



손 종 희

한림대학교 의과대학 신경과학교실

## Management of migraine during pregnancy

Jong-Hee Sohn, M.D., Ph.D

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

Migraine in pregnancy can cause considerable concern to both patient and doctor. While most migraineurs improve during pregnancy, especially in the second and third trimester, having a history of migraine may increase the risk of negative maternal and fetal health outcomes during pregnancy. Many women may continue to have migraines during pregnancy, and knowing safe treatment options, such as non-pharmacologic options, and the risk and benefits of pharmacological interventions, dietary supplements, and procedure-based interventions can help keep a migraineur free from suffering. When planning a pregnancy, medications need to be minimized and used only after weighing the risks and benefit. Lifestyle changes, healthy sleep, exercise, and stress management techniques can be very helpful for migraine management and overall health in pregnancy.

**Key Words:** Migraine, pregnancy, treatment

### 서론

대부분의 편두통 환자들은 임신 중에, 특히 임신 두번째와 세번째 3개월(trimester)에 상태가 호전된다. 하지만 4-8%의 여성들은 임신 중에 편두통 증상이 악화되기도 하며, 여성 편두통 환자의 10%는 임신 중에 시작한다.<sup>1,2</sup> 일부분에서 수유기간 동안 편두통이 감소하기도 하지만, 임신전 편두통 발생률은 출산 후에 거의 바로 이전 상태로 돌아온다. 세계보건기구의 설문조사에 의하면 전체 임신의 반정도는 계획한 임신이 아니므로 의도하지 않게 태아가 약물에 노출될 확률이 높으므로 가임기 여성의 경우 약물처방에 주의를 기울여야 한다. 또한 여성 편두통 환자에 대한 첫 교육부터 항상 임신에 대해 논의하는 것이 좋다. 임신 중 편두통 치료는 약물이 태아에 미치는 영향을 고려하여

일반적으로 지지치료, 바이오피드백, 휴식 등 비약물치료를 먼저 시도한다. 하지만 의도하지 않게 임신 중에 약물 복용한 경우, 의사에게 알리고 즉시 약물 복용을 중단하거나 가능하다면 미국 FDA 임신 카테고리 B의 약물로 대체한다(Table 1). 본 종설에서는 임신이 편두통에 미치는 영향과 임신중에 편두통 급성기와 예방치료시에 사용가능한 약물치료를 중심으로 기술하고자 한다.

### 본론

#### 1. 편두통과 임신 (migraine and pregnancy)

임신중 편두통의 호전은 임신초기에는 거의 반정도의 환자에서 후기에는 4분의 3이상의 환자들에서 보고되었다.<sup>3,4</sup> 또한, 임신기간이 경과함에 따라 남아있는 편두통 발작의 평균 통증세기도 감소하는것으로 보고되었다.<sup>3</sup> 임신 첫 3개월에 편두통의 호전이 있다면, 두번째와 세번째 3개월까지도 편두통의 호전이 유지되는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 조짐 편두통 환자에서는 무조짐편두통 환자에 비해서 임상적이 호전이 덜 일어나는 것으로 보고되었으며, 반면에 월경관련편두통(menstrually related migraine)의 과거력을 가진 환자는 임신 중 편두통 호전의 가능성이 높은 것으로 보고

Jong-Hee Sohn, MD, PhD

Department of neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital

Hallym University College of Medicine

77 Sakju-ro, Chuncheon-si, Gangwon-do, 24253, Republic of Korea.

E-mail address: deepfoci@hallym.or.kr

Tel: +82 33 252 9970, Fax: +82 33 241 8063

**Table 1.** FDA pregnancy categories for medications

<b>Category A:</b> Controlled human studies show no risk
<b>Category B:</b> There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, but animal reproductive studies have not shown a risk to the fetus
<b>Category C:</b> There are no adequate and well-controlled studies in humans, but animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus. Potential benefits may warrant the use of the drug in pregnancy women despite potential risks
<b>Category D:</b> Positive evidence of risk to humans from human studies or post-marketing data
<b>Category X:</b> Contraindicated

**Table 2.** Potential secondary headache disorders to consider during pregnancy

Secondary headache disorder	In addition to headache, other possible maternal signs/symptoms	Most common time to consider diagnosis
Preeclampsia & eclampsia	Preeclampsia : new-onset hypertension, proteinuria Severe preeclampsia : HTN over 160/110, oliguria, liver function abnormalities, visual disturbance, thrombocytopenia, pulmonary edema, fetal growth restriction Eclampsia : seizures, coma	>20 weeks postpartum (usually within 1 week of delivery)
Idiopathic intracranial hypertension (IIH)	visual disturbance (diplopia, transient visual obscurations, blindness)	<20 weeks
Subarachnoid hemorrhage (SAH)	thunderclap headache, blurred vision, nausea/vomiting, stiff neck, syncope, seizures	Depends on cause : arteriovenous malformation rupture (15-20 weeks) aneurysmal bleed (30-40 weeks) many (2/3) may non-aneurysmal an may occur postpartum
Pituitary apoplexy	thunderclap headache, visual field defects, ophthalmoplegia, nausea/vomiting, altered level of consciousness/coma	
Cerebral venous thrombosis (CVT)	Cortical vein thrombosis : seizures Dural venous thrombosis : papilledema, seizures, focal neurologic deficits Deep venous sinus thrombosis : Alteration of consciousness	3 <sup>rd</sup> trimester postpartum
Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)	recurrent thunderclap headache, transient focal neurologic deficits, hypertension with headache, seizures	postpartum (2/3 of cases)

source: modified from Wells RE A.<sup>16</sup>

되었다.<sup>6</sup> 하지만 임신 중에 편두통은 악화되기도 하며, 이는 임신 첫 3개월에 더 자주 발생하는 것으로 보고되었다.<sup>7</sup> 편두통은 임신 중 처음 발생하기도 하며 이는 조짐과 더 관련이 많으며, 만약 비전형적인 양상의 조짐이라면 특히 혈소판감소증(thrombocytopenia), 뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis), 자간증(eclampsia) 등의 이차적 원인을 반드시 감별하여야 한다.<sup>8,9</sup>

편두통 군은 편두통이 없는 군에 비해서 전자간증(preeclampsia), 제왕절개(Caesarean section) 시행률, 조산(preterm birth)과 저체중아 출산의 위험이 더 높으며,<sup>10</sup> 임신성 고혈압(gestational hypertension), 전자간증 같은 고혈압성 질환의 위험도 높은 것으로 보고되었다.<sup>11, 12</sup> 또한 임신중 편두통 환자는 임신 중에 허혈성 뇌졸중, 급성 심근경색과 심장질환, 혈전색전성 질환의 위험도가 높으며,<sup>13</sup>

다른 임신부와 비교할 때 수면의 질이 떨어지며 우울증도 더 많이 경험하는 것으로 보고되었다.<sup>14, 15</sup>

## 2. 임신 중 편두통 진단 (Migraine diagnosis during pregnancy)

오랜기간 편두통의 과거력이 있던 환자라도 편두통으로 오인될 수 있는 다른 심각한 질환이나 임신 중 동반 확률이 높은 다른 이차성 두통을 감별하는 것은 매우 중요하다 (Table 2).<sup>16</sup> 이차성 두통 감별을 위해 병력, 약제 그리고 두통의 특징에 관한 평가는 필수적이다. 새로 발생한 두통, 갑작스런 두통 세기의 증가, 임신과 관련된 고혈압성 질환, 신경학적 결손과 동반된 위험한 징후 등이 병력청취 또는 이학적 검사에서 발견된다면 부가적인 뇌영상검사를 포함한 추가 검사가 필요하다. 뇌영상검사는 일반적으로 산모에게 영향을 주지 않는다. 뇌전산화단층촬영을 시행할 때 태아에 미치는 방사선은 0.1mGy 미만으로 태아기형을 유발시키는 10-50 mGy 보다 훨씬 적은 용량이다. 뇌자기공

명영상촬영은 산모와 태아에게 모두 안전한 것으로 간주된다. 따라서 이차성 두통질환의 위험이 있다면 뇌자기공명 영상촬영, 뇌자기공명혈관조영술(MRA)과 뇌자기공명정맥조영술(MRV)을 모두 고려해야 한다. 저분자 조영제는 태반을 통과하지만 일회용량인 0.1-0.3 mmol/kg은 태아에 영향을 미치지 않는 미미한 용량이다. 하지만 조영제는 꼭 필요한 경우를 제외하고는 사용하지 않는 것을 권장하고 있다.<sup>17</sup>

## 3. 임신 중 편두통 급성기 치료 (Acute migraine treatment during pregnancy)

상당수의 편두통 환자들은 임신중 두번째와 세번째 3개월에 편두통의 호전을 경험할 뿐 아니라 약물복용으로 인한 위험이 임신중 첫번째 3개월에 가장 높기 때문에 약물치료는 일반적으로 첫번째 3개월의 마지막 시기까지 연기한 이후 고려한다. 만약 두번째 3개월까지 편두통의 호전이 없다면 약물치료가 필요할 수 있다.<sup>18</sup>

**Table 3.** FDA pregnancy category for acute migraine medications including anti-emetics

Pregnancy category	Medication
Category B	Acetaminophen Caffeine Cyproheptadine Diphenhydramine Metoclopramide Ondansetron
Category C	Aspirin (1st trimester) Butabital Codein and other narcotics Hydroxyzine (PO, IM) Ibuprofen, Naproxen, other NSAIDs (1st & 2nd trimesters) Indomethacin Methocarbamol Prednisolone/methylprednisolone Promethazine Quetiapine Tryptans (all) Tramadol Trimethobenzamide
Category D	Aspirin (2nd & 3rd trimesters) Benzodiazepines Butorphanol Ibuprofen and other NSAIDs (3rd trimester) Isometheptine Valproic acid (PO, IV)
Category X	Ergots

대표적인 급성기 약물치료제인 트립탄은 임신중 카테고리 C 약물로 분류된다. 대규모 임신 중 트립탄 등록자료에서 임신중 트립탄 사용과 선천성 기형아 출산율과는 연관성이 없는 것으로 보고되었다.<sup>19, 20</sup> 최근 메타분석에서도 주요 선천성 기형, 조산 또는 자연유산 위험도가 트립탄 노출군에서 증가하지 않는 것으로 보고되었다.<sup>21</sup> 그러나 모든 트립탄이 임신중에 동일하게 안전한 것으로 간주되지 않는다. 수마트립탄은 가장 친수성(hydrophilic) 트립탄으로 태반막(placenta membrane)을 통과하기 어렵고(4시간동안 태아로 수마트립탄 용량의 15%가 전달), 그에 비해 다른 트립탄들은 친유성(lipophilic) 성질을 가지므로, 임신중 편두통 급성기 치료의 이상적인 선택은 수마트립탄 코전달요법(nasal delivery system) 또는 코스프레이(nasal spray)를 권고한다.<sup>22</sup> 나프록센소듐(naproxen sodium)과 같은 비스테로이드소염제는 현재 FDA 임신 카테고리 C 약물로 분류되어 있다. 동물실험에서 태아의 체중감소, 태아의 사망률 증가, 태아의 심장, 골격, 폐성장애 문제를 보였기 때문이다. 사람에게 미치는 영향에 대해서는 상반된 연구 결과가 있지만 지금으로서는 비스테로이드소염제는 첫번째와 두번째 3개월에서는 카테고리 C로 분류되고, 9개월부터는

태아의 동맥관(ductus arteriosus)의 조기 폐쇄를 유발할 수 있기 때문에 세번째 3개월부터는 카테고리 D로 분류된다. 일반적으로 아세트아미노펜(acetaminophen), 디펜히드라민(diphenhydramine), 카페인(caffeine), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 메토크로프라마이드(metoclopramide)는 임신 중에 사용해도 안전한 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 연구에서 임신부의 아세트아미노펜 사용이 출산 후 아동의 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder)와 천명(wheezing)과의 연관성이 보고되었다. FDA는 현재까지 보고된 자료들로는 아세트아미노펜의 임신중 노출에 대해 합리적인 결론을 도출할 수 없으며, 임신을 계획하거나 임신중인 여성에서 정기적으로 아세트아미노펜을 복용중이라면 임신중 사용에 대한 해와 이득에 관해 전문가와 상의하도록 권고하였다. 아편유사제(opioid)는 임신 중 카테고리 C로 분류된다(Table 3).

#### 4. 임신 중 편두통 예방치료 (Preventive migraine treatment during pregnancy)

임산부의 편두통 예방치료는 급성기 치료에 반응하지 않는 심한 편두통 발작이 빈번하게 나타나 두통과 구역 등으

**Table 4.** FDA pregnancy categories for preventive medications

Pregnancy category	Medication
Category B	Cyproheptadine Memantine
Category C	Antiepileptics : Gabapentin, Lamotrigine, Zonisamide Beta-blockers: Propranolol, Nadolol, Timolol Bupropion Baclofen OnabotulinumtoxinA Some tricyclics : Amitriptyline, Doxepine, Protriptyline SSRIs : Fluoxetine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram SNRIs : Venlafaxine, Desvenlafaxine, Duloxetine, Milnacipran Tizanidine
Category D	Antiepileptics : sodium valproate/divalproex sodium, topiramate, carbamazepine Angiotensin Converting Enzyme inhibitor : Lisinopril Angiotensin II Receptor Blocker : Candesartan Lithium Magnesium sulfate Paroxetine Some tricyclics : Nortriptyline, Imipramine, Desipramine

로 인해 탈수와 태아의 위험이 우려되는 경우에 고려할 수 있으며, 베타차단제가 가장 선호되는 약제이다. 발프로산과 같은 항전간제와 칼슘통로차단제의 사용은 금기이다. 예방치료는 태아의 내장기관이 형성되는 임신초기에는 피하고 임신중기 이후부터 시작하는 것을 권고하고 있다.

비교적 최근의 진료지침들에 의하면 캐나다 진료지침에서는 임신중에는 유발요인 조절, 수분 보충, 규칙적인 식사와 수면유지 등의 비약물적 치료를 먼저 고려하고 예방약물치료는 최대한 피하고, 약물치료가 필요하다면 임신 중 가장 안전한 것으로 알려진 마그네슘을 우선 사용하도록 권고하였고, 다음 선호 약물로 베타차단제(propranolol, metoprolol)를, 이것에 효과가 없다면 삼환계항우울제(amitriptyline, nortriptyline)를 고려하도록 권고하고 있다.<sup>23</sup> 프랑스 권고지침에서는 임신 중에는 편두통 발작이

일부 또는 완전히 관해되는 경우가 많기 때문에 환자를 안심시키는 것이 A그룹 권고사항이며,<sup>24</sup> 유럽연합에 의한 권고지침에서는 경구 마그네슘 제제와 메토프롤롤(metoprolol)만이 B수준 권고사항이다.<sup>25</sup> 유럽각국에 의한 진료지침에서는 영국에서 소량의 아미트리프틸린(amitriptyline)과 크로아티아에서 비약물적치료만을 권고하는 것을 제외하고는 대부분의 유럽국가에서 경구 마그네슘 제제와 베타 차단제를 전문가 의견에 기본을 두어 권고하였다.<sup>26</sup> 하지만 이후에 고용량의 황산마그네슘(magnesium sulfate) 주사제가 태아의 골대사에 영향을 미쳐서 뼈를 가늘게 하거나 골연화증 등 골격 형성에 부정적인 영향을 줄 수 있다고 알려졌고, 산화마그네슘의 경우에도 비슷한 영향을 줄 수 있고 경구제제에서도 발생가능하므로 마그네슘은 더이상 임신 중 편두통 예방약제로 사용되지 않는다. 하지만 편두통의 예

**Table 5.** Strategies in the management of migraine during pregnancy

Non-pharmacological strategies
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrate with a minimum of 2 liters of water per day</li> <li>• Avoid skipping meals</li> <li>• Reduce caffeine intake but avoid sudden withdrawal</li> <li>• Sleep hygiene : Avoid bright lights and mobile phone use to have appropriate amount of sleep (7~8 hours a night)</li> <li>• Regular exercise</li> <li>• Behavioural medicine strategies : such as biofeedback and relaxation therapy, non-invasive stimulation devices (transcutaneous supraorbital nerve stimulation)</li> </ul>
Acute treatment
<ul style="list-style-type: none"> <li>• First-line analgesia : paracetamol (acetaminophen) <ul style="list-style-type: none"> <li>-Avoid opiates-Although they are considered safe, they can exacerbate nausea and reduce gastric mobility</li> <li>-If required, consider ibuprofen, although it has less safety data than paracetamol (avoid trimester because of risk of premature closure of ductus arteriosus)</li> </ul> </li> <li>• Antiemetics such as prochlorperazine, cyclizine (first line), domperidone, ondansetron, and metoclopramide are safe to use in pregnancy.</li> <li>• Greater occipital nerve block can alleviate pain and reduce the number of headache days and medication consumption.</li> <li>• For severe intractable migraine, consider serotonin receptor agonists such as sumatriptan, which has not been shown to be associated with adverse outcome.</li> <li>• Avoid ergotamines in pregnancy.</li> </ul>
Preventive treatment
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirin 75mg once a day is often helpful for migraine prevention in pregnancy. Low dose aspirin has been used safely until 36 weeks gestation in a recent randomized controlled trial.<sup>29</sup></li> <li>• <math>\beta</math> blocker such as low dose propranolol (10-40mg three times a day) can be used, and once a day preparations can facilitate adherence. Recent studies show use in the first trimester of pregnancy is not associated with a higher risk of specific congenital anomalies.<sup>30</sup></li> <li>• Low dose tricyclic antidepressants such as amitriptyline 10-25mg taken at night can be considered.</li> <li>• Do not use topiramate and sodium valproate as they are teratogenic.</li> </ul>

source: modified from Jarvis S.<sup>28</sup>

방치료에 있어서 사용되는 소량의 경구제제에 대해서는 추후 더 많은 연구가 필요하다.<sup>25</sup> 그 외 임신중에 사용할 수 있는 예방치료 약제로 항히스타민제인 사이프로헵타딘은 편두통 예방치료에 과거부터 사용되고 있는 약제로 FDA 카테고리 B 약물로 분류되어, 임신 중 안전하게 사용할 수 있고 가격도 저렴하다. 하지만 체중증가와 피로 등의 부작용으로 임신중이 아닌 편두통 환자에서는 선호되지 않는다. 따라서 저녁시간에 소량으로 투약하는 것이 권고되며 수유 중에 사용해서는 안 된다.<sup>2</sup> 그 외 새로운 약물로 치매 환자에 사용되는 약제인 메만틴(memantine)은 태아에 부정적인 영향을 끼치지 않으며, 몇몇 연구에서 편두통의 예방치료를 효과가 있음이 증명되어 임신 중 편두통의 예방치료를 위한 새로운 약제로 고려할 수 있다(Table 4).<sup>2</sup>

### 5. 임신 중 편두통 응급치료 (Emergency migraine treatment during pregnancy)

통증이 심한 편두통이나 지속편두통의 경우 응급처치가 필요하다. 구토와 탈수는 산모와 태아에게 모두 위험하기 때문에 먼저 환자에게 수분을 보충시켜 준다. 수액과 함께 프로클로르페라진(prochlorperazine, 10mg) 또는 클로르프로마진(chlorpromazine, 25-50mg) 근육주사를 편두통 발작 중지에 사용할 수 있다.<sup>27</sup> 구역이 계속되면 카테고리 B에 속해있는 온단세트론(ondansetron) 주사제를 처방할 수 있으며, 역시 카테고리 B에 속해있는 메토크로프라마이드도 도움이 된다.

## 결론

임신중 편두통은 비교적 흔한 문제이나 아직 이런 환자들에 대한 적절하고 안전한 치료법에 대해 명확하게 확립된 증거는 부족하다. 임신중에 편두통은 상당수의 환자에서 호전되므로, 약물치료는 줄이거나 중지하는 것이 가능하다. 하지만 임신중에 편두통이 지속되는 환자들에서 생활습관 교정뿐 아니라 이익과 해를 고려한 약물치료 그리고 비약물치료 치료법 등의 안전한 치료법들에 대해 환자 상황에 따라 고려하여야 한다(Table 5).<sup>28</sup>

## REFERENCES

1. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain* 2017;18: 106.
2. Tepper D. Pregnancy and lactation--migraine management. *Headache* 2015;55:607-608.
3. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003;23:197-205.
4. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011;12:443-451.
5. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev Neurother* 2008;8:385-395.
6. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000;20:701-707.
7. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia* 1997;17:765-769.
8. Chancellor AM, Wroe SJ, Cull RE. Migraine occurring for the first time in pregnancy. *Headache* 1990;30:224-227.
9. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995;15:140-144.
10. Chen HM, Chen SF, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: a nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2010;30: 433-438.
11. Czerwinski S, Gollero J, Qiu C, Sorensen TK, Williams MA. Migraine-asthma comorbidity and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of pregnancy* 2012;2012: 858097.
12. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009;29:286-292.
13. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015;35:132-139.
14. Orta OR, Gelaye B, Qiu C, Stoner L, Williams MA. Depression, anxiety and stress among pregnant migraineurs in a pacific-northwest cohort. *Journal of affective disorders* 2015;172:390-396.
15. Qiu C, Frederick IO, Sorensen T, et al. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2015;35:1092-1102.
16. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:40.
17. ACOG Committee Opinion, Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):647-51.
18. Marcus DA. Headache in pregnancy. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:288-296.
19. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the

- data so far. *CNS drugs* 2003;17:1-7.
20. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010;50:563-575.
  21. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015;55:490-501.
  22. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:46.
  23. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *The Canadian journal of neurological sciences* 2012;39:S1-59.
  24. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
  25. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology* 2009;16:968-981.
  26. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010;11:13-19.
  27. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci* 2014;35 Suppl 1:61-64.
  28. Jarvis S, Dassan P, Piercy CN. Managing migraine in pregnancy. *BMJ* 2018;360:k80.
  29. Sentilhes, L, Azria, E, Schmitz, T. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(24):2399-400.
  30. Bergman JEH, Lutke, LR, Gans, ROB, et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Saf* 2017; 10.1007/s40264-017-0627-x.