrolü olmayan hastalarda geri dönüşü zor karmaşık tablolara neden olabileceğini göz önünde bulundurmaya faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Diamond S, Wenzel R. Practical approaches to migraine management. *CNS Drugs*. 2002;16(6):385-403.
2. Lipton RB, Diamond S, Reed M. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:638-645.
3. Kececi H, Dener S: Epidemiological and Clinical Characteristics of Migraine in Sivas, Turkey. *Headache*. 2002;42:275-280.
4. Gesztelyi G, Bereczki D. Primary headaches in an outpatient neurology headache clinic in East Hungary. *Eur J Neurol*. 2004;Jun;11(6):389-95.
5. Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5 Suppl 2):S2-S8.
6. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005 Apr; 45 Suppl 1:S3-S13.
7. Henry P. Migraine: epidemiological data, repercussions on daily life and socioeconomic cost. *Pathol Biol (Paris)*. 2000 Sep;48(7):608-612.
8. Adelman JU, Adelman LC, Freeman MC, Von Seggern RL, Drake J. Cost considerations of acute migraine treatment. *Headache*. 2004 Mar;44(3):271-285.
9. Bigal ME, Tepper SJ. Ergotamine and dihydroergotamine: a review. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Feb; 7(1):55-62.
10. Fadie MJ. Ergot of rye-the first specific for migraine. *J Clin Neurosci*. 2004 Jan; 11(1):4-7.
11. Koehler PJ, Isler H. The early use of ergotamine in migraine. Edward Woakes' report of 1868, its theoretical and practical background and its international reception. *Cephalalgia* 2002. Oct;22(8):686-691.
12. Moretti E. Storia di una cefalalgia scorbutica guarita mediante l'uso interno dell'estratto di segale cornuta. *Gior. di med. mil. Torino*, 1862;10:392-4.
13. Woakes E. On ergot of rye in the treatment of neuralgia. *Br Med J*. 1868;II:360-1.
14. Rosenkranz S, Deutsch HJ, Erdmann E. 33-year-old patient with postpartum myocardial infarct. *Internist (Berl)*. 1997 Jun;38(6):602-605.
15. Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache*. 2003 Feb;43(2):144-166.
16. Tfelt-Hansen P. Ergotamine, dihydroergotamine: current uses and problems. *Curr Med Res Opin*. 2001;17 Suppl 1:s30-34.
17. Mathew NT. Dosing and administration of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *Headache*. 1997;37 Suppl 1:26-32.
18. Saper JR, Jones JM. Ergotamine tartrate dependency: features and possible mechanisms. *Clin Neuropharmacol*. 1986;9:244-56.
19. Diener HC, Katsarava. Medication Overuse Headache. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(1s):s17-s21.
20. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994;34:1-7.
21. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H-C, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus. *Brain*. 2000;123:9-18.
22. Goadsby PJ. Serotonin 5-HT1B/1D receptor agonists in migraine: comparative pharmacology and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 1998;10:271-286.
23. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG,

-
- Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis therapeutics. 9th edn. New York: McGraw-Hill;1996 p.199-248.
24. Saxena PR, Ferrari MD. Pharmacology of antimigraine 5-HT 1D receptor agonists. *Expert Opin Invest Drugs*. 1996;5:581-593.
 25. De-Vries P, Villalon CM, Heiligers JP, Saxena PR. Characterization of 5-HT receptors mediating constriction of porcine carotid arteriovenous anastomoses; involvement of 5-HT 1B/1D and novel receptors. *Br J Pharmacol*. 1998;123:1561-1570.
 26. Johnston BM, Saxena PR. The effect of ergotamine on tissue blood flow and the arteriovenous shunting of radioactive microspheres in the head. *Br J Pharmacol*. 1978;63:541-549.
 27. Cortijo J, Marti-Cabrera M, Bernabeu E, Domenech T, Bou J, Fernandez AG. Characterization of 5-HT receptors on human pulmonary artery and vein: functional and binding studies. *Br J Pharmacol*. 1997;122:1455-1463.
 28. Müller-Schweinitzer E. Ergot alkaloids in migraine: is the effect via 5-HT receptors? In: Olesen J, Saxena PR, editors. 5-Hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches. New York: Raven Pres; 1992 p.297-304.
 29. Østergaard JR, Mikkelsen E, Volby B. Effects of 5-Hydroxytryptamine and ergotamine on human superficial temporal artery. *Cephalalgia*. 1981;1:223-228.
 30. MassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari MD, Saxena PR. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation*. 1998;98:25-30.
 31. Dixon RM, Meire HB, Evans DH, Watt H, On N, Posner J. Peripheral vascular effects and pharmacokinetics of the antimigraine compound, zolmitriptan, in combination with oral ergotamine in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 1997;17:639-646.
 32. Fanciullacci M, Franchi G, Sicuteri F. Ergotamine and methysegide as serotonin partial agonists in migraine. *Headache*. 1976;16:185-188.
 33. Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia*. 1985 Jun;5(2):107-13.
 34. Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MI, van Buchem MA, Ferrari MD, Middelkoop HA. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):462-9.
 35. Galer BS, Lipton B, Solomon S, Newman LC, Spierings EL. Myocardial ischemia related to ergot alkaloids: a case report and literature review. *Headache*. 1991;31:446-450.
 36. Pascual-Lozano AM, Chamarro-Lazaro R, Lainez MJ. Placebo response in a patient with chronic migraine and ergotic overuse. *Cephalalgia*. 2005 May;25(5):321-2.
 37. Ala-Hurula V, Myllyla V, Hokkanen E. Ergotamine abuse: results of ergotamine discontinuation, with special reference to the plasma concentrations. *Cephalalgia*. 1982 Dec;2(4):189-95.
 38. Krimchantowski AV. Overuse of symptomatic medications among chronic (transformed) migraine patients: profile of drug consumption. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Mar;61(1):43-7.