

UTILIZAREA COLIRULUI OFTALMIC TIMOLOL 0,5% ÎN TRATAMENTUL ATACURILOR MIGRENOASE

CZU: 616.857-085.216.84

Cristina ȘCERBATIUC¹, Eugeniu BENDELIC¹,
Ion MOLDOVANU², Ion JERU¹¹Catedra de oftalmologie USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
„Dionid Gherman”[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).01)**Rezumat**

Migrena este deseori asociată cu fotofobie, fonofobie, vertij, uneori vomă, fatigabilitate. De obicei, în tratamentul atacurilor migrenoase sunt recomandate anitiinflamatoarele nesteriodiene, preparate de ergot, triptanii. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în atacul migrenos. În revista literaturii sunt prezentate datele unor autori care au folosit picăturile oftalmice sol. Timolol 0,5% la pacienții cu migrenă. Colirul oftalmic Timolol 0,5% este un remediu eficient, bine tolerat, sigur și simplu în tratamentul antimigrenos de criză și preventiv.

Cuvinte-cheie: migrenă, sistem nervos autonom, beta-blocant, Timolol

Summary

Use of Timolol 0.5% ophthalmic solution in the treatment of migraine attack

Migraine is often associated with photophobia, phonophobia, dizziness, sometimes vomiting, and fatigue. Usually, in the treatment of migraine attacks, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ergot preparations, triptans are recommended. Determination of ophthalmic features in patients with migraine and study of the efficacy of Timolol 0.5% in migraine attack. The literature review presents the data of some authors who used ophthalmic drops sol. Timolol 0.5% in migraine patients. Cases of complete resolution of ophthalmoplegia and visual field deficiency have been reported in patients with hemiplegic migraine. This method of treatment may have a beneficial effect in preventing migraine attacks. Timolol eye drops 0.5% is an effective, well-tolerated, safe and simple remedy in crisis and preventive anti-migraine treatment.

Keywords: migraine headaches; autonomic nervous system; timolol; beta-blockers

Резюме

Применение 0,5% Тимолола офтальмологического раствора для профилактики приступа мигрени.

Мигрень часто сочетается со светобоязнью, фонофобией, головокружением, иногда рвотой, повышенной утомляемостью. Поскольку мигренозная головная боль часто связана с ретроорбитальной болью, была оценена эффективность местного применения Тимолола 0,5% при лечении и профилактике мигрени. В обзоре литературы представлены данные некоторых авторов, использовавших глазные капли Тимолол 0,5% у больных мигренью. Сообщалось о случаях полного разрешения офтальмоплегии и дефицита полей зрения у пациентов с гемиплегической мигренью. Этот метод лечения мо-

жет быть эффективным в предотвращении приступов мигрени. Глазные капли Тимолол 0,5% - эффективное, хорошо переносимое, безопасное и простое средство при мигрени.

Ключевые слова: мигрень, вегетативная нервная система, бета-адреноблокатор, тимолол

Introducere

În prezent, patofiziologia migrenei este în proces de studiu și teoriile existente nu satisfac răspunsul la numeroase întrebări. Multiplele ipoteze care explică mecanismul patogenetic implică varietatea remediilor medicamentoase utilizate în tratamentul migrenei.

Migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durată de 4 - 72 de ore, acompaniată de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (aură) [1].

Este cunoscută metoda de tratament a pacienților cu migrenă cronică prin administrarea sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori/zi (în ochiul ipsilateral durerii), care trebuia să fie administrată permanent [2]. Dezavantajele acestei metode constau în administrarea permanentă a medicamentului, chiar în absența cefaleei, ceea ce nu este comod pentru pacienți. Administrarea sistematică a medicamentului crește probabilitatea de manifestare a efectelor sale adverse.

Timololul reduce producerea de umoare apoasă prin blocarea receptorilor beta-adrenergici din epiteliul corpului ciliar. Soluția oftalmică Timolol* se livrează sub formă de soluție apoasă, izotonică, sterilă, în doză de: Timolol* 0.25% and Timolol* 0.5%, ce conține 2.5 mg/ml și 5 mg/ml respectiv. Timolol* este aplicat topic, precum o soluție oftalmică. Avantajele metodei constau în comoditatea de administrare a beta-blocantului sub formă colir oftalmic în perioada de prodrom a crizei migrenoase, ce stopează accesul migrenos sau reduce intensitatea cefaleei. Metoda este foarte comodă, ieftină, cu efect rapid și accesibilă pentru pacienți. Probabilitatea reacțiilor adverse ale medicamentului este cu mult mai mică.

Scopul lucrării a constat în studierea publicațiilor din ultimii 20 de ani pentru confirmarea eficienței colirului Timolol 0,5% în accesul migrenos la pacienții cu migrenă episodică.

Materiale și metode

Au fost analizate publicațiile științifice și s-a efectuat un review a literaturii pentru a studia eficiența colirului Timolol 0,5% în accesul migrenos.

S-a efectuat un review al literaturii de specialitate în care strategia de căutare a fost baza de date MEDLINE. S-au căutat informații folosind motorul PubMed, HINARI împreună cu baza de date PsychArticles în perioada 2000 -2021.

Căutarea inițială a recuperat 64 de referințe din PubMed și 12 referințe din HINARI. Dintre care 12 lucrări au fost inițial eliminate din cauza duplicării. Alte 40 de înregistrări au fost eliminate după examinarea prin titluri și rezumate. Pentru celelalte 24 de lucrări, am revăzut cu atenție textul complet și am exclus 6 articole suplimentare din următoarele motive: (1) studiu pe animale, (2) grupul de control nu era sănătos sau (3) nu existau date exacte. În cele din urmă, au fost incluse 18 articole care au evaluat eficiența colirului Timolol în tratamentul migrenei.

Rezultate

Metoda constă în instilarea de soluție oftalmică Timolol 0,5% imediat după ce începe faza de prodrom a durerii sau aura migrenoasă. La debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, pacientul instilează câte 1 picătură de sol. Timolol 0,5% în

ambii ochi, peste fiecare 15 minute de 3 ori. Aceste semne de prodrom pacientul le cunoaște din experiența proprie a debutului crizelor migrenoase. Dacă timp de 2 ore de la prima administrare tratamentul nu este efectiv, atunci pacientul recurge la administrea unui alt medicament recomandat în criză migrenoasă.

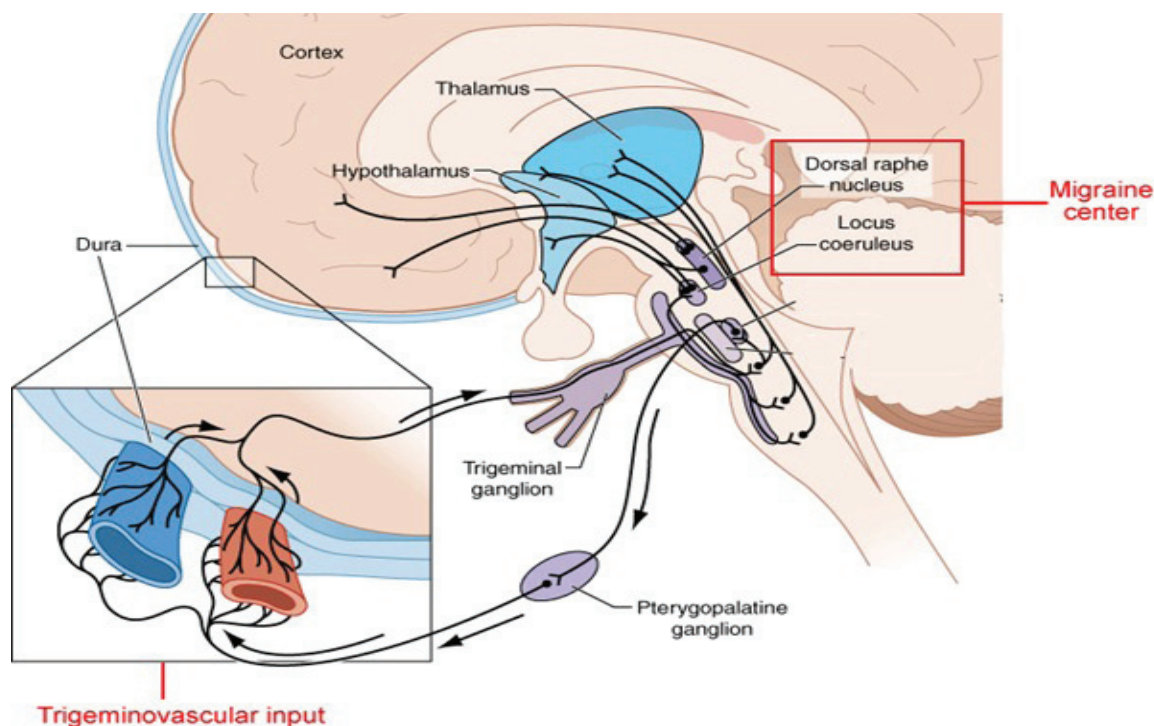
Tratamentul migrenei se rezumă la cel de atac sau acut (terapia simptomatică) și cel profilactic al atacurilor (terapia preventivă) [1, 2].

Pentru tratamentul profilactic al atacurilor migrenoase se recomandă: antidepresante, flunarizina, inhibitorii canalelor de calciu, antiepileptice, blocanți β -adrenergici etc. [3].

În pofida unei game largi de medicamente utilizate în tratamentul și profilaxia migrenei, uneori nu reușește asigurarea reducerii esențiale a durerii.

Analizând aspectele patogenetice ale migrenei, există două teorii privind structurile care declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral sau scoarța cerebrală [2].

Conform primei ipoteze, sub influența factorilor declanșatori exogeni (zgomot, lumină intensă, traume cranio-cerebrale) sau endogeni (stres, hipoglicemie), care induc suprasolicitarea sistemului nervos central al pacientului cu migrenă, se produce o solicitare exagerată a mecanismelor trunchiului cerebral, care în mod normal modulează nocicepția cerebrală [4,5]. Astfel, producând activarea nucleului locus coeruleus cu eliberare excesivă de noradrenalină și activarea nucleului dorsal al rafeului cu eliberarea excesivă de serotonină (Schema 1).



Schema 1. Mecanismele patofiziologice ale migrenei.

Neuromediatorii eliberați la nivel cortical determină o scurtă fază de hiperemie în microcirculația corticală la nivelul lobului occipital, urmată de scăderea fluxului sangvin local, direcționat spre lobul frontal [5].

Scăderea fluxului sangvin local cu aproximativ 20% determină o ischemie neuronală focală, cu manifestări clinice diverse ce provoacă aura migrenoasă [6, 7].

Sub influența descărcărilor în trunchiul cerebral, se produce o scădere a activității neuronale la nivelul lobului occipital, o depresie electrică, ce se mai numește „spreading cortical depression”- fenomen ce stă la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă [7]. În extensia fenomenului neuronal cortical se depolarizează terminațiile nervoase trigeminale ce înconjoară vasele piale, determinând eliberarea locală a peptidului calcitonin-gea dependent și a substanței P.

Aceste procese produc vasodilatația și creșterea permeabilității vasculare cu extravazarea proteinelor, provoacă sinteza tromboxanilor de macrofagi, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, activează limfocitele rezultând o inflamație aseptică neurogenă cu component algogen [8, 9].

Transmiterea antidromică a influxului nervos produce o nouă depolarizare cu eliberare de o serie de neuropeptide, cu extensia fenomenelor inflamației locale [9].

În fenomenele de vasodilatație și inflamație neurogenă un rol important are serotonina de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului) și de origine periferică, astfel potențînd fenomenul de vasodilatare centrală [10].

Receptorii 5-HT_{2B}/5-HT_{2C} din substanța cerebrală, care declanșează criza migrenoasă, provoacă eliberarea de oxid nitric ce are potențial vasodilatator și de inițiere a inflamației neurogene aseptice eliberând peptidului legat de gena calcitoninei [11].

Tot mai frecvent în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase se utilizează blocantele β -adrenergice [11]. Ele acționează patogenetic stabilizînd serotonina la nivel intrasynaptic în neuronii serotoninergici. Beta-blocantele sunt un grup de medicamente cu acțiunea competitivă și antagonistă asupra receptorilor β -adrenergici.

Mecanismul de acțiune al beta-blocantelor este încă insuficient studiat și cu diferențe importante între reprezentanții aceluiași grup. În general, beta-blocantele antagonizează stimularea adrenergică a receptorilor β -adrenergici în mod competitiv. Receptorii β_1 sunt situați preponderent la nivelul cordului și rinichilor, astfel mediază efectele catecolaminelor asupra miocardului. Receptorii β_2 se găsesc în musculatura netedă a vaselor sangvine și a bronhiilor, în

mușchii scheletici, receptorii β_3 sunt situați la nivel de adipocite și cord.

În orice țesut numărul receptorilor se poate micșora datorită stimulării cronice sau poate să crească la administrarea frecventă de beta-blocante [12].

Blocarea receptorilor β_1 va determina:

- scăderea frecvenței cardiace;
- scăderea contractilității miocardului;
- scăderea automatismului;
- scăderea consumului miocardic de oxigen;
- inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular;
- scăderea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Blocarea receptorilor β_2 poate determina creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii arteriale. Prin blocarea receptorilor β_2 se produce bronhoconstricția ce cauzează creșterea rezistenței în căile aeriene [5].

Efectele utilizării beta-blocantelor:

- Efectul antiischemic
- Efectul antihipertensiv
- Efectul antiaritmie
- Efectul metabolic
- Activitatea simpatomimetică intrinsecă.

Farmacocinetică

Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranololul, metoprololul și timololul) sunt absorbite la nivelul tractului gastrointestinal rapid și complet și metabolizate preponderent la nivelul ficatului, avînd o biodisponibilitate redusă atunci când se administrează oral și prezintă variații mari ale concentrației plasmatice [6].

Compușii slab liposolubili (atenololul) se absorb mai anevoios la nivelul tractului gastrointestinal și sunt mai greu metabolizați la nivel hepatic, biodisponibilitatea lor fiind mare. Aceste medicamente se elimină în concentrație mare prin urină, în formă neschimbată și se recomandă a fi utilizate cu atenție la pacienții cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire este relativ scurt pentru majoritatea beta-blocantelor, durata efectului fiind mai lungă decât cea prognozabilă după timpul de înjumătățire; unii metaboliti își păstrează activitatea biologică [7].

Indicațiile terapeutice ale beta-blocantelor:

- Managementul sindroamelor coronariene acute
- Aritmii ventriculare sau alte aritmii
- Hipertensiune arterială
- Blocarea perioperatorie a receptorilor β -adrenergici
- Tratamentul intraoperator al ischemiei miocardice

- Glaucom
- Sincope neurocardiogene
- Prevenirea activității excesive a sistemului nervos simpatic
- Pregătirea preoperatorie a hipertiroizienilor
- Tratamentul migrenelor.

Contraindicații absolute:

- Bloc atrio-ventricular de grad mare
- Bradicardia severă
- Insuficiență cardiacă severă, decompensată
- Bronhospasm sever
- Depresie severă.

Contraindicații relative:

- Boala pulmonară obstructivă fără activitate bronhospastică
- Bolile vasculare periferice
- Diabetul
- Astmul și hipotensiunea sunt contraindicații relative la pacienții unde beneficiul administrării de beta-blocante depășește riscul apariției de efecte adverse [12].

Discuții

Analizând datele literaturii, la administrarea sistemică a Timololului s-a observat ameliorarea durerilor în timpul atacurilor migrenoase și scăderea frecvenței acestora [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Chiam P. J. (2012) în publicațiile sale descrie cazul clinic al unui pacient cu migrenă asociată cu deficit de câmp vizual, care au dispărut la administrarea topică a sol. Timolol 0,5% în ambii ochi în timpul crizei migrenoase [12].

Migliazzo et al. (2014) în publicația sa prezintă 7 cazuri clinice ale pacienților cu migrenă episodică. Pacienții administrau în caz de atac migrenos sol. Timolol 0,5% în ambii ochi cu stoparea acceselor migrenoase în toate cele 7 cazuri.

Ishikawa H. et al. (2000) au descris cazul unui copil de 4 ani, care suferea de atacuri de migrenă cu component oftalmoplegic, asociată cu pareze oculomotorii recurente. La internare pacienta prezenta o ptoză recurentă pe partea stângă, asociată cu diplopie și oftalmoplegie, ce a dispărut peste câteva zile. La examinarea electroencefalografică, tomografia computerizată cerebrală dopplerografia vaselor cerebrale nu au fost depistate schimbări. La administrarea topică a sol. Timolol 0,25% în ambii ochi a dispărut oftalmoplegia, s-a redus considerabil frecvența și durata atacurilor migrenoase [14].

J. Bhagey et al. (2004) prezintă cazul clinic al pacientei cu migrenă asociată cu dureri retroorbitale și fotofobie, la care tratamentul cu preparate antimigrenoase nu a fost eficient. Oftalmologul a diagnosticat hipertensiune oculară și s-a indicat

administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic x2 ori/zi în ambii ochi, permanent. Pacienta a fost urmărită în dinamică și timp de 18 ani nu a mai avut atacuri migrenoase [15].

Timololul blochează receptorii β -adrenergici micșorând tensiunea intraoculară prin scăderea producerii de umoare apoasă, relaxarea mușchiului dilatator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivelul ocular și este indicat în tratamentul glaucomului [16].

Cossack et al. (2018) au testat eficiența colirului Timolol 0,5 % pentru tratamentul de atac al migrenei și au demonstrat eficiența acestuia la unii pacienți.

În studiul cu grup placebo au fost incluși 10 adulți cu migrenă recurentă, pacienții fiind selectați din clinica neurologică și oftalmologică. Pacienții au fost repartizați aleatoriu și rugați să administreze colirul de Timolol 0,5% sau lacrimi artificiale (placebo) 1 picătură în fiecare ochi la debutul migrenei și apoi peste 30 de minute. Participanții au fost examinați lunar timp de 4 luni (5 vizite per pacient), după ce pacienților din grupul de studiu le-a fost administrat placebo și invers. Pacienții au înregistrat severitatea fiecărui atac migrenos folosind scala de la 0 la 3 (maximum) și au evaluat eficiența tratamentului utilizând scala de la 1 (minimum) la 4 (maximum). Cei 10 pacienți au prezentat 198 de atacuri migrenoase în perioada de studiu. Patru pacienți au raportat că timololul a fost foarte eficient în comparație cu placebo; un alt pacient a observat contrariul. Treizeci și șapte (67%) din 55 de atacuri migrenoase au fost caracterizate de pacienți de 1-2 puncte, față de 58 (75%) din cele 77 de atacuri migrenoase în timpul utilizării placebo [16].

Kurian A. et al. (2020) au efectuat un studiu randomizat, cu grupul placebo-control, în care au fost incluși 50 de pacienți cu migrenă episodică. Analiza statistică a datelor a arătat reducerea scorului durerii la în grupul tratat cu timolol, comparativ cu grupul placebo, cu o medie (SE) de 4,63 puncte (0,34) ($P < 0,001$) [17].

Soluția oftalmică Timolol se livrează sub formă de soluție apoasă, izotonică, sterilă, în doză de: Timolol 0,25% și Timolol 0,5%, care conține 2,5 mg/ml și, respectiv, 5 mg/ml substanță activă. Timolol este aplicat topic, precum un colir.

Soluția oftalmică Timolol aplicată topic la nivelul ochilor este rapid absorbită în circulația sistemică prin canalul nazolacrimonial și mucoasa nazofaringiană.

Analiza plasmocinetică a demonstrat că administrarea a câte 1 picătură de soluție oftalmică Timolol 0,5% în ambii ochi atinge o concentrație plasmatică de 2 ng/ml în 10-15 minute. Această concentrație plasmatică asigură blocarea receptorilor β -1 și β -2 în circa 80% din cazuri.

În cadrul studiilor efectuate de către Brar A et al. (2021) și Katz BJ (2020) s-a propus reducerea atacului migrenos prin administrarea unui agent beta-blocant cât mai curând posibil, preferabil în timpul prodromului sau la debutul atacului migrenos. Este important ca preparatul să fie menținut la o concentrație sangvină adecvată timp de cel puțin două ore de la debutul atacului. Succesul administrării colirului oftalmic sol. Timolol în atacul migrenos este datorat absorbției rapide în circuitul sistemic, ajungând la concentrația plasmatică terapeutică în 4-10 minute [18,19].

Studiile de mai sus reprezintă un mare interes practic și științific, ele afirmă reducerea simptomelor de acces migrenos la administrarea colirului oftalmic cu beta-blocant și efectul este mai mare atunci când

picăturile sunt instilate cât mai curând posibil după debutul simptomelor.

Analiza comparativă a celor 8 publicații incluse în studiu este prezentată în tab. 1. Toate aceste studii includ descrierea eficienței tratamentului cu administrarea colirului Timolol 0,5% la acces migrenos. Din tabel se observă clar tendința de includere a unui număr mai mare de cazuri pentru observație. Dacă studiile 1-3 au descris doar 1 caz, începând cu studiul 4 numărul de cazuri a sporit de la 7 (4), până la 19-20 (5, 8) și chiar 50 de observații în 6 și 7. O altă tendință este durata de observație raportată de la 8 la 36 de luni.

Concluzii

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a studiilor

Nr.	Autor, anul publicației	Tipul migrenei	Designul studiului	Durata studiului	Eficiența tratamentului
1.	Ishikawa H. et al. (2000)	episodică	1 caz clinic	-	+
2.	Bhagey J. et al.(2004)		1 caz	-	+
3.	Chiam P.J. (2012)	episodică	1 caz clinic	-	+
4.	Migliazzo. et al. (2014)	episodică	7 cazuri clinice		+
5.	Cossack. et al. (2018)	episodică	20 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control	8 luni	+
6.	Kurian A. et al.(2020)	episodică cronică	50 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control	22 luni	+
7.	Katz BJ (2020)	episodică cronică	50 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control, crossover	36 luni	+
8.	Brar A. et al. (2021)	episodică cronică	19 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control, crossover	10 luni	+

1. Instilarea colirului Timolol 0,5% la debutul primelor semne ale cefaleei pare a fi eficientă în tratamentul crizei migrenoase.
2. Avantajul metodei constă în comoditatea de administrare a beta-blocantului sub formă de colir oftalmic în perioada de prodrom a crizei migrenoase, ce stopează accesul migrenos sau reduce intensitatea cefaleei.
3. Metoda este foarte comodă, ieftină, cu efect rapid și accesibilă pentru pacienți. Probabilitatea reacțiilor adverse ale medicamentului este mică.
4. Analiza comparativă confirmă actualitatea sintezei literaturii întreprinse și continuarea cercetărilor în domeniu, în special în anii 2018-2021.

Bibliografie

1. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. Am Fam Physician. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
2. Suzuki G, Kunikane E, Shinno K, Kozai S, Kurata M, Kawamura A. Ocular and Systemic Pharmacokinetics of Brimonidine and Timolol After Topical Administration in Rabbits: Comparison Between Fixed-Combination and Single Drugs. Ophthalmol Ther. 2020 Mar;9(1):115-125.
3. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. Am Fam Physician. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
4. Huang J, Wilkins A. The Functional Network of the Visual Cortex Is Altered in Migraine. Vision (Basel). 2021 Nov 18;5(4):57.
5. Hosp JA, Reisert M, von Kagenneck C, Rijntjes M, Weiller C. Approximation to pain-signaling network in humans by means of migraine. Hum Brain Mapp. 2021 Feb 15;42(3):766-779.

6. ElSherif M, Reda MI, Saadallah H, Mourad M. Eye movements and imaging in vestibular migraine. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2020 Jan-Feb;71(1):3-8. English, Spanish.
7. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingham L, Gloss D, Hershey AD, Licking N, Sowell M, Victorio MC, Gersz EM, Leininger E, Zanitsch H, Yonker M, Mack K. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):487-499.
8. Lew C, Punnapuzha S. Migraine Medications. 2021 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31985952.
9. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karaghali MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, Schulte LH, Hadjikhani N, Sinclair AJ, Ashina H, Schwedt TJ, Goadsby PJ. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1496-1504.
10. Nosedá R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. In: *Nature Neuroscience*, 2010, vol. 13, p. 239-245.
11. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. 2019 Jan.
12. Chiam PJ. Topical beta-blocker treatment for migraine. In: *Int Ophthalmol*. 2012, vol. 32, nr.1, p. 85-88.
13. Migliazzo CV, Hagan JC 3rd. Beta blocker eye drops for treatment of acute migraine. *Mo Med*. 2014;111(4):283-288
14. Ishikawa H. et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. In: *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2000, vol. 44, nr. 5, p. 576.
15. Bhagey J., James B. Topical timolol prevented migraine attacks. In: *Eye (Lond)*. 2004, vol. 18, nr. 7, p. 751.
16. Cossack M, Nabrinsky E, Turner H, Abraham A, Gratton S. Timolol eyedrops in the treatment of acute migraine attacks: a randomized crossover study. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):1024-1025.
17. Kurian A, Reghunadhan I, Thilak P, Soman I, Nair U. Short-term Efficacy and Safety of Topical β -Blockers (Timolol Maleate Ophthalmic Solution, 0.5%) in Acute Migraine: A Randomized Crossover Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Nov 1;138(11):1160-1166.
18. Brar A. S., Brar M. K. Additional Considerations Regarding Timolol Eyedrops for Acute Treatment of Migraine // *JAMA ophthalmology*. – 2021. – T. 139. – №. 8. – C. 920-920.
19. Katz BJ. Put a Drop of Timolol Into Each Eye and Call Me in the Morning. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Nov 1;138(11):1166-1167.

Cristina Șcerbatiuc, dr. șt. med.,
asistent universitar Catedra de oftalmologie
tel: +373 67270550
e-mail: cristina.scerbatiuc@usmf.md

Aplicat pentru publicare: 22.01.2022
Acceptat spre publicare: 14.05.2022