

Deprese a migréna: co mají společného?

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrická ambulance, Plzeň

Deprese a migréna patří mezi velmi často se vyskytující onemocnění. Pacienti s migrénou mají až 2 × vyšší riziko výskytu deprese, a naopak pacienti s depresí trpí mnohem častěji migrénou. Komorbidita těchto dvou závažných poruch zhoršuje průběh, vede k častější chronifikaci obou nemocí, snižuje odpověď na léčbu. Je spojena s horší kvalitou života a vyšší sebevražedností. V léčbě obou onemocnění jsou s úspěchem užívána antidepresiva. V článku je uveden přehled dostupných údajů o společném výskytu deprese a migrény a možnostech antidepresivní medikace.

Klíčová slova: deprese, migréna, antidepresiva.

Depression and migraine: what do they have in common?

Depression and migraine are both very frequent disorders. Patients suffering from migraine develop twice often depression and patient s with depressive disorder suffer more frequent with migraine. Comorbidity of those both disorders is associated with worse course, more frequent chronification and is associated with decreased treatment response. Coincidence of migraine and depression is associated with decreased quality of life and increased suicidality. Antidepressant medication proved to be effective in the treatment of depression and migraine type headache.

Key words: depression, migraine, antidepressants.

Úvod

Deprese patří mezi velmi častá psychická onemocnění, její prevalence se pohybuje kolem 14,6 % v populaci rozvinutých zemí, incidence je udávána kolem 5,5 %. Dvakrát častěji depresí trpí ženy. Jedná se o onemocnění s vysokým rizikem chronického průběhu (Kessler et Bromet, 2013). Přítomnost dalších komorbidit jak psychických, tak somatických, zvyšuje výskyt depresivní poruchy. Mezi velmi závažné komorbidity patří i migréna a chronické bolesti hlavy.

Prevalence migrény a jiných chronických bolestí hlavy je v populaci velmi vysoká. Bolestmi hlavy a migrénou trpí každý šestý člověk, každá pátá žena. Prevalence se pohybuje kolem 14,2 % u dospělých, častěji u žen, tříměsíční prevalence migrény byla u žen 19,1 % ve srovnání s 9 % u mužů. Výskyt migrény je závislý na věku, nejvyšší výskyt je popisován u žen ve věku 18–44 let, kde se tříměsíční prevalence migré-

ny a silných bolestí hlavy pohybovala kolem 23,5 %. Pacienti s bolestmi hlavy vyhledávají často lékařskou péči, tvoří 0,5 % ze všech návštěv u lékaře. U více než třetiny z nich byla na bolest předepsána opiátová analgetika ve srovnání s 1,5 % předepsaných triptanů. Tato data pocházejí z populační studie a byla získána na základě údajů od pacientů (Burch et al., 2015, 2018).

Prevalence migrény je výrazně vyšší u žen, a to zejména v reprodukčním věku. Byla publikována řada studií, která popisuje souvislost migrény a hladin pohlavních hormonů – zejména estrogenů (fáze menstruačního cyklu, těhotenství, menopauza, užívání hormonální antikoncepce) (Chai et al., 2014). Jsou k dispozici data, která prokazují kolísání výskytu migrény v souvislosti s menstruačním cyklem, zmírnění bolestí hlavy v souvislosti s těhotenstvím nebo menopauzou (Karli et al., 2012). V premenstruálním období se u disponovaných žen rozvíjí

premenstruální dysforická porucha, projevující se změnou nálady, depresivním laděním nebo zvýšenou úzkostí. U části těchto žen se vyskytuje menstruační migréna.

V roce 2018 vyšel souhrn, který hodnotil vliv podávání hormonů (estrogeny a progesteron) na výskyt migrény. Výsledky toho souhrnu ale nejsou jednotné, ukazují na nedostatek dat a kvalitních studií (Sacco et al., 2018).

Bolesti hlavy patří mezi chronická a subjektivně velmi nepříjemná onemocnění, která pacienta omezují v jeho běžném životě, vedou k vyšší frekvenci návštěv u lékaře, vyšší pracovní neschopnosti a nárůstu užívání analgetik. Migréna celkově snižuje jejich kvalitu života.

Deprese a migréna

Byla publikována řada studií a přehledů podporující souvislost společného výskytu depresivní poruchy a migrény. Není pochyb, že



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Sylva Racková, Ph.D., rackova.sylva@gmail.com
Psychiatrická ambulance, Slovanská 69, 326 00 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(3): 208–213
Článek přijat redakcí: 3. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2019

obě tato onemocnění se navzájem ovlivňují. Jedná se o velmi časté komorbidity, pacienti trpící migrénou mají 2× vyšší výskyt deprese ve srovnání s populací, která migrénou netrpí. Podle dostupných studií a dat se předpokládá, že vztah mezi depresí a migrénou je obousměrný, tj. migréna zvyšuje riziko rozvoje deprese a deprese je spojena s vyšším rizikem migrény (Minen et al., 2016).

Řada příznaků u deprese a migrény je společná, jako jsou změny nálady, poruchy spánku, únava, problémy se soustředěním, změny chuti k jídlu, změny hmotnosti.

Dodnes není známá jasná příčina migrény a jejího propojení s depresí. Někteří autoři popisují společné změny v oblasti neurotransmiterů. Serotonin patří mezi neurotransmitery, u kterých se předpokládá, že hrají důležitou roli v etiopatogenezi migrény i deprese. Studie, které detekovaly hladiny serotoninu v moči a plasmě, ukazují, že během záchvatů migrény mají pacienti nižší hladiny serotoninu (Hamel et al., 2007). Naopak v roce 2018 Deen a kol. publikovali studii, která sledovala rozdíly v hladině serotoninu u pacientů s migrénami a zdravými kontrolami pomocí PET (pozitronové emisní tomografie). Jako nepřímý marker hladiny serotoninu v CNS bylo použito stanovení vazebné kapacity 5-HT4 receptorů, která byla nižší než u zdravých kontrol. Tento výsledek vedl k předpokladu, že hladiny serotoninu u pacientů s migrénou mohou být naopak vyšší (Deen et al., 2018).

Dále se objevují i zmínky o možnosti genetických podobností deprese a migrény. Signifikantně vyšší výskyt deprese a migrény byl popsán u jednovaječných dvojčat ve srovnání s dvouvaječnými (Yang et al., 2016).

V patofyziologii migrény a deprese je popisována i řada dalších mechanismů. U obou skupin těchto onemocnění dochází ke změnám hladin melatoninu (Goncalves et al., 2016).

Dalším bodem, který ukazuje na možné souvislosti a podobnosti, je i fakt, že v léčbě migrény jsou s úspěchem užívány preparáty ze skupiny psychofarmak, zejména antidepresiva a stabilizátory nálady.

V našem článku se zaměřujeme na novější publikace, zahrnující vyšší počet sledovaných pacientů, souhrny a metaanalýzy.

V roce 2017 byla publikována studie, která sledovala výskyt úzkosti, deprese a migrény. Do studie bylo zařazeno 782 jedinců. Pacienti

s migrénou měli signifikantně vyšší výskyt (minimálně 2×) depresivních a úzkostných příznaků ve všech hodnocených položkách (s výjimkou myšlenek na smrt) ve srovnání s populací bez bolesti hlavy (Peres et al., 2017).

V roce 2013 byla českými autory (Kožený et al., 2013) publikována metaanalýza hodnotící výskyt deprese a migrény. Do analýzy bylo zařazeno celkem 20 studií (n = 189 286 osob, 46 514 migreniků s depresí, 21 872 bez deprese; 14 563 depresivních bez migrény, 148 237 osob bez diagnózy deprese i migrény). Tato metaanalýza prokázala silný vztah mezi depresí a migrénou, pacienti s migrénou měli minimálně trojnásobnou míru výskytu depresivní symptomatologie ve srovnání s osobami bez migrény. Pouze výsledky dvou zařazených studií tuto souvislost statisticky významně nepotvrdily (Kožený et al., 2013).

Podobných výsledků dosáhla i poslední metaanalýza, která vyšla v roce 2019, do které bylo zařazeno 16 studií. I zde byl potvrzen vyšší výskyt deprese u pacientů trpících migrénou (Amiri et al., 2019).

Dopady deprese a migrény

Komorbidita migrény a deprese je spojena s horším – častěji chronickým průběhem obou onemocnění a s horšími výsledky léčby. Pacienti, kteří byli léčeni pro migrény a zároveň trpěli úzkostmi nebo depresí, dosahovali menších úspěchů v léčbě. Chronické bolesti hlavy a migréna jsou spojeny s vyšším rizikem nadužívání různých analgetik (Kožený et al., 2013).

Sebevražednost a migréna

Pacienti trpící bolestmi hlavy a migrénou jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek a pokusů. Komorbidita deprese a migrény toto riziko ještě zvyšuje.

V roce 2016 vyšel souhrn studií z let 1964–2014. Zahrnoval 17 publikací, které hodnotily společný výskyt sebevražedných myšlenek a chování u pacientů s migrénou. Diagnóza migrény (zejména migréna provázená aurou) byla spojena s vyšším výskytem sebevražedných myšlenek a chování. Pouze dvě studie hodnotily mortalitu (Novic et al., 2016).

V roce 2017 byla publikována metaanalýza hodnotící výskyt sebevražedných myšlenek u pacientů trpících migrénou. Bylo zařazeno šest studií (n = 148 977), ve všech studiích byl popsán vyšší výskyt sebevražedných myšlenek u lidí

trpících migrénou. V metaanalýze byl výskyt 2,5× vyšší ve srovnání s populací, která migrénou netrpí (Friedman et al., 2017).

V další studii z roku 2018 byl popsán 1,8× vyšší výskyt sebevražedných pokusů u pacientů s migrénou ve srovnání s populací bez bolesti hlavy. Mezi rizikové faktory, které byly spojeny s vyšším rizikem sebevražedných pokusů, patřilo ženské pohlaví, věk pod 50 let a déletrvající bolesti hlavy (diagnóza migrény nad pět let). V menším počtu studií byla hodnocena i sebevražedná mortalita u těchto pacientů. Vyšší mortalita byla popsána u pacientů s migrenózním stavem (trvání migrenózních bolestí hlavy nad 72 hodin), dále byla prokázána u mužských pacientů a spojena s dalšími rizikovými faktory jako abúzus alkoholu a současný výskyt deprese (Harnod et al., 2018).

Antidepresiva a jejich využití v profylaktické léčbě migrény

Antidepresiva patří mezi léky první volby v léčbě depresivní poruchy. V léčbě migrény je využívána řada farmak, mezi nimi mají své místo i antidepresiva. Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou jedna z prvních antidepresiv, u kterých byla prokázána účinnost v profylaxi bolestí hlavy a patřila mezi nejčastěji předepisované preparáty v indikaci prevence migrény (Jackson et al., 2015).

Tricyklická antidepresiva v léčbě migrény

Jedna z prvních metaanalýz, která prokázala pozitivní vliv antidepresiv v léčbě migrény a chronických bolestí hlavy vyšla v roce 2001. Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem 38 studií, byla sledována účinnost tricyklických antidepresiv, inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a serotoninových antagonistů (Tomkins et al., 2001).

V roce 2015 vyšla metaanalýza hodnotící účinnost a snášenlivost preparátů užívaných v prevenci migrény. Do metaanalýzy bylo zařazeno více než 50 studií hodnotících účinnost u TCA (amitriptylin), SSRI, SNRI (inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), betablokátorů, antikonvulziv a serotoninových agonistů. Při léčbě amitriptylinem byla prokázána vyšší účinnost než u některých jiných profylaktik (Jackson et al., 2015).

V roce 2017 byla publikována souhrnná práce hodnotící účinek TCA v léčbě a profylaxi

migrény. Do souhrnu bylo zařazeno 12 studií (n = 1 006). Devět studií srovnávalo účinnost TCA ve srovnání s placebem, tři studie TCA s SSRI a SNRI. TCA byla signifikantně účinnější ve snižování bolesti hlavy ($\geq 50\%$ redukce bolestí hlavy) ve srovnání s placebem, srovnatelně účinná s SSRI a SNRI, ale bylo zde hodnoceno velmi malé množství studií. TCA měla signifikantně vyšší výskyt nežádoucích účinků (NÚ) než placebo a SSRI nebo SNRI (Xu et al., 2017).

Tetracyklická antidepresiva v léčbě migrény

Metaanalýza z roku 2017 hodnotila účinnost TCA a tetracyklických antidepresiv (mianserin a mirtazapin) v prevenci tenzních bolestí hlavy a migrény. Do analýzy bylo zahrnuto 22 studií, léčba TCA vedla k signifikantními snížení intenzity migrény a záchvatů bolesti hlavy, u tetracyklických antidepresiv tento účinek prokázán nebyl (Jackson et al., 2017). Z dalších dostupných studií jsou již k dispozici pouze studie o menším počtu zařazených pacientů potvrzující účinnost mirtazapinu v léčbě tenzní bolesti hlavy (Bendtsen et al., 2004).

SSRI v léčbě migrény

Mezi nejčastěji užívané a velmi dobře snášené preparáty v léčbě deprese patří antidepresiva ze skupin SSRI a SNRI. I u těchto preparátů byla hodnocena jejich účinnost v léčbě migrény a bolestí hlavy.

V roce 2005 vyšel souhrn hodnotící účinnost a snášenlivost SSRI v léčbě migrény a tenzních bolestí hlavy. Bylo zařazeno pět studií (n = 636). Většinou se jednalo o krátkodobé studie, kdy sledování nebylo delší než dva měsíce. SSRI nebyla účinnější v krátkodobé léčbě migrény než placebo, byla mírně účinnější ve srovnání s placebem v ovlivnění tenzních bolestí hlavy. Léčba SSRI byla výrazně lépe snášena (s nižším výskytem NÚ) ve srovnání s antidepresivy ze skupiny TCA (Moja et al., 2005).

V roce 2015 byl publikován souhrn hodnotící účinnost SSRI a SNRI v prevenci migrény. Do analýzy bylo zařazeno 11 studií (n = 585), šest placebem kontrolovaných, čtyři studie srovnávaly SSRI nebo SNRI s amitriptylinem a jedna srovnávala escitalopram s venlafaxinem. Byla sledována a hodnocena řada parametrů: frekvence, intenzita a doba trvání bolestí hlavy, užívání analgetické medikace, snášenlivost, dny

pracovní neschopnosti, kvalita života. V této práci nebyla prokázána přesvědčivá účinnost SSRI a SNRI v prevenci migrény. Autoři kritizovali i kvalitu jednotlivých studií (Banzi et al., 2015).

SNRI v léčbě migrény

V roce 2000 byla v retrospektivní studii prokázána účinnost venlafaxinu v dávce 37,5–300 mg (průměrná dávka 150 mg) v profylaxi migrény. Pacienti byli sledováni po dobu šesti měsíců a většina z nich byla hodnocena jako rezistentní na nějakou jinou, předchozí, profylaktickou léčbu (Adelman et al., 2000).

V roce 2005 byla publikována první prospektivní studie sledující účinnost venlafaxinu v dávce 75 a 150 mg a placebo v prevenci migrény. Byla sledována frekvence, intenzita a délka migrenózních záchvatů, dále snášenlivost, celková spokojenost v rozmezí dvou týdnů až dvou měsíců. Venlafaxin v obou dávkách byl signifikantně účinnější než placebo v celkové účinnosti, dávka 150 mg byla spojena i se signifikantně nižší frekvencí bolestí hlavy (Ozyalcin et al., 2005).

V roce 2017 byla provedena studie srovnávající účinnost venlafaxinu, flunarizinu a kyseliny valproové v profylaxi migrény. Všechny preparáty byly účinné, venlafaxin byl však velmi dobře snášen a měl pozitivní vliv na psychické příznaky (emoce) (Liu et al., 2017).

Podobně příznivé výsledky v profylaktické léčbě migrény byly prokázány v řadě studií i u druhého zástupce skupiny SNRI – duloxetinu. Duloxetin je dále kromě deprese užíván k léčbě chronických bolestivých stavů a neuropatií. V roce 2000 byla provedena retrospektivní analýza z lékařských databází, bylo nalezeno 65 pacientů, kterým byla předepsán duloxetin v indikaci profylaxe migrény po dobu dvou měsíců. 50% pokles příznaků byl popsán u 22 % pacientů, vyšší účinnost byla prokázána u pacientů s vyšším skórem ve škále hodnotící depresi a úzkost (Taylor et al., 2007).

Podobných výsledků dosáhla i studie ruských autorů z roku 2010, kdy léčba duloxetinem po dobu tří měsíců vedla ke snížení frekvence a intenzity migrény (Armarenko et al., 2010).

V roce 2013 byla publikována studie prokazující účinnost vyšších dávek duloxetinu (110 mg) v profylaxi migrény u pacientů bez deprese (Young et al., 2013).

Ostatní antidepresiva v léčbě migrény

Z dalších antidepresiv, u kterých máte k dispozici nějaká data ohledně léčby migrény, je agomelatin. Jedná se o syntetický analog melatoninu. Léčba melatoninem je účinná v prevenci migrény, podle studie z roku 2016 byl melatonin v profylaxi účinnější než placebo, srovnatelně účinný jako amitriptylin. U pacientů, u kterých došlo k 50% redukcí bolesti hlavy, byl melatonin efektivnější než amitriptylin (Goncalves et al., 2016).

V roce 2019 vyšel souhrn sedmi studií, který ukazuje možnost využití melatoninu v dlouhodobé léčbě migrény (Long et al., 2019).

V roce 2013 byly publikovány kazuistiky popisující pozitivní vliv agomelatinu na migrénu u pacientů s komorbidní depresí (Guglielmo et al., 2013).

V roce 2015 byla popsána série kazuistik (šest pacientů) léčených agomelatinem. Během této léčby došlo k remisi deprese a výraznému ovlivnění migrény (Plasencia et al., 2015).

Kazuistika: 40letá pacientka je v péči psychiatrie od roku 2015 pro depresivní poruchu.

Z anamnézy: rodinná anamnéza: bez neuropsychiatrické zátěže.

Z osobní anamnézy: pacientka je roky v péči neurologické ambulance pro migrény, jinak je zcela zdravá.

Psychiatrická anamnéza a průběh onemocnění: v klinickém obraze na počátku léčby dominovala pokleslá nálada, úzkosti, nervozita, nezáměr o dříve oblíbené věci, nespavost s následnou únavou během dne. Rozvoj potíží se objevil v souvislosti s dlouhodobými stresy v rodině, onemocnění blízkého člověka, změna zaměstnání. Dále byla osm let léčena pro migrénu. Bolesti hlavy se objevovaly přibližně 2x do měsíce, byly horší kolem menstruace. Někdy se bolest podařilo zvládnout běžným analgetikem, ale většinou užívala sumatriptan s částečným efektem.

Farmakologická anamnéza a současná medikace: pro depresi byla pacientce nasazena léčba sertralinem, postupná titrace dávky na 100 mg. Během dvou měsíců došlo k plné úpravě psychického stavu, vymizení deprese a úzkosti. V následujícím roce, co byla léčena antidepresivem popisovala výrazné snížení výskytu migrén, které se objevovaly cca 1x za 2–3 měsíce a byly méně intenzivní. Po roce léčby byla antidepresivní medikace vysazena, ale během tří měsíců došlo znovu k rozvoji depresivních potíží a návratu bo-

lestí hlavy. Pacientka se vrátila k původní medikaci sertralinem v dávce 100 mg, který užívá dosud. Po psychické stránce je zcela bez potíží, migréna se objeví v současnosti cca 1–2x do roka.

Řada studií ukazuje nižší účinnost SSRI v profylaxi migrény ve srovnání s TCA a SNRI. Nicméně jak ukazuje závěrečná kazuistika, stabilizace psychického stavu může vést ke zlepšení až vymizení migrény.

Závěr a diskuze

Deprese a migréna jsou velmi časté komorbidity. Obě tato onemocnění se navzájem ovlivňují, a to oběma směry, tzn. pacienti s depresí mají vyšší riziko rozvoje migrény, a naopak pacienti s migrénou častěji trpí depresivní poruchou. Komplikujícím faktorem je nejednotná diagnostika obou skupin onemocnění, kdy se diagnóza v řadě studií opírala hlavně o subjektivní líčení a sdělení pacienta. Dalším bodem, který někdy snižuje výpovědní hodnotu některých studií jsou nízké počty zařazených pacientů a omezená délka studií.

Nicméně i přes tyto některé nedostatky je v současné době k dispozici řada studií a metaanalýz, které potvrzují signifikantně vyšší výskyt (3x) těchto dvou komorbidit. Pacienti trpící

depresí a migrénou mají horší průběh obou onemocnění, častěji u nich onemocnění chronifikují, zvyšuje se riziko sebevražedného jednání, ve zvýšené míře užívají až zneužívají analgetika (Friedman et al., 2017; Harnod et al., 2018; Kožený et al., 2013; Perez et al., 2017).

Obě onemocnění mají podle řady údajů společnou etiopatogenezi, některé práce, zejména dvojčecí studie, ukazují na společný genetický podklad (Yang et al., 2016).

V léčbě deprese i v profylaxi migrény jsou s úspěchem užívána antidepresiva. Nejvíce dat o účinnosti v profylaxi migrény je dostupných pro tricyklická antidepresiva. První volbou v léčbě migrény podle řady doporučených postupů je amitriptylin. Jedná se však o antidepresiva s vysokým výskytem nežádoucích účinků, řadou kontraindikací, zejména u starších pacientů s kardiovaskulárními onemocněními, a proto v praxi častěji upřednostňujeme lépe snášené preparáty. Mezi léky první volby jak v léčbě deprese, tak i v profylaxi migrény, jsou v současnosti podle dostupných dat antidepresiva ze skupiny SNRI (venlafaxin, duloxetin) a dále antidepresiva ze skupiny SSRI. Patří mezi AD s dobrou snášenlivostí a nízkým rizikem lékových interakcí. Jejich účinnost v léčbě deprese

je srovnatelná, ale v profylaxi migrény se jeví účinnější podávání SNRI.

Při současném užívání triptanů v kombinaci s antidepresivy ze skupin SSRI nebo SNRI je popísován možný výskyt serotoninového syndromu. Toto riziko je však velmi malé a záleží i na užitých dávkách medikace. V roce 2018 vyšel souhrn, který sledoval riziko rozvoje serotoninového syndromu při této kombinaci. Bylo sledováno 47 968 pacientů léčených triptany, incidence serotoninového syndromu se pohybovala v rozmezí 0–4 případy na 10 000/rok předepsaných kombinací (Orlova et al., 2018).

K ovlivnění migrény při léčbě antidepresivy dochází i v případě, že u pacienta není přítomná depresivní symptomatika. U pacientů s migrénou a zároveň diagnostikovanou depresivní a úzkostnou symptomatikou, je efekt antidepresiv v profylaxi migrény výraznější (Banzi et al., 2015; Jackson et al., 2017; Young et al., 2013). Z další preparátů se jeví nadějně agomelatin, ale je zatím k dispozici velmi málo dat u pacientů s migrénou (Guglielmo et al., 2013).

Vzhledem k této časté komorbiditě je nezbytné u pacientů s migrénou na možnost rozvoje deprese myslet a onemocnění včas diagnostikovat a správně léčit!

LITERATURA

- Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40(7): 572–580.
- Amiri S, Behnezhad S, Azad E. Migraine headache and depression in adults: a systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychiatr* 2019; doi: 10.1007/s40211–018–0299–5.
- Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG. Duloxetine in the treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2010; 110(1): 49–54.
- Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD002919.
- Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62(10): 1706–1711.
- Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. *Headache* 2018; 58(4): 496–505.
- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55(1): 21–34.
- Deen M, Hansen HD, Hougaard A, Nørgaard M, Eiberg H, Lehel S, Ashina M, Knudsen GM. High brain serotonin levels in migraine between attacks: A 5-HT₄ receptor binding PET study. *Neuroimage Clin* 2018; 18: 97–102.
- Friedman LE, Gelaye B, Bain PA, Williams MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Migraine and Suicidal Ideation. *Clin J Pain* 2017; 33(7): 659–665.

- Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(10):1127–1132.
- Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36(2): 65–67.
- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293–1300.
- Harnod T, Lin CL, Kao CH. Risk and Predisposing Factors for Suicide Attempts in Patients with Migraine and Status Migrainosus: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med* 2018; 7(9): 269.
- Harnod T, Lin CL, Kao CH. Survival outcome and mortality rate in patients with migraine: a population-based cohort study. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 57.
- Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(3): 315–324.
- Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, Sehgal N, Kuester J. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015; 10(7): e0130733.
- Jackson JL, Mancuso JM, Nicoloff S, Bernstein R, Kay C. Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants for the Prevention of Frequent Episodic or Chronic Tension-Type Headache in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2017; 32(12): 1351–1358.
- Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbaro E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c5222. doi:10.1136/bmj.c5222

- Karlı N, Baykan B, Ertaş M, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain* 2012; 13(7): 557–565.
- Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34:119–138.
- Kožený J, Höschl C, Tišanská L. Comorbidity of Migraine and Depression – a Meta-analysis. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(6): 712–716.
- Liu F, Ma T, Che X, Wang Q, Yu S. The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine, and Valproic Acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine. *Front Neurol* 2017; 8: 524.
- Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(3): e14099.
- Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silberstein D. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 741–749.
- Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD002919.
- Nović A, Kölsch K, O'Dwyer S, De Leo D. Migraine and Suicidal Behaviors: A Systematic Literature Review. *Clin J Pain* 2016; 32(4): 351–364.
- Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol* 2018; 75(5): 566–572.
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertaş M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45(2): 144–152.

29. Peres MFP, Mercante JPP, Toba PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 37.
30. Plasencia-García BO, Romero-Guillena SL, Quirós-López A, Ruiz-Doblado S. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5(4): 243–245.
31. Sacco S, Merki-Feld GS, Egidius KL, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2018; 19(1): 76.
32. Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC. Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache* 2007; 47(8): 1200–1203.
33. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111(1): 54–63.
34. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(22):e6989.
35. Yang Y, Zhao H, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Nyholt DR. Shared Genetic Factors Underlie Migraine and Depression. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19(4): 341–350.
36. Yang Y, Zhao H, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Nyholt DR. Familial Aggregation of Migraine and Depression: Insights From a Large Australian Twin Sample. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19(4): 312–321.
37. Young WB, Bradley KC, Anjum MW, Gebeline-Myers C. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. *Headache* 2013; 53(9): 1430–1437.