

MIGRENA. CONEXIUNI CARDIOVASCULARE. IMPLICAȚII CLINICE. SINTEZĂ.

¹Lilia ROTARU, dr. șt. med., conf. cercet.,

^{1,2}Oxana GROSU, dr. șt. med., cercet. șt.,

¹Stela ODOBESCU, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

^{1,2}Ion MOLDOVANU, dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“

Rezumat.

Migrena (M) este o tulburare frecventă care afectează milioane de oameni pe glob. A fost raportată pe larg o asociere între migrenă cu sau fără aură și riscul de boli cardiovasculare (BCV). Există mai multe teorii propuse care pot explica relația fiziopatologică dintre M și BCV. Această revistă va prezenta cunoștințele actuale privind asocierea M și BCV.

Cuvinte-cheie: migrena, boli cardio-vasculare, stroke.

Summary. Migraine. Cardiovascular connections. Clinical implications. Synthesis.

Migraine (M) is a common disorder that affects millions of people worldwide. An association between migraine with or without aura and risk of cardiovascular disease (CVD) has been widely reported. There are several proposed theories that can explain the pathophysiological relationship between M and CVD and that are reviewed here.

Key-words: migraine, cardiovascular disease, stroke.

Резюме. Мигрень. Сердечно-сосудистые воздействия. Клинические значения. Синтез.

Мигрень (M) - распространенное заболевание, от которого страдают миллионы людей во всем мире. Широко сообщалось о связи между мигренью с аурой или без нее и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Существует несколько предложенных теорий, которые могут объяснить патофизиологическую связь между M и ССЗ, и которые рассматриваются в этом обзоре.

Ключевые слова: мигрень, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт.

Introducere

Migrena (M) este definită ca o boală neurologică caracterizată prin dureri de cap severe, asociate cu fotofobie, fonofobie, greață și vărsături. Poate fi unilaterală și poate fi asociată cu o aură, care este definită ca o tulburare neurologică temporară cu manifestări mai frecvent senzoriale sau motorii. Aura se poate manifesta ca modificări vizuale, precum apariția liniilor ondulate sau a luminilor intermitente. Pot exista dificultăți de vorbire, senzație de amorțeală sau furnicăături la nivelul feței sau extremităților, alte anomalii ale funcției motorii și chiar simțul mirosului anormal [16]. M include două tipuri, M cu aură și M fără aura.

Impactul migrenei. Migrena este una dintre cauzele principale de dizabilitate, în special în rândul persoanelor sub 50 de ani [41]. Este asociată cu multiple simptome ce afectează funcționalitatea zilnică. Datele unui studiul epidemiologic (CaMEO) au arătat că persoanele cu M au familial, definit prin participarea mai puțin la activități familiale, evitarea intimității sexuale, etc. [1]. M este recunoscută ca o boală stigmatizantă care are drept rezultat perturbarea relațiilor sociale, scăderea calității vieții și rate mai mici de angajare în câmpul muncii. În plus, atât M cu aură, cât și M fără aură au fost raportate ca fiind asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral, deși asocierea este mult mai puternică în migrenă cu aură [1].

Un studiu caz-control, care a înscris 202 de pacienți adulți cu vârsta sub 50 de ani cu accident vascular cerebral ischemic și 250 de voluntari de aceleași vârste și sex, fără antecedente de accident vascular cerebral, a arătat că M cu aura a fost semnificativ mai frecventă în rândul pacienților cu accident vascular cerebral comparativ cu voluntarii sănătoși (18,3% vs. 4,4%, $p = 0,0001$). Acest studiu a afirmat, de asemenea, că M cu aura a fost doar unul din factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic pentru femei, dar nu și pentru bărbați [1].

Un mare studiu prospectiv de cohortă (Nurses' Health Study II), a înscris 115 541 de femei cu vârste cuprinse între 25 și 42 de ani. Din ele, 17 531 (15,2%) participante au raportat un diagnostic anterior de migrenă. În cursul urmăririi de 20 de ani, 651 de persoane cu migrenă au dezvoltat accidente vasculare cerebrale, inclusiv accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral hemoragic și accident vascular cerebral de subtip necunoscut. Raporturile de risc ajustate (HR) au fost 1,77, IC 95% 1,49-2,11, comparativ cu femeile fără M [19]. Aceste rezultate susțin migrena drept marker pentru riscul crescut de accident vascular cerebral.

O meta-analiză a reunit 13 studii caz-control și 8 studii de cohortă pentru a investiga asocierea oricărui tip de migrenă și accidentul vascular cerebral ischemic și a stabilit OR) de 2,04 (CI 95%, 1,72-2,43), ceea ce indică faptul că migrena se asociază independent cu o creștere de 2 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Această meta-analiză a raportat, de asemenea, o asociere mai puternică a accidentului vascular cerebral ischemic și M cu aura (OR 2,52 cu CI 95%, 1,51-4,41) comparativ cu asocierea mai slabă de accident vascular cerebral ischemic și M fără aură (OR 1,29 cu IC 95%, 0,81-2,06) [8]. Cu toate acestea, majoritatea studiilor care evaluează asocierea dintre migrenă și evenimentele vasculare cerebrale s-au limitat la accidentul vascular cerebral ischemic. Migrenele se dovedesc, de asemenea, corelate și cu accidentul vascular cerebral hemoragic [19], dar studiile nu demonstrează cauzalitatea.

Accidentul vascular cerebral este a cincea cauză de deces printre bărbați, dar a treia cauză de deces printre femei [26]. American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) a publicat primele ghiduri de prevenire a accidentelor vasculare cerebrale pentru femei în 2014 [7]. Aceste ghiduri abordează diferențe unice la femei, cum ar fi factorii genetici, hormonalni și de reproducere, imunitatea și factorii de coagulare. Este esențial să se identifice femeile cu un risc mai mare de accident vascular cerebral, astfel încât să poată fi puse în aplicare

măsurii preventive adecvate. De exMPElu, terapia cognitiv comportamentală, modificările stilului de viață și atenția la alți factori de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, fumatul și obezitatea ar trebui să fie luate în considerație.

O altă măsură preventivă ar trebui să fie consilierea pacientelor tinere cu MA în privința alegerii contraceptivelor, cu recomandări precum evitarea contraceptivelor orale cu etinilestradiol sau suplimente de estrogen [11].

Migrena nu este doar o tulburare neurologică. Tot mai multe studii sugerează că pacienții cu migrenă cu aură ar trebui evaluați pentru alte riscuri cardiovasculare. Studiului american pentru prevenirea migrenei a examinat 5227 femei și 1496 bărbați cu migrenă episodică. Prin aplicarea ecuației riscului de evenimente BCV Framingham la eşantioanele studiate, s-a prezis că vor exista 141 000 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 40-59 și 187 000 cu vârsta peste 60 și 34 000 de femei cu vârsta între 40-59 și 181 000 de femei cu vârsta peste 60 de ani în populația SUA, care suferă de migrenă episodică, care nu au avut evenimente CV, dar care vor prezenta un risc crescut pentru un eveniment CV în următorii 10 ani [22]. Un studiu realizat prin poștă în rândul medicilor de sex masculin din întreaga SUA cu vârste cuprinse între 40 și 84 de ani, care s-au plâns de migrene, în comparație cu medicii fără istoric de migrene, aveau riscuri relative de 1,84 (CI 95% 1,06 - 3,20) pentru accident vascular cerebral nespecificat și 2,00 (CI 95%, 1,10 - 3,64) pentru accident vascular cerebral ischemic [5]. Un mare studiu de cohortă populațional danez a examinat riscurile de infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral, boală a arterelor periferice (BAP), tromboembolism venos (TEV), fibrilație atrială (FA) sau flutter atrial și insuficiență cardiacă la 51.032 de pacienți cu diferite tipuri de migrenă și la 510.320 persoane din populația generală, de aceleași vârste și sex. După 19 ani de monitorizare, migrena a fost asociată pozitiv cu IM (HR 1,49, IC 95% 1,36 - 1,64), accident vascular cerebral ischemic (HR 2,26, IC 95% 2,11 - 2,41) și accident vascular hemoragic (HR 1,94, 95% CI 1,68 - 2,23), precum și VTE (HR 1,59, 95% CI 1,45-1,74) și FA sau flutter atrial (HR 1,25, 95% CI 1,16-1,36) [15]. Nu s-a găsit nicio asociere semnificativă cu BAP (HR 1,12, 95% CI 0,96-1,30) sau insuficiență cardiacă (HR 1,04, 95% CI 0,93-1,16). După ajustări pentru indicele de masă corporală și fumat, asocierea dintre migrenă și accident vascular cerebral a fost mai puternică la femeile cu migrenă cu aură recent diagnosticată (la mai puțin de 12 luni de la diagnostic) [2].

În mod similar, studiul de evaluare a sindromului de ischemie a femeilor (WISE) a demonstrat că

femeile cu antecedente de M aveau un risc crescut de evenimente CV [mortalitate prin BCV, IM nefatal, insuficiență cardiacă, angina, revascularizare coronariană sau accident vascular cerebral (HR 1,83, IC 95% 1,22-2,75)] la o monitorizare medie de 6,5 ani. Aceasta a fost determinat în principal de o creștere de două ori a riscului de accident vascular cerebral (HR 2,33; 95% CI 1,16-4,68) [30].

Rezultatele altui studiu au arătat că migrena la femeii a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare majore (HR 1,50, 95% CI 1,33-1,69), IM (HR 1,39, 95% CI 1,18-1,64) și angină / proceduri de revascularizare coronariană (HR 1,73, ÎI 95% 1,29-2,32), comparativ cu femeile fără migrenă. Și mai mult, în ceea ce privește migrena, a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate prin BCV (HR 1,37, IC 95% 1,02 până la 1,83) [19].

Analiza combinată a mai multor studii care investighează asocierea dintre orice tip de M și accident vascular cerebral ischemic indică un risc semnificativ mai mare în rândul persoanelor care au avut migrenă cu aură (HR 2,16, IC 95% 1,53 până la 3,03) comparativ cu persoanele care au avut doar M (HR 1,23, 95% CI 0,90 la 1,69). Se observă un risc crescut de BCV la femeile cu MA care fumează, care iau contraceptive orale și care au sub 45 de ani [35].

Prin urmare, devine crucial să se efectueze evaluări de screening pentru a implementa strategii preventive pentru a reduce riscul apariției BCV viitoare în rândul femeilor cu migrenă cu aură. Cu intervenții mai agresive pentru reducerea riscurilor de BCV într-o etapă mai timpurie, pot fi observate beneficii CV pe termen mai lung la această populație.

Din păcate, conștientizarea problemei este una proastă. Chestionarea medicilor într-o instituție terțiară mare pentru conștientizarea asocierii M cu BCV, a arătat că mai mult de o treime dintre cardiologii și neurologii care au participat la acest sondaj nu erau conștienți de faptul că M este un factor de risc al BCV și 13,3 - 20,0% din toți medicii nu erau siguri de asociație. Între timp, peste 85% dintre ginecologii obstetricieni participanți au considerat M ca un factor de risc al BCV. Majoritatea pacienților urmăriți de obstetricieni-ginecologi sunt femei în vârstă fertilă. Prevalența M este cea mai mare în această populație. Aceasta poate explica parțial de ce obstetricienii-ginecologii au o conștientizare mai mare a asocierii M și BCV. Deși a fost un studiu pilot mic, totuși a sugerat că curriculum-ul academic trebuie să includă M ca factor de risc CV pentru a îmbunătăți conștientizarea problemei și a îmbunătăți evaluarea globală a riscului de BCV. Evaluarea M, în special a migrenei cu aură, ar trebui să fie pusă în aplicare în stratificarea riscului de BCV pentru femeii în timpul evaluărilor de îngrijiri

re primară, neurologie și cardiologie. Asociațiile dintre M și BCV sunt cunoscute de mai bine de 40 de ani, dar natura acestei conexiuni nu a fost apreciată până de curând. Posibilele mecanisme includ dezechilibrul hormonilor sexuali, disfuncția endotelială, substratul genetic, tulburările psihosociale și riscurile vasculare tradiționale.

Foramen ovale persistent și migrena. Incidența generală a foramen ovale persistent (FOP) este de 27,3% și este acum considerată o variantă normală. Prevalența anevrismului septal atrial (ASA) este de 2% -3% și a fost asociată cu prezența unui FOP, dimensiunea FOP și o prevalență crescută a accidentului vascular cerebral criptogen și a altor evenimente embolice [38]. Una dintre etiologiile care stau la baza este că FOP este o cale pentru embolii paradoxali care călătoresc din circulația periferică spre creier provocând un atac criptogen. În mod similar, dacă embolul se deplasează către arterele coronare, acesta poate crește incidența infarctului miocardic, chiar moartea CV la migrenosi [49]. Prin urmare, a fost propusă o legătură fiziopatologică între M și FOP. Cu toate acestea, există dovezi contradictorii dacă această relație este cauzală. Ultimele studii clinice care explorează efectele închiderii FOP asupra atacurilor de migrenă evidențiază aceste conflicte.

Un studiu observațional amplu care a inclus 889 pacienți cu FOP și FOP plus ASA a constatat că prevalența FOP plus ASA a fost de trei ori mai mare la pacienții cu M, comparativ cu pacienții fără migrenă. Cu toate acestea, un FOP fără ASA nu a fost asociat în mod semnificativ cu migrena, ceea ce a sugerat că studiile de închidere a FOP ar trebui să se concentreze asupra co-apariției ASA și nu doar asupra prezenței FOP însăși [39]. Un alt studiu prospectiv mai mic a arătat că nu a existat nicio diferență semnificativă în prevalența FOP la pacienții cu sau fără migrenă [17]. Având în vedere constatările neconcordante dintre migrenă și prezența FOP, a fost realizată o analiză combinată a 21 de studii eligibile care înscriu un total de 5572 de participanți pentru a evalua relația dintre migrenă și FOP. Rezultatele au demonstrat că FOP este mai frecvent de 3,4 ori a migrena cu aură, dar nu și la migrena fără aură [43]. Ca urmare, a fost o chestiune de dezbatere dacă închiderea FOP reduce M.

Primul studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de închidere a FOP pentru prevenirea M prin tehnologia STARFlex (MIST) - studiul MIST - nu a arătat diferențe semnificative între grupul cu tratament medical și grupul cu închidere prin dispozitiv în încetarea M (3 din 74 în grupul de tratament medical vs. 3 din 73 în grupul de închidere a dispozitivului) sau reduceri ale frecvenței și severității M

[12]. Un alt studiu clinic dublu-orb, pentru a evalua incidența reducerii cefaleei la subiecții cu migrenă și FOP folosind AMPLATZER FOP Occluder to Medical Management (PREMIUM), nu a arătat o diferență în rata de răspuns la pacienții cu migrenă frecventă [Închiderea FOP (45 din 117) versus grupurile de control (33 din 103) [46]. Cel mai recent, studiul de închidere percutanată a FOP în migrenă cu aura (PRIMA) nu a demonstrat din nou că închiderea FOP a redus numărul de zilele per lună de migrenă la pacienții cu M refractară cu aură și FOP în comparație cu tratamentul medical (-2,9 zile după închiderea FOP vs. -1,7 zile în grupul de tratament medical, fără nicio diferență semnificativă statistic) [24].

În plus, grupul de închidere a FOP a avut cinci evenimente adverse, inclusiv fibrilație atrială și risc crescut de sângerare. O analiză combinată a douăzeci de studii observaționale cu 1194 de pacienți a concluzionat că nu există dovezi de înaltă calitate care să susțină închiderea FOP care previne M, inclusiv atenuarea intensității sau severității M [44].

Un studiu mic (136 de participanți), dar remarcabil (studiu RELIEF) a investigat efectele terapiei cu clopidogrel asupra migrenelor cu FOP. Nouăzeci de participanți (66%) cu migrenă cronică, migrenă cu aură și migrenă fără aură au raportat o reducere mai mare de 50% în zilele lunare de M, comparativ cu valoarea inițială. Mai mult de jumătate dintre pacienții care au răspuns la clopidogrel au suferit o închidere ulterioară a FOP, cu întreruperea lui după 3 luni și 94% dintre pacienți au avut o ameliorare continuă a migrenei. De remarcat, toți cei 8 respondenți (100%) care au oprit clopidogrel fără închiderea FOP au prezentat simptome recurente ale migrenei [40]. Deși acesta este un studiu control mic, deschis și non-placeto, sugerează o legătură între activarea plachetelor venoase și șuntul dreapta - stânga în FOP. Deci, în baza dovezilor disponibile, închiderea FOP nu poate fi o strategie preventivă sau terapeutică definitivă pentru migrenă.

Asocieri genetice pentru migrenă și bolile cardiovasculare. Studiile genetice sugerează că M poate fi o boală ereditară. Există trei tipuri de migrenă hemiplegică familială (FHM) asociată cu canalopatii. FHM1 este cauzată de mutații ale genei CACNA1A, FHM2 de mutații ale genei ATP1A2 și FHM3 de mutații ale genei SCN1A. Mutațiile genei PRRT2 sunt, de asemenea, legate de unele cazuri de FHM [37]. Există și alte studii importante care se concentrează pe asocierile genetice dintre M și BCV. Subanaliza din Registrul de Studii pentru Sănătatea Femeii care a implicat 4500 de femei a arătat că coexistența migrenei cu aură și a metilene-tetrahidrofolat reductazei

[Polimorfismul MTHFR (677C> T) (rs1801133)] Genotipul TT a crescut riscul de stroke de patru ori, dar nu a crescut riscul de IM [36]. În plus, analiza genetică a arătat că riscul de BCV a fost dublat la persoanele care au M cu aură și exprimă genotipul de deleție / deleție (DD) al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), în timp ce polimorfismul de ștergere / inserare (D/I) de ACE nu a fost asociat cu migrenă sau BCV [32].

Studiul de sănătate al genomului feminin bazat pe populație (PWGHS) a arătat că există cinci polimorfisme nucleotidice unice (PNS) asociate cu BCV [33]. Dintre femeile cu orice tip de migrenă, PNS rs7698623 și PNS rs4975709 sunt asociate cu accident vascular cerebral ischemic; PNS rs2143678 este asociat cu infarct miocardic, iar PNS rs1406961 este asociat cu deces prin BCV fără deosebire pentru migrenă cu sau fără aură [33].

Gena pentru locusul fosfatazei și al regulatorului de actină 1 (PHACTR1) locus (6p24) este asociată cu un risc crescut de CAD, hipertensiune arterială, disecția arterei cervicale și displazie fibromusculară [42]. Mai mult, datele epigenomice din aorta umană au relevat faptul că PNS rs9349379 poate interacționa cu endothelin 1, o genă din amonte a PHACTR1, pentru a regla funcția vasculară, care poate contribui la patogeneza bolilor vasculare multiple și a migrenei [15]. Cu toate acestea, rămâne neclar ce roluri joacă aceste variații genetice în dezvoltarea fiziopatologică a BCV la pacienții cu migrenă.

Disfuncția endotelială în migrenă. Disfuncția endotelială este un risc bine definit de BCV. Dovezile emergente sugerează că disfuncția endotelială este un posibil mecanism fiziopatologic pentru a explica asocierea MA și accidentului vascular cerebral la femei și / sau persoane mai tinere [8]. Microparticulele endoteliale (MPE) sunt vezicule cu membrană care sunt eliberate ca răspuns la activarea endotelială și la deteriorarea endotelială acută și servesc drept marker surrogat pentru disfuncția endotelială. Nivelurile MPE au fost semnificativ crescute la femeile care suferă de M cu aură, corelând cu rigiditate arterială crescută [21] și sugerând că disfuncția endotelială poate fi implicată în fiziopatologia M cu aură și poate contribui la creșterea riscului de stroke, în special la femei. MPE-urile pot scădea vasodilatația dependentă de oxidul nitric, crescând astfel rigiditatea arterială, promovând inflamația și inițiază tromboza [10]. Cu toate acestea, această asociere poate exista doar la pacienții cu migrenă cronică, dar nu și la migrenă episodică, deoarece parametrii disfuncției endoteliale, cum ar fi dilatarea mediată prin flux și indicele de menținere a respirației, sunt afectați numai la pacienții cu migrenă

cronică, dar nu și la pacienții cu migrenă episodică. Aceste modificări sunt confirmate și de biomarkerii inflamatori plasmatici crescuți, cum ar fi fibrinogenul, proteina C reactivă și rata de sedimentare a eritrocitelor [14].

În afară de asocierea M cu disfuncția endotelială în vasele mai mari, relația clinică a migrenei și a ainginei microvasculare coronariene a fost speculată pe baza dovezilor că rezerva de flux coronarian a scăzut semnificativ la pacienții cu M comparativ cu voluntarii sănătoși [3]. Acest lucru poate contribui, de asemenea, parțial la mecanismul de bază al disfuncției ventriculare stângi sistolice și diastolice subclinice, găsit la persoanele cu M [3]. În schimb, un studiu larg cu 3929 de participanți, nu a arătat nicio diferență în dilatarea medie mediată de flux între grupurile de cefalee și controalele fără cefalee [20]. Prin urmare, asocierea dintre migrenă și disfuncția endotelială este încă neconcludentă.

Diferențe de sex/endocrine în migrenă. Migrena are o predilecție pentru sexul feminin. În general, femeile sunt afectate de până la patru ori mai des decât bărbații [22]. Prevalența publicată a migrenei are variații largi din cauza diferențelor în metodologia de evaluare a ei [29]. Prevalența M este maximă la femeile de vârstă fertilă, ceea ce sugerează o posibilă relație hormonală [48]. Mai mult de 50% dintre femeile care suferă de M raportează o asociere cu menstruația, indicând faptul că fluctuațiile hormonale (cum ar fi o scădere bruscă a estrogenului în timpul ciclului menstruației) influențează frecvența atacurilor de M. Studiul sănătății femeilor SWAN a constatat că femeile cu M s-au caracterizat printr-o scădere mai rapidă a fazei luteale tardive a estradiolului (E1c) în comparație cu femeile fără M, ceea ce sugerează că momentul și rata de retragere a estrogenului înainte de menstruație ar putea contribui la vulnerabilitatea neuroendocrină a femeilor cu migrenă [28]. Rezultate similare au fost observate și la populația de sex masculin la care bărbații cu M au avut un raport mai mic de testosteron liber (Tf) / 17β-estradiol (E2) datorită nivelurilor mai mari de E2 și Tf similare. În plus, bărbații cu M au raportat mai frecvent simptome de deficit de androgen [4]. Aceste studii specifice genului asupra M sugerează că hormonii sexuali, în special estrogenii, contribuie major la incidența ridicată a M atât la femei, cât și la bărbați.

Utilizarea contraceptivelor hormonale combinate este asociată cu un risc crescut de 6 ori pentru accident vascular cerebral ischemic la femeile cu migrenă cu aură, ceea ce se poate datora efectelor dăunătoare ale estrogenilor asupra modificărilor factorilor de coagulare, a nivelului lipidelor și a tensiunii arteriale [9]. Prin

urmare, tipul de migrenă este esențială pentru evaluarea siguranței contraceptivelor hormonale combinate la femeile cu migrenă cu aură. Pentru a rezolva această preocupare, o declarație de consens european privind prescrierea contraceptivelor hormonale a avut patru recomandări de clasă A în 2017: (1) Evaluarea clinică pentru prezența M cu sau fără aură, precum și frecvența migrenei, plus evaluarea factorilor de risc de BCV înainte de a prescrie contraceptive hormonale; (2) Utilizarea unui instrument dedicat, ușor de utilizat pentru a diagnostica M; (3) Selectați tipul de contracepție hormonală, luând în considerare influența lor asupra riscului de IS, deoarece există produse orale cu risc ridicat (contraceptive orale combinate care conțin >35 mcg etinilestradiol) și produse orale cu risc mediu (contraceptive hormonale orale combinate care conțin ≤35 mcg etinilestradiol, pastile contraceptive combinate și inel vaginal combinat) și produse fără risc (contraceptive numai cu progestogen, inclusiv pilule orale, implant subdermic, injecție depozit și dispozitiv intrauterin care eliberează levonorgestrel); și (4) Luați în considerare contracepția non-hormonală (prezervative, dispozitiv intrauterin cu cupru, metode permanente) sau contracepția cu progestogen doar la femeile cu M cu aură care caută contracepție [31]. De asemenea, la evaluarea femeilor aflate la menopauză, 17β-estradiol transdermic și progesteron micronizat oral pot oferi avantaje de siguranță față de terapia hormonală orală pentru menopauză (utilizarea de estrogen pentru femeile care au suferit histerectomie și terapie combinată cu estrogen / progestin pentru femeile cu uter intact) datorită scăderii risc tromboembolic [18].

Implicații terapeutice, managementul migrenei și al riscului asociat la femei. Există mai multe recomandări bazate pe dovezi pentru gestionarea acută și cronică a durerilor de cap în migrenei din SUA, Canada și Europa. Acestea includ modificări ale stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat, exerciții fizice și evitarea factorilor declanșatori cunoscuți (adică stres emoțional, hormoni la femei, foamete, tulburări de somn, alcool etc.) [25].

Terapiile de primă linie pentru migrena ușoară până la moderată includ utilizarea de analgezice, cum ar fi acetaminofenul și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi naproxen, ibuprofen sau diclofenac, la debutul migrenei. Triptanii, agoniști ai receptorului 5-hidroxitriptamini, formulați special pentru migrenă sunt, de asemenea, terapii eficiente de primă linie. Sunt formule de spray oral, nazal sau injectabil. Există șapte triptani disponibili: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan. AINS pentru obținerea

ameliorării durerii în termen de două ore. Administrarea subcutanată a sumatriptanului a fost studiată ca fiind cea mai eficientă pentru ameliorarea durerii. O analiză a 68 de studii randomizate a concluzionat că, în camera de urgență, ameliorarea durerii acute a fost cel mai bine realizată prin administrarea de proclorperazină IV, metoclopramidă și sumatriptan [27]. Se observă totuși că terapia cu triptan este contraindicată bolnavilor de migrenă cu boli de inimă și hipertensiune, deoarece sunt asociați cu aritmie și accident vascular cerebral în acest subgrup de pacienți.

O terapie mai nouă pentru gestionarea M cronice este dezvoltarea terapiei cu anticorpi monoclonali cu peptida receptorului genei anti-calcitonină (anti-CGRP) [45]. CGRP este un vasodilatator puternic, eliberat din nervii perivasculari [13]. Eliberarea CGRP din ganglionul trigeminal și vasele intracraniene a fost considerată un mecanism de durere în migrenă [13]. Anticorpii anti-CGRP pot preveni M prin blocarea vasodilatației induse de CGRP. Terapiile anti-CGRP sunt sigure și eficiente pentru pacienții cu migrenă cu hipertensiune și BCV [27]. Injecția subcutanată lunară erenumab, fremanezumab și galcanezumab a fost aprobată de FDA pentru prevenirea migrenei. Studiul de evaluare a eficacității și siguranței AMG 334 comparativ cu placebo în studiul de fază III de prevenire a migrenei (ARISE) a arătat că erenumab a redus atât frecvența migrenelor (schimbare de -2,9 zile în zilele lunare de migrenă pentru Erenumab față de -1,8 zile pentru placebo) și nevoia de medicamente zilnice pentru migrenă [11]. Rimegepant, ca prim antagonist oral al receptorilor CGRP, a demonstrat recent că tratamentul unui atac de migrenă cu Rimegepant are ca rezultat un procent mai mare de pacienți care nu au dureri (19,6% față de 12,0%, $p < 0,001$) și liberi de cele mai deranjante simptome (37,6% vs. 25,2%, $p < 0,001$) la 2 ore după administrarea dozei [22]. Dar de mai mulți alți anticorpi monoclonali formulați pentru migrenă nu au încă aprobarea FDA.

Concluzii.

Medicii cardiologi, neurologi și din asistența medicală primară ar trebui să lucreze în parteneriat dacă se va reuși conștientizarea migrenei cu aură ca factor de risc pentru accident vascular cerebral și BCV. Instrumentele și algoritmi de evaluare a riscului BCV trebuie să includă migrenă cu aură ca și risc pentru accidente vasculare cerebrale viitoare și evenimente CV. Femeile cu migrenă cu aură ar trebui urmărite mai atent pe termen lung pentru riscurile de BCV și accident vascular cerebral, iar migrenele cu aură ar

trebui înregistrate în diagrama pacientului ca factor de risc al bolilor cardiovasculare. Prin strategii mai bune de prevenire și evaluare a riscurilor, în acest grup important se poate observa reducerea AVC și BCV.

Bibliografie:

1. Abanoz Y., Y. Gulen Abanoz, A. Gunduz, et al. Migraine as a risk factor for young patients with ischemic stroke: a case-control study. *Neurol Sci*, 38 (4) (2017), pp. 611-617.
2. Adelborg K., S.K. Szepliget, L. Holland-Bill, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: danish population based matched cohort study. *BMJ*, 360 (2018), p. k96.
3. Aslan G, L.E. Sade, B. Yetis, et al. Flow in the left anterior descending coronary artery in patients with migraine headache. *Am J Cardiol*, 112 (10) (2013), pp. 1540-1544.
4. Benjamin E.J., P. Muntner, A. Alonso, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 139 (10) (2019), pp. 56-e528.
5. Buring J.E., P. Hebert, J. Romero, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians' health study. *Arch Neurol*, 52 (2) (1995), pp. 129-134.
6. Buse D.C., A.I. Scher, D.W. Dodick, et al. Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the cameo study. *Mayo Clin Proc*, S0025-6196 (16) (2016), pp. 126-129.
7. Bushnell G., L.D. McCullough, I.A. Awad, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 45 (5) (2014), pp. 1545-1588.
8. Butt J.H., U. Franzmann, C. Kruuse. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review. *Headache*, 55 (1) (2015), pp. 35-54.
9. Champaloux S.W, N.K. Tepper, M. Monsour, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*, 216 (5) (2017), pp. e481-e489.
10. Chironi G.N., C.M. Boulanger, A. Simon, et al. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*, 335 (1) (2009), pp. 143-151.
11. Dodick D.W., M. Ashina, J.L. Brandes, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38 (6) (2018), pp. 1026-1037.
12. Dowson A, M.J. Mullen, R. Peatfield, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*, 117 (11) (2008), pp. 1397-1404.
13. Foreman J.C. Peptides and neurogenic inflammation. *Br Med Bull*, 43 (2) (1987), pp. 386-400.

14. Gonzalez-Quintanilla V, M. Toriello, E. Palacio, et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. a case-control study with an active comparator. *Cephalalgia*, 36 (6) (2016), pp. 552-560.
15. Gupta R.M., J. Hadaya, A. Trehan, et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*, 170 (3) (2017), pp. 522-533.
16. Hildreth C., C. Lynn, R.M. Glass JAMA patient page. migraine headache, *JAMA*, 301 (24) (2009), p. 2608
17. Kahya Eren N., N.G. Bulbul, S. Yakar Tuluçe. To be or not to be patent: The relationship between migraine and patent foramen ovale. *Headache*, 55 (7) (2015), pp. 934-942.
18. Kransdorf L.N., A.P. Mayer, J.A. Files. Neurological disease in women: stroke, cognition, and headache. *J Womens Health (Larchmt)*, 26 (5) (2017), pp. 520-523.
19. Kurth T., A.C. Winter, A.H. Eliassen, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*, 353 (2016), p. i2610.
20. Larsen J.S., E.A. Skaug, U. Wisloff, et al. Migraine and endothelial function: the HUNT3 study. *Cephalalgia*, 36 (14) (2016), pp. 1341-1349.
21. Liman T.G., K. Bachelier-Walenta, L. Neeb, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. *Cephalalgia*, 35 (2) (2015), pp. 88-94.
22. Lipton R.B., M.L. Reed, T. Kurth, et al. Framingham-Based cardiovascular risk estimates among people with episodic migraine in the us population: Results from the american migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*, 57 (10) (2017), pp. 1507-1521.
23. Lipton R.B., R. Croop, E.G. Stock, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*, 381 (2) (2019), pp. 142-149.
24. Mattle H.P., S. Evers, D. Hildick-Smith, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 37 (26) (2016), pp. 2029-2036.
25. Mayans L., A. Walling. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician*, 97 (4) (2018), pp. 243-251
26. Merikangas K.R. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*, 53 (2) (2013), pp. 230-246.
27. Orr S.L., B.W. Friedman, S. Christie, et al. Management of adults with acute migraine in the emergency department: the american headache society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache*, 56 (6) (2016), pp. 911-940.
28. Pavlovic J.M., A.A. Allshouse, N.F. Santoro, et al. Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*, 87 (1) (2016), pp. 49-56.
29. Peng K.P., Y.T. Chen, J.L. Fuh, et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*, 37 (4) (2017), pp. 327-335.
30. Rambarat C.A., I.Y. Elgendy, B.D. Johnson, et al. Migraine headache and long-term cardiovascular outcomes: an extended follow-up of the women's ischemia syndrome evaluation. *Am J Med*, 130 (6) (2017), pp. 738-743.
31. Sacco S, G.S. Merki-Feld, A.E. KL, J. Bitzer, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the european headache federation (EHF) and the European society of contraception and reproductive health (ESC). *J Headache Pain*, 18 (1) (2017), p. 108.
32. Schürks M, R.Y. Zee, J.E. Buring, et al. ACE d/i polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. *Neurology*, 72 (7) (2009), pp. 650-656.
33. Schürks M., J.E. Buring, P.M. Ridker, et al. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study. *PLoS One*, 6 (7) (2011), p. e22106.
34. Schurks M., P.M. Rist, M.E. Bigal, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339 (2009), pp. b3914-b3925.
35. Schürks M., P.M. Rist, M.E. Bigal, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339 (2009), p. b3914.
36. Schurks M., R.Y. Zee, J.E. Buring. Interrelationships among the mthfr 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology*, 71 (7) (2008), pp. 505-513.
37. Silberstein S.D., D.W. Dodick. Migraine genetics: part ii. *Headache*, 53 (8) (2013), pp. 1218-1229.
38. Silvestry F.E., M.S. Cohen, L.B. Armsby, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial Septal defect and patent foramen ovale: from the American society of echocardiography and society for cardiac angiography and interventions *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (8) (2015), pp. 910-958.
39. Snijder R.J., J.G. Luermans, A.H. de Heijet al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm is strongly associated with migraine with aura: a large observational study. *J Am Heart Assoc*, 5 (12) (2016), Article e003771.
40. Sommer R.J., T. Nazif, L. Privitera, et al. Retrospective review of thienopyridione therapy in migraineurs with patent foramen ovale. *Neurology*, 91 (2018), pp. 1002-1009.
41. Steiner T.J., L.J. Stovner, T. Vos, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*, 19 (1) (2018), p. 17
42. Surendran P, F. Drenos, R. Young, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet*, 48 (10) (2016), pp. 1151-1161.
43. Takagi H, T. Umemoto, A. Group. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale. *J Cardiol*, 67 (6) (2016), pp. 493-503.
44. Tariq N, S.J. Tepper, J.S. Kriegler. Patent foramen ovale and migraine: closing the debate—a review. *Headache*, 56 (3) (2016), pp. 462-478.
45. Tepper S, M. Ashina, U. Reuter, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 16 (6) (2017), pp. 425-434.

46. Tobis J.M., A. Charles, S.D. Silberstein, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the premium trial. *J Am Coll Cardiol*, 70 (22) (2017), pp. 2766-2774.
47. van Oosterhout W.P.J., G.G. Schoonman, E.W. van Zwet, et al. Female sex hormones in men with migraine. *Neurology*, 91 (4) (2018), pp. e374-e381.
48. Victor T.W., X. Hu, J.C. Campbell, et al. Migraine prevalence by age and sex in the united states: a life-span study. *Cephalalgia*, 30 (9) (2010), pp. 1065-1072.
49. West B.H., N. Nouredin, Y. Mamzhi, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke*, 49 (5) (2018), pp. 1123-1128.