

**Universitatea de Medicină și Farmacie
CRAIOVA**

Teză de doctorat

Rezumat

**Cercetări asupra *managementului* terapeutic al migrenei
(Research on therapeutic management of migraine)**

**Conducător,
Prof. Univ. Dr. Florica POPESCU**

**PhD Student,
Mihaela Bianca ANOAIKA**

2014

Cuprins

PARTEA GENERALĂ	3
INTRODUCERE.....	3
CAP 1. ISTORIA MIGRENEI	3
CAP 2. CLASIFICAREA, CARACTERISTICELE CLINICE ȘI CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ALE MIGRENEI	3
CAP 3. FIZIOPATOLOGIA MIGRENEI	4
CAP 4. TRATAMENTUL MIGRENEI	5
CONTRIBUȚII PERSONALE:	6
CAP 5. CERCETARE INDIVIDUALĂ (I):	6
EFICACITATEA MEDICAMENTULUI TELCAGEPANT ÎN TRATAMENTUL ACUT AL MIGRENEI. EFECTE ASUPRA DIZABILITĂȚII ASOCIATE MIGRENEI. UN STUDIU PILOT	6
INTRODUCERE.....	6
<i>Corelația dintre fiziopatologia migrenei și medicația considerată</i>	6
<i>Cercetare personală</i>	7
<i>Justificarea dozei medicamentului</i>	8
<i>Analiză statistică</i>	8
<i>Rezultate</i>	8
<i>Analiza per pacient</i>	8
<i>Numărul de atacuri tratate în timpul studiului</i>	9
<i>Eficacitatea</i>	9
<i>Tolerabilitatea și siguranță</i>	11
<i>Discuții</i>	12
<i>Concluzii</i>	13
CAP 6. CERCETARE PERSONALĂ (II):	13
ACIDUL ACETILSALICILIC ÎN PREVENIREA MIGRENEI CU AURA. STUDIU RETROSPECTIV	13
<i>Opțiuni posibile pentru tratamentul profilactic al MA</i>	14
<i>Argumentație</i>	14
<i>Pacienți și metodă</i>	14
<i>Analiza statistică</i>	15
<i>Rezultate</i>	15
<i>Discuții</i>	16
<i>Concluzii</i>	16
<i>Concluzii generale</i>	17
<i>Publicații personale</i>	18
BIBLIOGRAFIE.....	18
PRESCURTĂRI.....	21

PARTEA GENERALĂ

Introducere

Migrena este caracterizată de o serie de condiții neurologice în care creierul și țesuturile nervoase asociate sunt direct implicate în timpul unui atac. Această manifestare, considerată pe vremuri o tulburare a vaselor de sânge, este privită în zilele noastre, după dovezi convingătoare furnizate de o intensă cercetare, ca o îngemănare extrem de complexă între importante impulsuri ale sistemului nervos periferic și cel central, cu sistemul trigeminovascular și cortexul cerebral în rolul principal.

În prezent, eforturile sunt concentrate asupra dezvoltării anumitor medicamente eficiente în terapia acută a migrenei, care să acționeze ca inhibitoare ale mecanismelor vasodilatatoare și care să poată duce la mai puține efecte secundare. Sunt cercetate și anumite medicamente de prevenție a migrenei care să acționeze asupra aerei migrenoase.

Cap 1. Istoria migrenei

Migrena are o istorie antică, fiind cunoscută încă din neolitic [1].

Cu toate acestea, este surprinzător faptul că medicamentele antimigrenoase eficiente au fost, până de curând, limitate ca număr. Doar în ultimele decenii s-au făcut pași mari în dezvoltarea medicamentelor antimigrenoase [2].

Cap 2. Clasificarea, caracteristicile clinice și criteriile de diagnostic ale migrenei

Cercetarea de bază și cercetarea clinică a identificat sistemele anatomice și funcționale ale căilor durerii cefalice, ale anomaliilor genetice în anumite forme de cefalee primară (migrena hemiplegică) și a determinat cercetătorii și specialiștii să revizuiască vechea clasificare a cefaleelor [3]. Noua clasificare are meritul de a face ordine în criteriile de diagnostic ale diferitelor subtipuri de cefalee, dar mai ales de a propune idei noi pentru linii de cercetare ulterioare.

Migrena este o tulburare caracterizată de atacuri recurente care au loc, printr-o cascada de evenimente, grupate în diferite stadii (premonitoriu, aura, cefalalgia și de rezoluție), pe parcursul mai multor ore sau zile [4].

Diagnosticul migrenei este clinic și se bazează pe istoria clinică, pe un examen obiectiv precum și pe îndeplinirea criteriilor diagnostice [3]. Nu exista teste de diagnostic specifice migrenei.

Caracteristicile clinice proprii ale migrenei includ greața, fotofobia, fonofobia și exacerbarea durerii de către activitatea fizică.

Unii pacienți manifestă aura migrenoasă, o disfuncție cerebrală focală caracterizată de tulburări vizuale, senzoriale, verbale sau motorii [5].

Cap 3. Fiziopatologia migrenei

Putem distinge, din punct de vedere fiziopatologic, trei faze ale migrenei, bazându-ne pe caracteristicile sale clinice, și anume: faza premergătoare (incipientă), aura și cefalalgia.

Mecanismele neuronale și vasculare care stau la baza declanșării fazei premergătoare a migrenei sunt încă necunoscute. Unele studii indică faptul ca declansarea migrenei poate fi legată de mutații ale canalelor ionice la nivel cerebral care afectezeaza excitabilitatea membranelor, provocând astfel o serie de disfuncții cerebrale care stau la baza unui număr de boli, așa numitele canalopatii [6].

În ipoteza neurovasculară se poate explica faza ulterioară, ce provoacă simptomele de aură și cefalee [7]. Odată ce „generatorul de migrenă” a fost declanșat, scăderea locală a fluxului sangvin cerebral poate fi urmată de un val de depresie corticală [8]. Acest aspect este responsabil de declansarea aurei migrenoase.

Valul de depresie corticală pare, de asemenea, implicat în activarea neuronilor nociceptivi (prima diviziune a nervului trigemen) care inervează arterele craniene în dura mater cu eliberarea mai multor substance vasodilatatoare la acest nivel, provocind o vasodilatație craniană [9].

Această activare neuronală este transmisă la nucleul trigeminal al trunchiului cerebral și la diviziunea superioară din măduva spinării cervicale și apoi mai departe la centrele corticale superioare, care înregistrează durerea, fotofobia și fonofobia. Nucleul trigeminal este în legătura de asemenea cu centrele nervoase din trunchiul cerebral adiacent, cum ar fi nucleul tractului solitar, care activat, mediază greața și vărsăturile [10].

Activarea fibrelor trigeminale declansează, de asemenea, eliberarea de mediatori ai inflamației din terminațiile nervoase care determină vasodilatație și activarea nervilor perivasculari. Se produce în acest fel o

inflamație neurogenă care menține stimularea nervului trigemen, având drept consecință persistența cefaleei [11].

Considerând ipoteza neurovasculară a migrenei putem afirma că medicamentele antimigrenoase determină vasoconstricția vaselor craniene extracerebrale dilatate, reducând astfel eliberarea de neuropeptide și extravazarea de proteine plasmaticice la nivelul vaselor durale, fapt care determină inhibarea transmiterii impulsului nervos la nivel central în cadrul sistemului trigeminovascular [12].

Cap 4. Tratamentul migrenei

Medicamentele utilizate în tratamentul migrenei pot fi împărțite în două grupe: agenți care elimină atacul migrenos (medicamente contra migrenei acute) și agenții care vizează prevenirea acestuia (medicamente profilactice) [13]. Ambele grupuri includ medicamente specifice și medicamente nespecifice.

Medicamente antimigrenoase acute disponibile în prezent sunt:

- medicamente nespecifice: medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (NSAID), opioide și antiemetice.
- medicamente specifice: derivații de ergot și triptanii.

Descoperirea de noi medicamente antimigrenoase (antagoniști ai CGRP, agoniști ai 5-HT_{1F}, antagoniști ai receptorilor glutamatului, antagoniști ai receptorilor VPAC / PAC, inhibitori ai sintezei NO, agoniști ai acidului Gamma-aminobutiric, antagoniști ai Dopaminei).

Față de medicamentele antimigrenoase specifice disponibile în prezent, aceste noi clase de medicamente nu provoacă vasoconstricție:

Prevenirea migrenei are drept scop reducerea frecvenței, duratei și severității atacului. Beneficiile secundare includ un răspuns mai bun la medicamentatia acută, o reducere a dizabilității și, eventual, un risc mai redus al progresiei migrenei spre o formă severă cronică [14].

Dintre medicamentele profilactice convenționale fac parte următoarele clase [15]:

- Antiepileptice
- Beta-adrenoblocante
- Antidepresive
- Agenți antiserotoninergici
- Calciu blocante

iar dintre cele emergente amintim:

- ACE- inhibitori și sartani
- Vitamine, minerale și agenți pe bază de plante

- Toxina botulinică de tip A
- Tonabersat

CONTRIBUȚII PERSONALE:

Cap 5. **CERCETARE INDIVIDUALĂ (I):**

Eficacitatea medicamentului *Telcagepant* în tratamentul acut al migrenei. Efecte asupra dizabilității asociate migrenei. Un studiu pilot

Introducere

Tratamentul actual standard specific pentru atacul migrenos este reprezentat de catre triptani care acționează asupra sistemului serotoninergic. Triptanii sunt eficienți în majoritatea pacienților cu migrena [16] și, în general, sunt bine tolerați. Din cauza proprietăților lor vasoconstrictoare, datorate efectelor 5-HT_{1B} mediate, triptanii sunt însă contraindicați la pacienții cu boală coronariană, boală cerebrovasculară, sau la pacienții cu factori de risc semnificativ pentru aceste patologii [17].

O atenție deosebită s-a acordat recent asupra rolului CGRP în fiziopatologia migrenei [18]. Antagoniștii receptorilor CGRP nu au proprietăți vasoconstrictoare directe [19] și pot conferi astfel un avantaj asupra triptanilor în tratamentul acut al migrenei.

În studiile clinice cu antagoniști ai receptorilor CGRP a fost demonstrată eficacitatea, comparabilă cu cea a triptanilor și buna toleranță a acestora în tratamentul unui singur atac migrenos [20, 21].

Corelația dintre fiziopatologia migrenei și medicația considerată

Doi mediatori principali (5-HT [22] și CGRP [23]) împreună cu receptorii corespunzători sunt implicați în fiziopatologia migrenei. Aceste cercetări au condus la dezvoltarea unor agenți eficienți în tratamentul acut al migrenei [24].

Triptanii care acționează la nivelul receptorilor de serotonină 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, și, în parte, la nivelul receptorului 5-HT_{1F} sunt contraindicați la pacienții cu boli cardiovasculare.

Astfel, a devenit evident ca obiectivele farmacologice alternative pot fi necesare pentru a depăși limitările triptanilor.

Noile medicamente anti-migrenoase ca antagoniștii receptorului CGRP (Gepanti), par a fi eficiente în tratamentul acut al migrenei [24].

Considerații privind investigațiile preclinice și clinice cu antagoniștii CGRP

Ținând cont de rezultatele pozitive ale studiilor de fază II și III cu antagoniștii CGRP [25, 26] și de tolerabilitatea excelentă a acestora [20], posibilitatea unei noi clase de medicamente antimigrenoase specifice devine o realitate.

Antagoniștii CGRP ar putea fi prima clasă de medicamente antimigrenoase non-vasoconstrictoare.

Studiile clinice au produs date încurajatoare în ceea ce privește procentul de pacienți fără cefalee și rata scăzută de recurență a acesteia, post-tratament.

Rezultatele din studiile clinice recent finalizate ne-a determinat să investigăm eficacitatea pe termen lung și tolerabilitatea medicamentului Telcagepant (MK-0974) în tratamentul migrenei acute și efectul său asupra dizabilității asociate migrenei.

Cercetare personală

Am codus un studiu observațional longitudinal pentru a examina eficacitatea și tolerabilitatea MK-0974 pentru tratamentul acut pe termen lung al migrenei și efectul său asupra dizabilității asociate migrenei [27].

Obiectivele principale au fost de a estima eficacitatea MK-0974 comparativ cu rizatriptan, măsurată prin lipsa de durere la 2 ore după administrarea dozei în tratamentul acut pe termen lung al migrenei.

Obiectivele secundare au fost de a evalua siguranța și tolerabilitatea MK-0974, comparativ cu rizatriptan în tratamentul acut pe termen lung al migrenei.

Pacienții care au îndeplinit toate criteriile de includere în studiu au fost înscrși și li s-au furnizat medicamentele în studiu.

Toți pacienții au trebuit să dea acordul în scris, înainte de orice procedură în curs de studiu.

Pacienților le-au fost furnizate suficiente medicamente pentru a trata până la 8 atacuri de migrenă pe luna, timp de 12 luni și au fost rugați să înregistreze detaliile fiecărui atac într-un jurnal.

Lista parametrilor de eficacitate au fost:

- Evaluare gradului de severitate al cefaleei, măsurată pe următoarea scală:

0 = nici o durere; 1 = durere ușoară; 2 = durere moderată; 3 = durere severă.

- Prezența sau absența simptomelor asociate (fotofobie, fonofobie, greață și vărsături).

- capacitatea funcțională, măsurată pe următoarea scală: capacitatea de a efectua activitățile de zi cu zi: Normală; afectată Moderat; afectată Sever; Imposibilitatea de a efectua activități; Necesită repaus la pat.

- Revenirea cefaleei și folosirea de medicamente adiționale.

Lista parametrilor pentru evaluarea siguranței:

- Screening-ul standard pre și post-studiu (istoria clinică și examenul fizic, semnele vitale, ECG, teste de laborator (inclusiv hematologice, chimice, analiză de urină și test de sarcină pentru femei aflate la vârsta fertilă).
- reacții adverse subiective înregistrate în jurnalul pacientului.

Justificarea dozei medicamentului

Pe baza constatărilor din studiul de faza 2 [25, 26] a fost aleasă o doză de 300 mg de MK-0974 pentru acest studiu.

Analiză statistică

Obiectivul primar de eficacitate a fost lipsa de durere la 2 ore. Procentul atacurilor pacienților cu lipsa de durere la 2 ore post-doza a fost sintetizat în mod descriptiv în fiecare grup de tratament. Alți parametri de eficacitate precum ameliorarea durerii la 2 ore, absența simptomelor asociate la 2 și 24 de ore (fotofobie, fonofobie, greață și vărsături) și persistența lipsei de durere de la 2 până la 24 de ore post-tratament, au fost sintetizate și analizate cu aceeași metodologie. Au fost, de asemenea, efectuate analize pe subgrupuri de pacienți în funcție de terapia abituală a acestora (cei care utilizau triptani și cei care nu utilizau triptani) ai parametrilor de eficacitate: lipsa de durere, ameliorarea durerii la 2 ore și persistența lipsei de durere de la 2 la 24 de ore. Datele conținute au fost prezentate ca medie \pm SD iar datele categoriale ca numere și procente. Comparațiile dintre datele pre-tratament și de follow-up au fost evaluate folosind ANOVA pentru măsurători repetate, în timp ce variabilele categoriale au fost comparate prin utilizarea testului χ^2 . Datele au fost preluate și revizuite în Microsoft Excel iar analiza statistică a fost realizată cu SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Toate *2-tailed* $P < 0,05$ au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

Rezultate

Analiza per pacient

Caracteristicile pacienților pe grupuri de tratament sunt cuprinse în tabelul 5.3.

Tab. 5.3

	Telcagepant N=14	Rizatriptan N=10
Female gender	11 (78.6%)	7 (70%)
Age (years)	43.1 ± 7.3	42.3 ± 8.3
Migraine usually preceded by aura	4 (28.6%)	2 (20%)
Attacks/month in the last 2 months	3.6 ± 1.5	4.5 ± 2.4
Usual migraine treatment:		
Triptan	7 (50%)	4 (40%)
NSAID	2 (14.3%)	2 (20%)
NSAID and triptan	4 (28.6%)	3 (30%)
Other	1 (7.1%)	1 (10%)
None	0	0

Grupurile de tratament au avut profile demografice similare în general, cu o vârstă medie de 42.7±8.8 ani (interval 27-61ani) cuprinzând în principal pacienți de sex feminin (78,6%).

Numărul de atacuri tratate în timpul studiului

În total, au fost tratate 384 de atacuri cu telcagepant și 320 cu rizatriptan. Numărul mediu de atacuri tratate cu medicația în studiu pe întreaga perioadă a fost respectiv 26 vs. 29.

Eficacitatea

Eficacitatea este rezumată în tabelul 5.4.

Tab. 5.4

	Telcagepant N=384	Rizatriptan N=320	p-value
Pain freedom 2 hours	233 (60.7%)	222 (69.4%)	0.020
2 to 24-hour sustained pain freedom	364 (94.8%)	298 (93.1%)	0.441
Pain relief 2 hours	58 (15%)	157 (49%)	<0.001
No phonophobia 2 hours	23 (6.0%)	11 (3.4%)	0.163
No phonophobia 24 hours	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0.874
No photophobia 2 hours	39 (10.2%)	10 (3.1%)	0.001
No photophobia 24 hours	4 (1.0%)	0	0.184
No nausea 2 hours	45 (11.7%)	15 (4.7%)	0.001
No nausea 24 hours	3 (0.8%)	0	0.316
No vomiting 2 hours	5 (1.3%)	2 (0.6%)	0.603
No vomiting 24 hours	0	0	-
Pain freedom 2 hours			
Triptan users	210 (54.7%)	208 (65%)	0.007
Non-triptan users	23 (6.0%)	14 (4.4%)	0.432

Toate rezultatele la 2 ore au arătat o tendință în favoarea terapiei

cu rizatriptan. Măsurile ulterioare la 24 de ore (sau persistența lipsei de durere de la 2 la 24 de ore), au apărut mai asemănătoare între cele două grupuri de tratament. Analiza răspunsurilor la terapie în subgrupul de pacienți care utilizau în mod obișnuit triptanii a demonstrat diferențe în favoarea rizatriptanului în timp ce în subgrupul de pacienți care nu utilizau în mod obișnuit triptanii răspunsurile erau asemănătoare.

Capacitatea funcțională este rezumată în tabelul 5.5.

Tab. 5.5

	Telcagepant	Rizatriptan	p-value
<i>Per-attacks analysis</i>			
Normal functional ability after 2 hours	279/384(72.7%)	228/320(71.3%)	0.742
Normal functional ability after 24 hours	373/384(97.1%)	298/320(93.1%)	0.020
<i>Per-patient analysis</i>			
MIDAS (1 month period)			
Baseline	7.9 ± 9.2	8.0 ± 7.6	
At 1 month	5.9 ± 9.8	6.0 ± 8.2	
At 2 months	6.7 ± 11.7	6.9 ± 9.2	0.752
At 3 months	6.8 ± 13.9	7.0 ± 8.5	
At 12 months	3.7 ± 4.6	4.0 ± 4.3	
MIDAS (3months period)			
At 3 months	10.5 ± 9.9	10.0 ± 9.1	0.901
At 6 months	11.6 ± 9.2	11.7 ± 9.4	0.979
Pain (0 - 10)			
At 3 months	5.2 ± 2.4	6.2 ± 2.9	0.366
At 6 months	5.2 ± 2.3	6.3 ± 2.1	0.244
Days with migraine			
At 3 months	11.9 ± 7.1	12.8 ± 5.1	0.736
At 6 months	11.5 ± 8.5	12.7 ± 7.6	0.725

Rezultatele au fost similare în ambele grupuri, la măsurile la 2 oră post- tratament. La măsurile la 24 de ore, diferențele au fost în mod clar în favoarea telcagepantului.

Diferențele de scor MIDAS între momentul inițial și anumite momente din follow-up sunt prezentate în tabelul 5.5. Rezultatele au fost similare la ambele grupuri.

Ratele de durere de cap lunare pe intervale de 3 luni sunt prezentate în Figura 5.5.

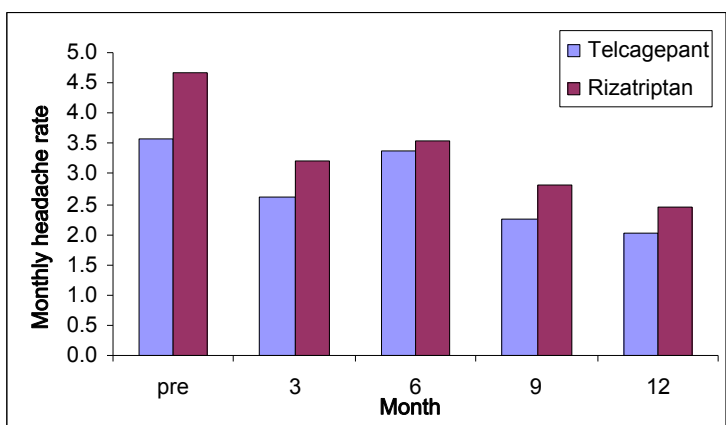


Fig. 5.5. Rate lunare pentru Telcagepant

În ambele grupuri de tratament rata lunară de durere de cap scade în timp. Grupurile de tratament au apărut în general similare deși rata de cefalee are tendința sa fie, numeric mai mică în grupul „telcagepant” decât în grupul „rizatriptan”, la cele mai multe intervale de timp.

Tolerabilitatea și siguranță

Evenimentele adverse raportate sunt cuprinse în tabelul 5.6.

Tab. 5.6

	Telcagepant N=14	Rizatriptan N=10
One or more adverse event	6 (42.9%)	5 (50%)
Drug-related adverse event	4 (28.6%)	4 (40%)
Serious adverse events	0	0
Triptan related adverse event	3 (21.4%)	3 (30%)
Discontinuation because of adverse events	0	0
Common adverse events:		
Abdominal pain	1 (7.1%)	0
Asthenia	1 (7.1%)	2 (20%)
Dizziness	1 (7.1%)	1 (10%)
Dry mouth	2 (14.2%)	2 (20%)
Paresthesia	2 (14.2%)	2 (20%)
Dysuria	2 (14.2%)	0
Myalgia	1 (7.1%)	0
Upper respiratory tract infection	1 (7.1%)	1 (10%)
Hemorrhoids	1 (7.1%)	0

Atât telcagepant cât și rizatriptan au fost în general bine tolerate. Cu toate acestea, mai puține evenimente adverse specifice au fost raportate pentru telcagepant vs. rizatriptan. Nu au existat modificari importante ale parametrilor de laborator și nici evenimente adverse grave.

Discuții

Studiul nostru susține ipoteza că CGRP joacă un rol important în patogeneza migrenei și că antagoniștii receptorilor CGRP precum telcagepant sunt eficienți în tratamentul pe termen lung al simptomelor migrenei ca și cefalea, fotofobia, fonofobia și greața și de asemenea sunt bine tolerați.

Un total de 384 de atacuri au fost tratate cu telcagepant și 320 cu rizatriptan pe o perioadă de 12 luni.

În studiile precedente de faza III [20,28], pacienții au tratat un singur atac de migrenă. Ratele de eficacitate pentru lipsa de durere la 2 ore, post telcagepant 300 mg, au fost comparabile în cele 2 studii, au fost semnificativ mai eficiente decât cele cu placebo la toate obiectivele finale de eficacitate și comparabile cu cele obținute cu zolmitriptan 5 mg.

În studiul nostru rizatriptan a aparut numeric mai eficient decât telcagepant pentru tratarea atacurilor de migrenă ușoare, moderate sau severe la 2 ore după administrarea dozei. Aceste diferențe numerice de eficacitate nu au fost susținute în timp. La 2 ore după administrarea dozei de telcagepant, s-au obținut rate de răspuns mai mari pentru lipsa de fonofobie, fotofobie și greață, și rate comparabile în ceea ce privește persistența lipsei de durere de la 2 până la 24 de ore. Într-o analiză post-hoc al parametrului de lipsa de durere la 2-ore post-doza între subgrupurile de pacienți (triptan vs. non-triptan), rizatriptan a arătat rate de răspuns numerice mai mari decât telcagepant la pacienții care utilizau triptanii în mod obișnuit în tratamentul atacului de migrenă; cele 2 subgrupuri de tratament au fost mai similare în rândul pacienților care nu utilizau în mod obișnuit triptanii. Această constatare sugerează faptul că avantajul numeric de eficacitate observat în cazul terapiei cu rizatriptan în ceea ce privește lipsa de durere la 2 ore post-doza pare a fi limitată la acei pacienți care folosesc de obicei triptanii. În ambele grupuri de tratament s-a observat un efect al terapiei constant în timp.

Telcagepant a fost bine tolerat, cu un profil al efectelor adverse similar cu cel al rizatriptan-ului. Reacțiile adverse specifice mai puțin frecvente pentru telcagepant față de rizatriptan, în acest studiu, au fost durerile abdominale, astenia, amețeala, uscăciunea gurii, paresteziile, infecțiile tractului respirator superior. Nu s-au observat modificări relevante ale parametrilor de laborator.

Punctul forte al acestui studiu este factorul temporal, acela de a observa eficacitatea și tolerabilitatea în timp. Un alt punct forte este reprezentat de gama largă a parametrilor în cadrul obiectivelor primare și secundare care au fost specificate anterior precum și analiza de obiective de explorare selectate, care a inclus rezultatele de invaliditate funcțională.

Rezultatele funcționale au demonstrat în mod clar reducerea

dizabilității și îmbunătățirea calității vieții în ambele tratamente.

Tratamentul cu telcagepant în comparație cu rizatriptan a dus la o revenire semnificativă din punct de vedere statistic a capacității funcționale la normal, la 24 ore post-doza; rezultatele obținute la 2 ore au fost similare în ambele tratamente.

Măsurile de scor MIDAS între momentul inițial și evaluarea în follow-up la 1, a 2-a, a 3-a, a 6-a, a 12-a luna după tratament, nu au demonstrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri. Numărul de zile cu dureri de cap și media scor-ului de severitate a atacului (cum este definit în MIDAS) au fost similare la măsurile de la a 3-a și de la a 6-a luna în cele două grupuri.

Nu au existat evenimente cardiovasculare în studiul de față, dar, cu toate ca telcagepant nu este un vasoconstrictor direct și deci, în principiu, administrarea sa este sigură la pacienții cu boală vasculară cunoscută, acești pacienți au fost excluși din acest studiu.

Concluzii

Datele noastre pot sugera ca antagoniștii receptorilor CGRP evidențiază eficiența în tratamentul atacurilor moderate și severe de migrenă cu reducerea duratei migrenei și în mod potențial, a frecvenței în timp. Eficacitatea lor este demonstrată mai ales prin lipsa de durere, ameliorarea simptomelor asociate și invalidității funcționale. În plus, se evidențiază un efect prelungit de acțiune în comparație cu triptanii. Acest lucru ar putea sugera nu doar mai puține cefalee de „rebound” dar poate chiar și o eventuală utilizare profilactică a acestora. În plus, au fost raportate efecte adverse minore și nici un efect secundar cardiovascular. Acest lucru se datorează, probabil, lipsei proprietății vasoconstrictoare și, de asemenea sugerează că vasoconstricția nu este necesară pentru a elimina crizele de migrenă acută. Această lipsă de activitate vasoconstrictoare directă poate reprezenta un avantaj important asupra triptanilor.

Pentru a evalua în continuare aceste observații sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga un număr mai mare de pacienți și monitorizarea efectului de telcagepant până la 48 de ore post-doza.

Cap 6. CERCETARE PERSONALĂ (II):

Acidul acetilsalicilic în prevenirea migrenei cu aura.

Studiu retrospectiv

Introducere

Expansiunea depresiei corticale (CSD) stă la baza mecanismului aurei [29] și eventual, la activarea nocicepției trigeminale cu declanșarea

mecanismelor implicate în cefalea migrenoasă [30]. Pragul de inițiere a depresiei corticale (CD) probabil este mai mic la migrenosi decât la populația normală și eventul este legat de hiperexcitabilitatea globală cerebrală [31].

Concentrația mare de glutamat și aspartat în patul vascular cerebral poate contribui la inițierea și propagarea CSD și aurei.

Pe baza acestor considerații, în mod teoretic, orice tratament profilactic cu antiagreganți poate preveni atacul de migrenă cu aură (MA) prin inhibarea eliberării conținutului corpiilor denși la nivel plachetar.

Prin urmare, ne-am pus întrebarea dacă un tratament cu acid acetilsalicilic (ASA), un antiagregant plachetar, poate fi util în tratamentul profilactic al MA.

Opțiuni posibile pentru tratamentul profilactic al MA

Eliberarea de glutamat de la nivelul trombocitelor și al neuronilor poate constitui un pas important în declanșarea depolarizării neuronale și a apariției aurei.

În acest fel, medicamente care ar putea interfera cu impactul glutamatului asupra neuronilor hiperexcitabili, poate preveni atacurile de MA.

O altă opțiune posibilă pentru tratamentul profilactic al MA este de a reduce pragul scăzut de activare și agregare al trombocitelor la pacienții MA.

Argumentație

Scopul acestui studiu este de a evalua dacă acidul acetilsalicilic, un medicament antiplachetar care inhibă ireversibil ciclooxygenaza plachetară (COX) -1, etapa cheie în producerea de TXA₂ din acid arahidonic (AA), poate fi util în tratamentul profilactic al MA. ASA are o puternică activitate antiagregantă [32] care este datorată în primul rând blocării ireversibile a activității ciclooxygenazei 1, [33]enzimă care catalizează transformarea acidului arahidonic în endoperoxizi ciclici PGG₂ și PGH₂, produsele intermediare în producția de tromboxan A₂, [34, 35]. care induce agregarea plachetară și de prostaciclina, un antiagregant plachetar. Aceasta dilema a terapiei cu aspirina poate fi evitată prin utilizarea de doze mici de aspirina [36]. Rezultatele unor studii care au folosit terapia cu doze mici de ASA în profilaxia migrenei, au avut rezultate contradictorii [37-40].

Pacienți și metodă

Am analizat retrospectiv cartotecile a 203 pacienți (139 femei și 64 bărbați, vârsta cuprinsă între 8-87 ani, medie 34,2 ± 12,74), cu

diagnostic de MA în conformitate cu criteriile ICHD II, studiați și tratați la Universitatea din Torino în perioada 1988-2007.

95 de subiecți (46,8%) au fost tratați cu doze mici de ASA, 108 (53,2%) cu alte tratamente profilactice utilizate în mod normal pentru migrena, pe o perioadă care a variat de la cel puțin 4 luni la 194 luni.

ASA a fost administrat în doza de 300 mg/zi, timp de 4 luni, apoi 200 mg/ zi timp de 1 luna și apoi 100 mg/zi pe toata perioada studiului.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea și tolerabilitatea acidului acetilsalicilic administrat pentru profilaxia migrenei cu aura în comparație cu alte tratamente profilactice utilizate în mod normal pentru migrena într-un cadru clinic real.

Jurnalul pacienților în care erau trecute frecvența durerii cefalalgice, durata, intensitatea, disabilitatea și simptomele asociate precum și durata aurei au fost evaluate înainte și după încheierea tratamentului.

Analizând acești parametri a fost data o evaluare pozitivă sau negativă cu privire la răspunsul la tratamente.

S-au analizat frecvența atacurilor și durata aura în grupul de pacienți tratați cu AAS.

Au fost analizate, de asemenea, evenimentele adverse în cele două grupuri.

Pacienții au fost selectați în funcție de următoarele criterii:

- antecedente de migrenă cu aură și / sau aură fără migrenă;
- atacurile au loc cel puțin o dată pe lună;
- lipsa unei patologii actuale sau precedente.

Analiza statistică

Datele continue au fost prezentate ca medie \pm SD iar datele categoriale ca numere și procente. Variabilele normal distribuite au fost comparate prin testul Student iar variabilele categoriale au fost comparate prin utilizarea testului χ^2 utilizând Fisher's exact test sau Yates' continuity correction atunci când a fost necesar. Diferențele dintre pre și post tratament cu ASA au fost evaluate prin utilizarea testului t Student pentru eșantioane perechi. Datele au fost colectate și revizuite în Microsoft Excel și analiza statistică a fost realizată cu SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Toate 2-tailed P <0,05 au fost considerate semnificative di punct de vedere statistic.

Rezultate

Optzeci și patru de pacienți (88,4%) tratați cu ASA au prezentată rezultate pozitive, în timp ce numai 64 de pacienți (59,3%), tratați cu alte medicamente profilactice au prezentat rezultate pozitive (p <0,001).

Frecvența atacurilor la pacienții tratați cu ASA a scăzut semnificativ

de la $3,83 \pm 1,57$ pre-tratament a $1,38 \pm 0,87$ post- tratament ($p < 0,001$). Durata aurei (min) a fost redus semnificativ de la 36.21 ± 19.80 pre-tratament la $22,0 \pm 15,5$ post-tratament ($p < 0,001$). În 7 din cei 95 de pacienti tratati cu ASA (7,3%), MA a dispărut în totalitate. Doar 11 din 95 (11,5%) pacienți nu au raspuns la tratament.

ASA a fost bine tolerată. O usoară gastralgie ușoară a fost unicul eveniment advers raportat în 17 din cei 95 de pacienți (17,9%) tratați cu ASA.

Discuții

Pe baza acestor date de analiză retrospectivă, ASA a părut mai eficace în tratamentul preventiv al MA în comparatie cu alte tratamente profilactice utilizate în mod normal pentru migrenă. ASA reduce semnificativ frecvența atacurilor și durata aurei [41]. Astfel, în studiul nostru, ASA pare să acționeze asupra mecanismul de producere al aurei.

Prin intermediul datelor experimentale cu privire la declanșarea MA, s-a demonstrat că modificari ale homeostaziei ionilor la nivel cerebral, în special ionii de glutamat, care produc hipoperfuzie corticala prin intermediul depolarizării neuronale [16] joacă un rol critic în initierea și propagarea CD. Glutamatul este eliberat în circulația cerebrală din corpii densi ai trombocitelor în timpul crizelor de migrenă, atunci când are loc activarea trombocitelor ce cauzeaza o posibilă ischemie cerebrală focala, evenimente care pot determina eliberarea de potasiu și glutamat din glia și neuronii corticali cu producerea aurei [42].

Astfel, orice medicament care determină inhibarea activării plachetare și a secreției de aminoacizi excitatori din corpii densi plachetari în circulația cerebrală poate fi o strategie utilă în tratamentul MA.

Faptul că pacienții din studiul nostru au experimentat nu numai o reducere a aurei migrenoase ci și o reducere semnificativă a frecvenței migrenei, sugerează că inhibarea evenimentelor de CSD pot sa previna și cefalea migrenoasa.

Deoarece există în prezent dovezi convingătoare care demonstreaza cum CSD, evenimentul declansator al aurei, poate fi provocata de cresterea glutamatului extracelular, medicamentele care interferează cu lantul fiziopatologic de evenimente care pot provoca eliberarea sa, cum ar fi antiagregantele plachetare, pot fi o obtiune importanta în tratamentul pacientilor cu migrena cu aura.

Concluzii

ASA este un medicament sigur, cu efecte secundare minore care poate fi utilizat în tratamentul profilactic al MA.

Cu toate acestea, este vorba de un studiu retrospectiv iar rezultatele ar trebui să fie interpretate cu prudență și, în orice caz, confirmate de către studii prospectice.

Concluzii generale

1. Migrena, o boală cunoscută din cele mai vechi timpuri, este o tulburare neurobiologică complexă.
2. Migrena este considerată o afecțiune primară a creierului, care implică o cascadă de evenimente ce duc la activarea persistentă și inadecvată a sistemului de durere trigeminovascular.
3. Neuropeptidele vasoactive trigeminale, cum ar fi CGRP (calcitonin-gene-related peptide), sunt eliberate în timpul atacului migros.
4. Expansiunea depresiei corticale (CSD), mecanism care stă la baza producerii aurei, poate să ducă la activarea persistentă a nociceptorilor care inervează meningele și, în acest fel, să declanșeze mecanismele cefalalgice.
5. Studii recente au demonstrat că migrena este o tulburare de excitabilitate a creierului caracterizată prin dereglarea balanței corticale excitație/inhibiție, mecanisme care ar putea crea condițiile pentru declanșarea CSD.
6. Un mecanism potențial al tratamentului profilactic al migrenei este inhibarea CSD care activează aferențele trigeminovasculare.
7. A fost demonstrat că doi mediatori principali sunt implicați în fiziopatologia migrenei, și anume 5-HT și CGRP, fapt care a dus la dezvoltarea unor clase de medicamente eficiente în tratamentul acut al migrenei (triptani și gepants).
8. În primul studiu rizatriptan a apărut numeric mai eficient decât telcagepant pentru tratarea atacurilor de migrenă ușoare, moderate sau severe la 2 ore după administrarea dozei dar aceste diferențe numerice de eficacitate nu au fost susținute în timp.
9. La 2 ore după administrarea dozei de telcagepant, s-au obținut rate de răspuns mai mari pentru lipsa de fonofobie, fotofobie și greață, și rate de răspuns comparabile în ceea ce privește persistența lipsei de durere de la 2 până la 24 de ore.
10. Tratamentul cu telcagepant în comparație cu rizatriptan a dus la o reîntoarcere semnificativă din punct de vedere statistic a capacității funcționale la normal, la 24 ore post-doză.
11. Punctul forte al acestui studiu este factorul temporal, acela de a observa eficacitatea și tolerabilitatea în timp.

12. În al doilea studiu, ASA a apărut mai eficace în tratamentul profilactic pentru MA decât alte tratamente profilactice utilizate în mod normal pentru migrenă.
13. În studiul nostru, ASA pare să acționeze asupra mecanismul de producere al aurei prin reducerea frecvenței atacurilor și al duratei aurei.
14. ASA este un medicament sigur, cu efecte secundare minore care poate fi utilizat în tratamentul profilactic al MA

Publicații personale

1. Lidia Savi, **Mihaela-Bianca Anoaica**, Florica Popescu, Lorenzo Pinessi, *Low-dose of ASA in the Prophylaxis of Migraine with aura. A retrospective study*. Romanian Journal of Psychopharmacology, 4, 32-35, 2008
2. **Mihaela-Bianca Anoaica**, Florica Popescu, Paul - Gabriel Anoaica, *The efficacy of telcagepant for acute treatment of migraine and its effect on migraine associated disability*. Romanian Journal of Psychopharmacology, 13, 36-44, 2013
3. **Mihaela-Bianca Anoaica**, P.G. Anoaica, Florica Popescu, *Acetylsalicylic Acid in migraine with aura prevention. A retrospective study*. Current Health Sciences Journal, 40(2), 126-128, 2014
4. Rainero, S. Gallone, E. Rubino, P. Ponzio, W. Valfre, E. Binello, P. Fenoglio, S. Gentile, **Mihaela-Bianca Anoaica**, M. Gasparini, L. Pinessi, *Haplotype Analysis Confirms the Association Between the HCRTR2 Gene and Cluster Headache- Headache*, 48, 1108-14, 2008

References

- [1] Edmeads JJ. *Neurol What is migraine? Controversy and stalemate in migraine pathophysiology* 1991; 238: S2-5.
- [2] P.P. Humphrey, W. Feniuk, M.J. Perren, H.E. Connor, A.W. Oxford, L.H. Coates, and D. Butina. *GR43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein*. 1988, *Br.J.Pharmacol.*, 94, 1123–1132.
- [3] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1:9.
- [4] Charles A. *The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence*. *Headache* 2013; 53:413.
- [5] Cutrer FM, Huerter K. *Migraine aura*. *Neurologist* 2007; 13:118.
- [6] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Vaneijk R, Oefner PJ, Hoffman SMG, Lamerdin JE, Mhrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, Vanommen GJB, Hofker MH, Ferrari MD. & Frants RR. *Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4*. *Cell* 1996; Nov. 1;87(3): 543-52.
- [7] Saxena PR. *Rev Contemp Pharmacother* 1994; 5: 259-69.
- [8] Read SJ. & Parsons AA. In: Edvinsson L Ed *Migraine & headaches pathophysiology* London Martin Dunitz Ltd 1999.
- [9] Gulbenkian S, Cunha e Sá M, Pinto Barosso C. & Edvinsson L. In: Edvinsson L, Ed. *Migraine & headache pathophysiology* London Martin Dunitz Ltd 1999; 17-30.
- [10] S.J. Tepper, A. Rapoport and F. Sheftell. *The pathophysiology of migraine*. 2001, *Neurologist*, 7, 279–286.
- [11] D. Pietrobon and J. Striessnig. *Neurobiology of migraine*. 2003, at. *Rev. Neurosci.*, 4, 386–398.
- [12] Moskowitz MA. *Neurogenic inflammation in the pathophysiology*

-
- and treatment of migraine* Neurology 1993; Jun;43(6 Suppl. 3): S16-20.
- [13] Olesen JJ. *A review of current drugs for migraine*. Neurol 1991; 238 Suppl. 1: S23-7.
- [14] Shields KG, Goadsby PJ: *Propranolol modulates trigemino-vascular responses in thalamic ventro-postero-medial nucleus: a role in migraine?* Brain 2005, 128(Pt 1):86-97.
- [15] Lance JW, Goadsby PJ: *Mechanism and Management of Headache*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann; 2005.
- [16] Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. *Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials*. Lancet. 2001;358:1668-1675.
- [17] Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. *Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute treatment of migraine*. Headache 2004;44:414–425.
- [18] Doods H, Arndt K, Rudolf K, Just S. *CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine*. Trends Pharmacol Sci. 2007;28:580-587.
- [19] Petersen KA, Birk S, Lassen LH, et al. *The CGRP antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers*. Cephalgia 2005;25:139–147.
- [20] Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. *Antimigraine efficacy and tolerability of the novel oral CGRP receptor antagonist MK-0974: A Phase III clinical trial versus placebo and zolmitriptan*. Headache 2008;48:S7-8.
- [21] Ho AP, Dahlöf CG, Silberstein SD, et al. *Randomized, controlled, trial of telcagepant over four migraine attacks*. Cephalgia. 2010; 30:1443-1457.
- [22] Villalón, C. M, Centurion, D Valdivia, L. F., de Vries, P., Saxena, P. R, (2003). *Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends*. Curr Vase Pharmacol 1, 71-84.
- [23] Ho, T. W, Edvinsson, L., Goadsby, P. J. (2010). *CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology*. Nat Rev Neurol 6, 573-582.
- [24] Villalón, C. M., & Olesen, J. {2009}. *The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs*. Pharmacol Ther 124, 309-323.
- [25] Ho, T. et al. (2007) *Efficacy and tolerability of a novel, oral CGRP antagonist, MK-0974, in the acute treatment of migraine: results from a Phase 2 randomized, controlled, clinical trial*. Headache 47,748–749.

- [26] Olesen, J. et al. (2004) *Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine*. N.Engl. J. Med. 350, 1104–1110.
- [27] **Mihaela-Bianca Anoaica**, Florica Popescu, Paul - Gabriel Anoaica, *The efficacy of telcagepant for acute treatment of migraine and its effect on migraine associated disability*, Romanian Journal of Psychopharmacology, 13, 36-44, 2013.
- [28] Connor KM, Shapiro RE, Diener H-C, et al. *Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine*. Neurology. 2009;73:970-977.
- [29] Lauritzen M: *Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory*. Brain 1994, 117(Pt 1):199–210.
- [30] Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP: *Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms*. J Neurosci 1993, 13(3):1167–1177.
- [31] Welch KM: *Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention*. Headache 2005, 45(Suppl 1):S25– S32.
- [32] O'Brien JR: *Effects of salicylates on human platelets*. Lancet I: 779-783, 1968 42.
- [33] Moncada S, Vane JR: *Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls*. N Engl J Med 300: 1142-1147, 1979.
- [34] Moncada S, Vane JR: *Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides thromboxane A₂ and prostacyclin*. Pharmacol Rev 30: 293-331, 1979.
- [35] Roth GJ, Stanford N, Majerus PW: *Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin*. Proc Natl Acad Sci USA 72: 3073-3076, 1975.
- [36] Pareti FI, D'Angelo A, Mannucci PM, Smith JB: *Platelets and the vessel wall: how much aspirin*. Lancet i: 371-372, 1980.
- [37] Bensenor IM, Cook NR, Lee IM, Chown MJ, Hennekens CH, Buring JE. *Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women*. Cephalalgia. 2001;21:175-183.
- [38] Buring JE, Peto R, Hennekens CH. *Low-dose aspirin for migraine prophylaxis*. JAMA. 1990; 264:1711-1713.
- [39] Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. *A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study*. Cephalalgia. 2001; 21:120-128.

[40] Masel BE, Chesson AL, Peters BH, Levin HS, Alperin JB. *Platelet antagonists in migraine prophylaxis. A clinical trial using aspirin and dipyridamole*. Headache. 1980;20:13-.

[41] **Mihaela-Bianca Anoaica**, P.G. Anoaica, Florica Popescu, *Acetylsalicylic Acid in migraine with aura prevention. A retrospective study*, Current Health Sciences Journal, 40(2), 126-128, 2014.

[42] Montagna P, Sacquegna T, Cortelli P, Lugaresi E (1989) *Migraine as defect of brain oxidative metabolism: a hypothesis*. J Neurol 236:124–125.

Acronyms

5-HIAA	hydroxyindoleacetic acid	NMDA	<i>N</i> -methyl <i>D</i> -aspartate
5-HT	serotonin	nNOS	neuronal nitric oxide synthase
AI1	dopaminergic hypothalamic nucleus	NO	nitric oxide
AA	arachidonic acid	NOS	nitric oxide synthase
ACH	acetylcholine	NRM	midbrain dorsal raphe nucleus
AEs	adverse effects	NRM	midbrain dorsal raphe nucleus
AM	adrenomedullin	PACAP	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptides
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	PAG	ventrolateral periaqueductal grey
ASA	Acetylsalicylic acid	Pf	parafascicular thalamic nucleus
Au	auditory cortex	PFO	patent foramen ovale
BOLD fMRI	larger oxygen level dependent-functional magnetic resonance	PH	posterior hypothalamus
BTX-A	botulinum toxin type A	PKA	protein kinase A
CBF	cerebral blood flow	Po	posterior thalamic nucleus
CGRP	calcitonin gene-related peptide	PPE	plasma protein extravasation
CLR	receptor-like receptor	PtA	parietal association cortex;
CNS	central neural system	RAMP	receptor activity-modifying protein
CSD	cortical spreading depression	RCP	receptor component protein
CV	cardio-vascular	RSA	retrosplenial cortex
DC	direct current	RVM	rostral ventromedial medulla
EEG	electroencephalography	S1/S2	primary and secondary somatosensory cortices areas
eNOS	endothelial nitric oxide synthase	SD	spreading depression
FHM	Familial hemiplegic migraine	SNRI	serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor
GABA	gamma-aminobutyric acid	SP	substance P
GMP	guanosine monophosphate	SPG	sphenopalatine ganglion
ICHD	International Classification of Headache Disorders	SpVC	spinal trigeminal nucleus
IHS	International Headache Society	SSN	superior salivatory nucleus
iNOS	inducible nitric oxide synthase	SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
Ins	insular cortex	TCC	trigemincervical complex
LPO	lateral preoptic nucleus	TG	trigeminal ganglion
LTG	lamotrigine	TNC	trigeminal nucleus caudalis
M1/M2	motor cortices areas	TNF	tumor necrosis factor
MA	migraine with aura	TVS	trigeminal vascular system
MAO	monoamine oxidase	TXA2	thromboxane A2
MAPKs	mitogen-activated protein kinases	V1/V2	visual cortex
MCs	dural mast cells	VIP	vasoactive intestinal peptide
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score Questionnaire	vlPAG	ventrolateral periaqueductal gray matter
MMA	middle meningeal artery	VPM	ventral posteromedial thalamic nucleus
MMPs	matrix metalloproteinases		
MO	migraine without aura		
NCF	nucleus cuneiformis		
NI	neurogenic inflammation		
NKA	neurokinin A		