

# Wybrane surowce roślinne stosowane w terapii migreny

Joanna Piotrowska<sup>1</sup>, Bartłomiej Rospond<sup>1</sup>, Bernadeta Szewczyk<sup>2</sup>, Włodzimierz Opoka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydział Farmaceutyczny, UJ CM, Polska

<sup>2</sup>Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, PAN, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Bartłomiej Rospond, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydział Farmaceutyczny, UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska;  
e-mail: bartlomiej.rospond@uj.edu.pl

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.08.11

Zaakceptowano: 2023.10.26

Opublikowano on-line: 2023.10.26

## DOI

10.32383/farmpol/174545

## ORCID

Joanna Piotrowska –  0000-0002-5843-1546

Bartłomiej Rospond –  0000-0003-2308-9047

Bernadeta Szewczyk –  0000-0002-6863-7951

Włodzimierz Opoka –  0000-0003-3921-8632

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Selected plant materials used in migraine therapy

Migraine is a neurovascular disease characterized by idiopathic, throbbing, usually unilateral headache, accompanied by gastrointestinal disturbances and increased sensitivity to stimuli. Symptoms may persist for several days, and their severity prevents the patient from regular activity. According to estimates, about 3.5 million people of all ages suffer from it in Poland. The disease affects children and adults, with the vast majority (about 80%) of adult patients being women. It does not directly threaten life, but it has a destructive impact on the patient's quality of life, social and family functioning, and professional activity. It should be emphasized that the mechanisms causing migraine are not fully understood. Different types of serotonin (especially 5-HT<sub>1</sub>) receptors play an essential role in the pathophysiology of migraine. The evidence of the role of the CGRP neuropeptide in the pathomechanism of the development of a migraine attack led to the introduction of monoclonal antibodies (anti-CGRP) into the treatment, whose intravenous or oral administration to patients brings a significant improvement in their clinical condition. In addition, patients receive analgesics, antiemetics, and sedatives. A positive effect on the frequency and severity of migraine pain has a normalized lifestyle, properly selected physical activity, as well as diet.

Herbal substances support the prevention of migraine attacks and soothe in the event of their occurrence. Recommended for phytotherapy are ergot, butterbur, feverfew and also ginger, administered as tablets, infusions, or tinctures. Another therapeutic option is the use of drugs and dietary supplements made from dried inflorescences of hemp and cannabis. Preparations containing in their composition tetrahydrocannabinol (THC) with a content greater than 0.2% are available only on prescription with a duplicate. Inhalations with essential oils of peppermint and lavender help alleviate the symptoms of the disease, mainly from the digestive system. It should be remembered that herbal preparations are not without side effects, and their use in migraine therapy should not be continuous. There are few randomized clinical trials confirming the effectiveness of migraine phytotherapy.

**Keywords:** migraine, phytotherapy, marijuana, ergotamine, feverfew, butterbur.

© Farm Pol, 2023, 79(6): 367–375

## Wstęp

Migrena jest zaburzeniem neurologicznym, zaliczanym do tzw. pierwotnych bólów głowy, czyli nie będących wynikiem innych towarzyszących chorób. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10) oraz Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3) wyróżnia się dwa główne typy migreny: bez aury (ICHD-3: 1.1) i z aurą (ICHD-3: 1.2). Ponadto, wyróżnia się cztery diagnostyczne kategorie choroby: przewlekłą, powiklaną, prawdopodobną (gdy nie jest spełnione jedno kryterium diagnostyczne przy spełnionych pozostałych) oraz zespoły epizodyczne. Migrenę klasyfikuje się jako przewlekłą, gdy pacjent doświadcza bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu (z czego przez 8 dni jest to ból migrenowy) i dłużej niż 3 kolejne miesiące [1].

Choroba charakteryzuje się napadowym, zwykle jednostronnym (60% przypadków), tętniącym bólem głowy o średnim lub wysokim nasileniu, utrzymującym się od kilku godzin do kilku dni. Oprócz bólu pacjenci uskarżają się na nudności i wymioty, zaburzenia perystaltyki jelit, światłowstręt oraz nadwrażliwość na zapachy i dźwięki. U około 10–20% pacjentów napad migreny poprzedzony jest objawami zwiastunowymi, tzw. aurą – są to przejściowe wrażenia wzrokowe, słuchowe, czuciowe (mrowienie, drętwienie niektórych partii ciała lub niedoczulica) i niedowład połowicze. Na podstawie uzyskanych wyników badań fizykalnych, neurologicznych oraz badań laboratoryjnych pacjentów stwierdza się brak odstępstw od przyjętych norm [2].

Istnieją liczne tzw. wyzwalacze migreny, do których zalicza się: stres i brak snu, dietę (spożycie kofeiny, czekolady, alkoholu), silne bodźce zewnętrzne (światło, dźwięki, zapachy). W przypadku kobiet wystąpienie migreny łączy się ze zmianami poziomu hormonów płciowych (m.in. nasilenie objawów w trakcie menopauzy) [3, 4].

Szacuje się, że bólu migrenowego o różnym nasileniu i częstotliwości (kilka napadów rocznie do kilku miesięcznie) doświadcza 3 do 10% populacji. Około 3–4 razy częściej występuje u kobiet niż mężczyzn, ponadto u kobiet ataki migreny utrzymują się dłużej. Stwierdzono również, że występowanie migreny rośnie wraz z wiekiem wśród kobiet, natomiast nie zmienia się z wiekiem w grupie mężczyzn [5]. Migrena jest chorobą występującą również u dzieci. Ocenia się, że u ok. 10% dzieci w wieku szkolnym występuje migrena, a połowa wszystkich dorosłych osób na nią cierpiących doświadcza pierwszego ataku

przed 12. rokiem życia. Migrena przed okresem dojrzewania występuje w równym stopniu u chłopców co dziewczynek, natomiast w okresie dojrzewania znacznie częściej u dziewcząt [6]. Migrena u dzieci charakteryzuje się innymi objawami niż u dorosłych, a dominującymi objawami są: nudności, wymioty, ból brzucha i zawroty głowy. Ból głowy jest zwykle mniej nasilony, a u niektórych pacjentów poniżej 18. roku życia może w ogóle nie występować [7].

U większości osób migrena nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia, ale ból i towarzyszące mu objawy uniemożliwiają normalną aktywność pacjenta [2, 8].

Celem niniejszej pracy było opisanie przyczyn powstawania i metod leczenia migreny, w szczególności wykorzystania metod ziołolecznictwa. Surowce ziołowe nie są preparatami pierwszego wyboru, ale stanowią cenne uzupełnienie terapii migreny. Warto nadmienić, że niewiele jest badań klinicznych potwierdzających skuteczność ich działania, a samo działanie przeciwmigrenowe przypisuje się wieloczynnikowemu wpływowi fizjologicznemu składników czynnych tych surowców.

Należy także pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych (m. in. hepato- i nefrotoksyczność), będących następstwem stosowania niektórych z opisanych w publikacji surowców roślinnych.

## Patofizjologia migreny i jej leczenie farmakologiczne

Patofizjologia migreny nie jest w pełni poznana. Tzw. teoria naczyniowa zakłada, że w pierwszej fazie napadu ma miejsce upośledzenie przepływu krwi przez różne obszary mózgu (etap aury), a następnie dochodzi do nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych głowy z towarzyszącym obrzękiem i zapaleniem neurogennym. Jednak rozszerzenie się naczyń krwionośnych mózgu nie jest warunkiem koniecznym ani wystarczającym do ujawnienia się napadu, a mechanizm zjawisk naczyniowych nie jest w pełni wyjaśniony [9]. Niewątpliwie ważną rolę odgrywają w nim receptory serotoninowe (5-HT<sub>1B/D</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> i 5-HT<sub>7</sub>), a zaburzenia naczyniowe są następstwem uwalniania serotoniny, amin katecholowych, histaminy, prostaglandyn, neuropeptydów i kinin [10]. Według nowszej teorii, potwierdzonej wynikami badań na zwierzętach oraz badań pacjentów z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, stwierdza się, że podłożem choroby jest pobudzenie układu trójdzielno-naczyniowego z aktywacją licznych struktur mózgu (jądra pnia mózgu, podwzgórze, wzgórze i kory

mózgowej) [11]. Szczególną rolę w patofizjologii migreny przypisuje się peptydowi zależnemu od genu kalcytoniny (CGRP) i peptydowi przysadkowemu (PACAP), a aktywacji nerwu trójdzielnego towarzyszy uwalnianie neuropeptydów. Dożylnie podanie CGRP wywołuje napad migreny u chorych na migrenę, jednak nie wywołuje go u zdrowych osób [12]. Według opisanej teorii zaburzenia krążenia (rozszerzenie łóżyska naczyniowego i wynaczynienie neuropeptydów) są zjawiskami wtórnymi.

Ponadto sądzi się, że migrena ma podłoże genetyczne, najprawdopodobniej wielogenowe. Predyspozycja do migreny jest dziedziczna i jeżeli jedno lub oboje rodziców choruje na migrenę, to istnieje 50–75% prawdopodobieństwo, że ich dziecko będzie również miało napady migreny [13].

W leczeniu pacjentów z migreną stosuje się antagonistów receptorów serotoninowych 5HT<sub>1D</sub> (iprazochrom), agonistów receptorów 5-HT<sub>1D</sub> (sumatryptan) oraz 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> (zolmitryptan). Wykazano, że sumatryptan zmniejsza również aktywność nerwu trójdzielnego. Istotną rolę w działaniu przeciwmigrenowym tryptanów odgrywa zwężanie przez nie rozszerzonych wewnątrzczaszkowych naczyń krwionośnych, przywracanie prawidłowego przepływu krwi oraz blokowanie uwalniania prozapalnych neuroprzekazników na poziomie zakończeń nerwowych w przestrzeni okołonaczyniowej [14].

W zapobieganiu napadom migreny stosuje się również antagonistów receptorów H<sub>1</sub>, np. pizotifen, który blokuje również receptory serotoninowe i muskarynowe [15]. W przypadku niepowodzenia w leczeniu standardowymi metodami, stosuje się metysergid, jednak jego użycie może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, takich jak gromadzenie się tkanki włóknistej, prowadzące do uszkodzenia narządów (m.in. płuc, a także wsierdza i przestrzeni zaotrzewnowej) [16].

Nową grupę leków stanowią substancje o działaniu antagonistycznym do receptora CGRP (np. rimegepant, ubrogepant, atogepant) oraz przeciwciała anti-CGRP [17]. Od 2018 r. dostępna jest terapia przeciwciałem monoklonalnym ludzkiej immunoglobuliny G2 – anti-CGRP, które blokuje receptor CGRP (erenumab). W badaniu wykazano długoterminową poprawę kliniczną po zastosowaniu erenumabu: znaczny spadek liczby dni z migrenowym bólem głowy oraz zmniejszenie liczby przyjmowanych leków przerywających napad migreny [18]. Ponadto, pacjentom podaje się leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (np. kwas acetylosalicylowy, paracetamol, ibuprofen), przeciwwymiotne (prochlorperazynę,

chloropromazynę, prometazynę, metoklopramid i dimenhydrinat) oraz przeciwdepresyjne (amitryptylinę) [14].

Duży wpływ na obniżenie częstotliwości i stopnia bólu migrenowego ma unormowanie trybu życia, aktywność fizyczna i odpowiednia dieta [19].

### Surowce roślinne w terapii migreny

Wspomagająco w zapobieganiu napadom migreny oraz łagodząco w przypadku jej wystąpienia działają surowce ziołowe podawane w formie tabletek, naparów bądź nalewek. Zaliczają się do nich: alkaloidy sporyszu, lepieźnik różowy, wrotycz maruna, imbir lekarski, konopie indyjskie i siewne. Ulgę w dolegliwościach przynoszą również inhalacje z olejków eterycznych mięty pieprzowej i lawendy wąskolistnej.

### Sporysz (łac. *Secale cornutum*)

Sporysz to przetrwalnik bulawinki czerwonej (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul. *Clavicipitaceae*), pasożytniczego grzyba atakującego liczne gatunki roślin z rodziny wiechlinowatych (łac. *Poaceae*), wywołującego chorobę zwaną sporyszem zbóż i traw. W medycynie znany jest od średniowiecza: wykorzystywany był do wywoływania porodów oraz hamowania krwotoków porodowych. Od wprowadzenia do lecznictwa w latach 20. XX w., główny składnik sporyszu – alkaloid, ergotamina (**tabela 1**), stosowana była w zwalczaniu długotrwałych migren z tendencją do powracającego bólu głowy.

Alkaloidy sporyszu mogą zarówno zapobiegać, jak i przerwać napad migreny poprzez oddziaływanie na receptory 5-HT<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2</sub> oraz α-adrenergiczne, wywołując skurcz obwodowych i mózgowych naczyń krwionośnych oraz depresję ośrodków naczynioruchowych. Zmniejszają również zewnątrzczaszkowy przepływ krwi oraz przepływ przez tętnicę podstawną mózgu [20]. Obecnie zgodnie z zaleceniami Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA), pochodnych ergotaminy nie stosuje się przewlekłe ani w zapobieganiu wystąpienia migreny, ze względu na możliwe ciężkie działania niepożądane, m.in. zaburzenia

**Tabela 1.** Substancje czynne wchodzące w skład sporyszu.

**Table 1.** Active substances included in ergot.

alkaloidy	ergotamina, ergotyna, ergotoksyna, ergobazyna
aminy biogenne	histamina, tyramina
aminokwasy i ich pochodne	tyrozyna, tryptofan, histydyna, leucyna, kwas asparaginowy, betaina

**Tabela 2.** Leki zawierające alkaloidy sporyszu stosowane w terapii migreny dostępne w obrocie krajowym.

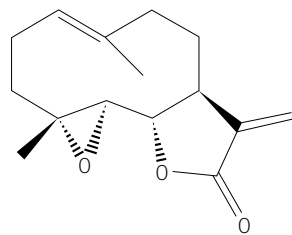
**Table 2.** Medicines containing ergot alkaloids used in the treatment of migraine available in the domestic market.

Producent	Nazwa handlowa preparatu	Postać	Składniki czynne leku i ich zawartość (mg/tabletka; dla płynu doustnego – mg/g)
Filofarm	Coffecorn Mite	drażetki	0,5 mg winianu ergotaminy 25 mg kofeiny
	Coffecorn Forte	drażetki	1 mg winianu ergotaminy 100 mg kofeiny
	Ergotaminum Filofarm	drażetki	1 mg winianu ergotaminy
	Dihydroergotaminum Filofarm	płyn doustny	2 mg mezylanu dihydroergotaminy

rytmu serca, włóknienie płuc lub uszkodzenia organów (działanie hepato- i nefrotoksyczne). Ich stosowanie ogranicza się jedynie do terapii ostrych bólów migrenowych [21]. Winian ergotaminy (łac. *Ergotamini tartras*) podawany jest w postaci preparatów prostych i złożonych z kofeiną. Leki obecne w obrocie w Polsce wraz z zalecanym dawkowaniem przedstawiono w tabeli 2.

### Złocien maruna (łac. *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip.)

Wieloletnia roślina nazywana również wrotyczem maruną, należąca do rodziny złożonych (łac. *Asteraceae*) jest źródłem surowca roślinnego liścia/ziela maruny (łac. *Parthenii folium/herba*). Właściwości lecznicze złocienia znali już starożytni – pierwsze wzmianki o nim znajdują się w pismach greckiego lekarza Dioskuridesa (I w. n.e.), który opisał działanie przeciwgorączkowe naparu z ziela maruny, a także zalecał jego stosowanie w łagodzeniu bólu o różnym pochodzeniu (w tym bólu menstruacyjnego). W późniejszych wiekach złocien był stosowany w medycynie



**Rycina 1.** Wzór strukturalny partenolidu.  
**Figure 1.** Parthenolide structural formula.

**Tabela 3.** Substancje czynne wchodzące w skład ziela maruny.

**Table 3.** Active substances included in feverfew herb.

Laktony seskwiterpenowe	partenolid, sekotanapartenoid A, 3β-hydroksypartenolid, artemoryna, santamaryna, kostunolid, rejoyzyna, kanina, artekanina, anapartyna
Flawonoidy	pochodne kwercetyny, apigeniny, luteoliny i kemferolu
Kumaryny	benzo-α-piron i jego pochodne
Poliacetyleny	falkarinol, falkarindiol
Olejek eteryczny	kamfora, kamfen, chryzantenol, werbenol, borneol i farnezen

ludowej do leczenia astmy, w egzemach skórnych, ukąszeniach owadów, zaburzeniach trawiennych, artretyzmie i bólach głowy. W 1772 r. angielski uczony Hill pisał, że maruna jest skutecznym remedium na silny ból głowy.

Uzasadnieniem dla stosowania *Parthenii folium/herba* w profilaktyce i leczeniu migreny jest skład fitochemiczny rośliny. Zawiera ona liczne laktony seskwiterpenowe, głównie partenolid (rycina 1, tabela 3), który hamuje produkcję prostaglandyn, uwalnianie serotoniny i histaminy, działając antagonistycznie na receptory serotoninowe oraz spazmolitycznie na mięśnie gładkie [22]. Za skuteczną dawkę przyjmuje się ilość surowca zielarskiego odpowiadającą 0,6 mg partenolidu dziennie.

W połowie lat 80. XX w. przeprowadzono kilka badań klinicznych, na podstawie których potwierdzono skuteczność ziela złocienia tak w zapobieganiu, jak i łagodzeniu/znoszeniu objawów migreny u badanych pacjentów [23, 24]. Stosowanie standaryzowanego na zawartość partenolidu ekstraktu ze złocienia obniża częstotliwość napadów migreny [25]. W literaturze można także znaleźć doniesienia o korzystnym dla zdrowia połączeniu akupunktury ze stosowaniem preparatów z wrotycza [26].

Ziele złocienia maruny nie jest pozbawione działań niepożądanych: może wywoływać wzdęcia, nudności i obrzęki. Pewne niekorzystne objawy mogą pojawić się po zakończeniu dłuższej terapii – zalicza się do nich trudności w zasypianiu, bóle głowy oraz stawów. Nie zaleca się terapii zielem maruny kobietom w ciąży, osobom stosującym leki rozrzedzające krew oraz alergikom, u których stwierdzono uczulenie na rośliny z rodziny złożonych (*Asteraceae*) [27].

### Lepięznik różowy (łac. *Petasites hybridus* (L.) “G.Gaertn., B.Mey. & Scherb”)

Należący do rodziny złożonych (łac. *Asteraceae*) lepnięznik różowy zasiedla wilgotne i bagniste tereny Europy. Surowcem jest kłącze i liść, rzadziej pęd kwiatonośny (łac. *Petasitidis rhizoma, folium*

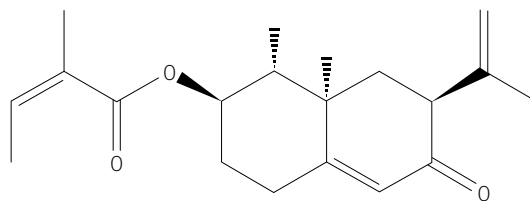
*et inflorescentia*). Lępieźnik jest stosowany od ponad 2000 lat w leczeniu m.in. zaburzeń żołądkowych i alergicznego nieżyty nosa. Głównymi substancjami czynnymi są związki seskwiterpenowe: petazyina (**rycina 2**), izopetazyina, S-petazyina i izo-S-petazyina, które działają przeciwbólowo, przeciwzapalnie i rozkurczowo (wywołują zwiotczenie mięśni gładkich w ścianach naczyń krwionośnych mózgu). W badaniach wykazano, że petazyina hamuje enzym prozapalny – lipoksygenazę (LOX), a wszystkie wymienione seskwiterpeny działają silnie przeciwzapalnie poprzez hamowanie syntezy leukotrienów [28]. Wykazano też, że ekstrakt z lępieźnika, poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2), łagodzi ból i stany zapalne. Ponadto, zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia, będących aktywatorem syntazy tlenku azotu(II) (NO), przez co obniżeniu ulega poziom NO, a w konsekwencji zmniejszeniu ulega światło naczynia krwionośnego [29]. Kleeberg-Hartmann i wsp. potwierdzili, że petazyina i izopetazyina, poprzez wpływ na receptory TRPA1 i TRPV1, hamują uwalnianie CGRP przez nerw trójdzielny [30].

Ze względu na obecność alkaloidów pirolizydynowych o działaniu hepatotoksycznym, w terapii migreny dopuszczony jest wyłącznie standaryzowany na zawartość petazyiny ekstrakt z lępieźnika 10:1 w dawce 430 mg do przyjmowania raz na dobę, będący składnikiem suplementów diety zapobiegających wystąpieniu migreny. Ponadto, przy kilkutygodniowym stosowaniu tego ekstraktu w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 4 miesiące, odnotowano obniżenie częstości napadów migrenowych [31]. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, pacjentom podawano w zależności od wieku od 50 do 150 mg ekstraktu z korzenia lępieźnika dziennie przez 4 miesiące. U 77% badanych stwierdzono, że częstotliwość ataków migreny zmniejszyła się co najmniej o 50% [32].

Preparaty z lępieźnika są na ogół dobrze tolerowane. Wśród rzadkich działań niepożądanych mogą pojawić się zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz bóle głowy. Przeciwwskazaniem do jego stosowania jest uczulenie na rośliny z rodziny *Asteraceae*, ciąża i okres karmienia piersią oraz schorzenia wątroby [33].

### Konopie siewne i konopie indyjskie (łac. *Cannabis sativa L. subsp. sativa* i *Cannabis sativa L. subsp. indica*)

Marihuana medyczna to potoczna nazwa suszu żeńskich kwiatostanów konopi siewnych oraz konopi indyjskich, pozyskiwana z upraw o ściśle kontrolowanych warunkach (m.in. temperatury,



**Rycina 2.** Wzór strukturalny petazyiny.

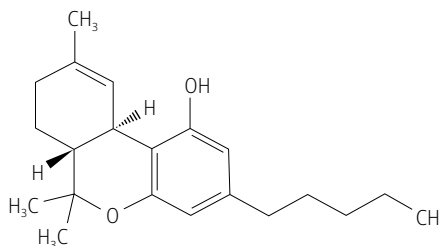
**Figure 2.** Structural formula of petazylene.

wilgotności). Kwiaty i liście tych roślin są również źródłem żywicy, z której na skalę przemysłową pozyskuje się, przez działanie dwutlenkiem węgla pod wysokim ciśnieniem i w niskiej temperaturze, tzw. olejek konopny. Odmiany te różnią się między sobą zawartością substancji aktywnych. Za najstarsze w literaturze doniesienia o medycznych zastosowaniach marihuany uważa się chińskie teksty datowane na ok. 2700 r. p.n.e. (tzw. „Shen Nung Pen Ts’ao Ching”). Zastosowanie lecznicze suszu konopi opisane zostało również w hinduskich tekstach ajurwedyjskich (VIII w. p.n.e.), egipskich (ok. 1550 r. p.n.e), greckich i rzymskich (I w. n.e.) oraz perskich (XI w. n.e.).

Preparaty lecznicze na bazie konopi wykazują liczne działania, m.in.: przeciwłękowe i poprawiające nastrój, regulujące apetyt i przeciwwymiotne (pacjenci z chorobami nowotworowymi i AIDS). Na podstawie badań stwierdzono też ich działanie przeciwpadaczkowe oraz wspomagające w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera i innych chorób neurodegeneracyjnych. Preparaty do stosowania zewnętrznego, które zawierają olej konopny bez THC, są stosowane w terapii atopowego zapalenia skóry (AZS) [34, 35].

Zidentyfikowano blisko 500 substancji będących składnikami suszu, a za jego działanie psychotropowe odpowiadają głównie dwa związki zaliczane do tzw. kannabinoidów: tetrahydrokannabinol (THC) w postaci izomeru (-)-*trans*- $\Delta^9$  tetrahydrokannabinolu (**rycina 3**) oraz kannabidiol (CBD) (**rycina 4**).

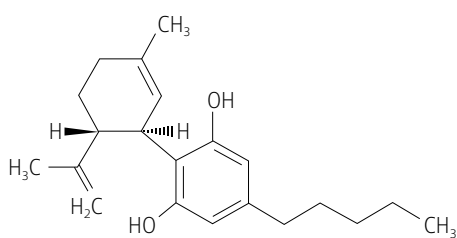
THC oddziałuje na układ nerwowy przez receptory kannabinoidowe CB<sub>1</sub> zlokalizowane głównie



**Rycina 3.** Wzór strukturalny (-)-*trans*- $\Delta^9$  tetrahydrokannabinolu.

**Figure 3.** Structural formula of (-)-*trans*- $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol.





**Rycina 4.** Wzór strukturalny kannabidiolu.  
**Figure 4.** Structural formula of cannabidiol.

w korze czołowej, hipokampie, mózdzku, jądrach podstawy i jądrze półleżącym przegrody oraz prążkowie. Są one także obecne w rejonach mózgu związanych z percepcją bólu. Ich aktywność związana jest z modulacją funkcjonowania cykazy adenylanowej kanałów jonowych. Blokując kanały wapniowe typu N, THC zmniejsza uwalnianie acetylocholiny w hipokampie, noradrenaliny z zakończeń nerwowych układu współczulnego, a także glutaminianów z neuronów hipokampa. Przeciwmigrenowe działanie kannabinoidów wynika z hamowania uwalniania serotoniny i stabilizowania płytek krwi podczas napadów migrenowych [36].

U ludzi chronicznie cierpiących na napady migreny, stwierdzono niższe zawartości endogennych kannabinoidów – 2-arachidonoylglicerolu (2-AG) i anandamidu (AEA), oraz enzymów odpowiedzialnych za ich wychwyt zwrotny oraz metabolizm. Brak wymienionych związków działających w ośrodkowym układzie nerwowym stał się podstawą do stworzenia teorii klinicznego niedoboru endokannabinoidów (ang. *clinical endocannabinoid deficiency*, CECD). Według tej teorii wystąpienie objawów choroby wiąże się z nieprawidłowościami z jednym z neurotransmiterów, w przypadku występowania migren jest to serotonina. Brak AEA i 2-AG prowadzi do zwiększonej produkcji CGRP i tlenku azotu(II) (NO) i zaburza ilość serotoniny – neuroprzekaźnika prawdopodobnie odpowiedzialnego za objawy migreny (nadwrażliwość na zapachy, dźwięki, charakterystyczny tętniący ból głowy). Egzogenne dostarczenie wymienionych substancji obniża poziom serotoniny, hamuje jej uwalnianie i stabilizuje płytki krwi, i również redukuje stan zapalny, który bardzo często towarzyszy migrenie. Warto nadmienić, że w porównaniu z klasycznymi neuroprzekaźnikami, endokannabinoidy nie rozpuszczają się w wodzie, gdyż posiadają budowę lipidową i, co istotne, nie są deponowane w zakończeniach synaptycznych. Ich produkcja oraz uwalnianie do przestrzeni synaptycznej następuje wskutek depolaryzacji i napływu jonów wapnia [37].

W obrocie aptecznym konopie dostępne są w postaci surowca farmaceutycznego, który służy

do sporządzania leku recepturowego o kategorii dostępności – lek narkotyczny. Do jego zakupu niezbędna jest recepta z wtórnikiem (Rpw.). Wspomniane surowce mogą zawierać konopie w postaci suszonych kwiatów (suszu) do waporyzacji; nie zaleca się palenia suszonych kwiatów, ponieważ bezpośrednie spalanie niszczy część kannabinoidów, poza tym jest dużo bardziej szkodliwe dla zdrowia niż jego podgrzewanie i odparowanie.

Warto nadmienić, że zgodnie z polskim prawem, nazwa surowca farmaceutycznego, jakim są konopie, powinna zawierać nazwę substancji roślinnej w języku łacińskim, tj. *Cannabis flos* oraz deklarowaną zawartość  $\Delta$ -9-tetrahydrokannabinolu i kannabidiolu w formie skróconej (np. THC 19%, CBD < 1%). Ponadto, w przypadku wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste – nazwę przetworu roślinnego w języku łacińskim, np. *Cannabis floris extractum spissum* oraz deklarowaną zawartość substancji czynnych opisaną jak powyżej. W tabeli 4 wymieniono najbardziej popularne, dostępne w krajowym obrocie preparaty marihuany.

W przypadku leczenia migren stosuje się surowce zawierające sam THC, THC i CBD oraz sam CBD. Zgodnie z zasadą obowiązującą w terapii lekami psychotropowymi, leczenie medyczną marihuaną rozpoczyna się od niskiej dawki THC, raz na dobę, stopniowo ją zwiększając (ang. „*start low – go slow*”, SLGS). Nie ma wyników badań pozwalających na określenie dawki śmiertelnej dla człowieka. Dawka, która zabija zwierzęta przy podaniu dożylnym wynosi 40–130 mg/kg m.c. [38].

W obrocie dostępne są również suplementy diety zawierające w składzie wyciąg olejowy z kwiatostanów konopi. Suplementy te są w Polsce legalne, o ile w żadnym momencie produkcji zawartość THC nie przekracza w nich 0,2%. Preparaty z CBD przeznaczone są do przyjmowania doustnie, bezpośrednio w postaci kropli pod język lub w kapsułkach.

### **Imbir lekarski (łac. *Zingiber officinale* Rosc.)**

Pochodzący z Azji imbir jest stosowany w medycynie dalekowschodniej od ponad 2000 lat. Do Europy dotarł z Indii dzięki arabskim medykom. Surowcem leczniczym jest świeże lub wysuszone i sproszkowane kłącze (łac. *Zingiberis rhizoma*), które wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwwirusowe,

**Tabela 4.** Preparaty marihuany stosowane w terapii migreny dostępne w obrocie krajowym.

**Table 4.** Marijuana preparations used in migraine therapy available in the domestic market.

Producent	Nazwa handlowa preparatu	Postać	Odmiana uprawna (kultywar)	Skład ilościowy
Aurora Deutschland GmbH	Cannabis flos 22% 1%	susz	Ghost Train Haze	THC 22%, CBD ≤ 1%
	Cannabis flos 22% 1%		L.A. Confidential	THC 20%, CBD 1%
	Cannabis flos 22% 1%		Equiposa	THC 8%, CBD 8%
	Cannabis flos 22% 1%		Cannatonic	THC 1%, CBD 12%
Spectrum Pharmaceuticals/ Canopy Growth Polska Sp. z o.o.	Cannabis Flos THC 20%, CBD ≤ 0,5%	susz	Bakerstreet	THC 20%, CBD ≤ 0,5%
	Cannabis Sativa L., Red No 2		Lemon Skunk	THC 19%, CBD < 1%
	Cannabis Flos THC 10%, CBD 7%		b. d.	THC 10%, CBD 7%
	Cannabis Flos THC 8%, CBD 7%		Skunk Haze	THC 8%, CBD 7%
Tilray/S-Lab Sp. z o.o.	Cannabis Flos THC 18%, CBD ≤ 1%	susz	Jack Herer	THC 18%, CBD ≤ 1%
PharmaCann Polska Sp. z o.o.	Cannabis floris extractum normatum THC 10%, CBD < 1%	wyciąg olejowy w postaci kropli	Big Bud, White Widow, Double Dutch, AK-47 Herijuana, French Cookies Strawberry Glue Gelato (hybryda), La S.A.G.E Afghaniberry	THC 10%, CBD 1%
	Cannabis floris extractum normatum THC 5%, CBD < 1%			THC 5%, CBD < 1%
VETOS-FARMA Sp. z o.o.	Cannabis Extractum Normatum THC 10%, CBD 1%	wyciąg olejowy w postaci kropli	White Widow, Herijuana	THC 10%, CBD 1%

**Tabela 5.** Substancje czynne wchodzące w skład kłącza imbiru.

**Table 5.** Active substances included in ginger rhizome.

Terpeny łańcuchowe	L-linalol, cis-cytral (geranial), trans-cytral (neral)
Terpeny jedno- i dwupierścieniowe	limonen, kamfen, α- i β-pinen
Seskwiterpeny	zingiberol (mieszanka cis- i trans-β-eudesmolu), zingiberen, kurkumen, β-bisabolen, farnezen, α- i β-felandren
Fenyloalkanole i fenyloalkanony	gingediole, gingerole, zingeron

przeciwgrzybiczne i przeciwbakteryjne. Jest ono tradycyjnie stosowane w łagodzeniu nudności i bólu żołądka, w przeziębieniu i grypie, zapaleniu stawów oraz bólu głowy. Kłącze imbiru zawiera 1–3% olejku eterycznego i 4–7,5% oleożywicy. Skład olejku (tabela 5) jest zróżnicowany w zależności od miejsca uprawy rośliny. W procesie suszenia zawarte w olejku eterycznym gingerole na skutek dehydratacji przekształcają się w shogaole, które odpowiadają za ostrzejszy smak.

Imbir hamuje prozapalne szlaki cyklooksygenazy (COX) i lipoksygenazy (LOX), które mogą przyczyniać się do ostrego i nawracającego bólu głowy i jest skuteczny w łagodzeniu ostrych objawów, a także w zapobieganiu wystąpienia migreny. Podawanie w czasie ataku migreny 500–600 mg sproszkowanego kłącza imbiru co 4 godziny łagodzi nasilenie objawów choroby [39]. W badaniu przeprowadzonym przez Martins i wsp. wykazano zmniejszenie natężenia migrenowego bólu głowy u chorych przyjmujących ketoprofen w dawce 100 mg w połączeniu z ekstraktem z imbiru (400 mg) w porównaniu ze stosowaniem ketoprofenu (100 mg), łącznie z placebo [40]. Wykazano również, że podanie 250 mg sproszkowanego kłącza imbiru wywołuje efekt terapeutyczny

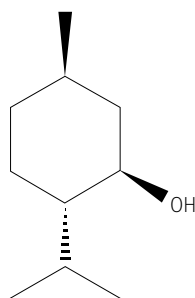
podobny do działania syntetycznego leku – sumatryptanu, bez powodowania jego niekorzystnych efektów ubocznych (m.in. bóle mięśni, nudności i wymioty, duszność) [41].

Większość osób dobrze toleruje tak świeży, jak i sproszkowany imbir, jak również zawierające go suplementy (kapsułki, herbatki ziołowe). Nie zaleca się stosowania preparatów z imbirem pacjentom zażywającym leki rozrzedzające krew, ponieważ poprzez hamowanie aktywności tromboksanu wykazuje on działanie przeciwplatekcyjne.

### Mięta pieprzowa (łac. *Mentha piperita* L.)

Mięta pieprzowa jest byliną rozpowszechnioną w Europie, Azji i Ameryce Północnej. Liść mięty pieprzowej (*Menthae piperitae folium*) zawiera olejek eteryczny, którego składnikami są liczne związki terpenowe: mentol (**rycina 5**) i jego pochodne – octan mentolu oraz menton; eukaliptol; α-limonen; pulegon; mentofuran; β-kariofilen; α-pinen.

Napar z liści mięty oraz olejek są stosowane w trudnościach z trawieniem. Olejek wykorzystywany jest w preparatach stosowanych



**Rycina 5.** Wzór strukturalny mentolu.  
**Figure 5.** Structural formula of menthol.

w chorobach gardła (działanie odkażające), żelach chłodzących i uśmierzaniu bólu zębów. Inhalacje z olejku działają pomocniczo także w łagodzeniu objawów migreny (nudności, ból głowy) [42]. Wykazano również, że 10% etanolowy roztwór mentolu zastosowany w postaci okładów na czoło znosi migrenowy ból głowy oraz zmniejsza towarzyszące migrenie nudności [43].

**Lawenda wąskolistna  
(łac. *Lavandula angustifolia* Mill.)**

Lawenda pochodzi z górzystych rejonów basenu Morza Śródziemnego, skąd rozprzestrzeniła się na Europę, Australię i Amerykę Północną. Olejek uzyskiwany z jej kwiatów w starożytności był stosowany w Egipcie do balsamowania zwłok, a w Grecji, Rzymie i Persji, ze względu na właściwości odkażające i świeży zapach, był wykorzystywany do kąpieli, a także w bezsenności i uśmierzaniu bólu.

Obecnie olejek lawendowy odgrywa ogromną rolę w przemyśle kosmetyczno-perfumeryjnym, zachował również znaczenie w fitoterapii. W skład olejku lawendowego wchodzi L-linalol i jego estry (głównie octan linalolu, stanowiący 30–60% olejku) oraz liczne inne związki organiczne z grupy terpenów (tabela 6).

Wykazano, że inhalacje z olejku lawendowego pomagają szybko usunąć objawy migreny [44], a także zmniejszyć częstotliwość i nasilenie ataków migreny dzięki piętnastominutowym inhalacjom (2–3 krople olejku), wykonywanym trzy razy w tygodniu przez cztery kolejne

tygodnie [45]. Działanie to przypisuje się obecny w olejku L-linalolowi i  $\alpha$ -pinenowi, które hamują stan zapalny oraz syntezę NO i uwalnianie CGRP [46, 47].

**Podsumowanie**

Stosowanie produktów ziołowych w terapii migreny ma wielowiekową tradycję, nie ograniczoną jedynie do obszaru medycyny europejskiej. Współcześnie prowadzone badania pozwalają zrozumieć tak mechanizmy stojące za patofizjologią migreny, jak i działanie poszczególnych surowców roślinnych. Próby kliniczne dostarczają dowodów na ich skuteczność w zapobieganiu napadom choroby oraz łagodzeniu jej objawów. Doustnie stosowane preparaty z lepiężnika różowego, zło-cienia maruny, imbiru lekarskiego, a także inhalacje z olejków mięty pieprzowej i lawendy wąskolistnej pomagają w znoszeniu migrenowego bólu głowy oraz łagodzą liczne niepożądane objawy towarzyszące atakowi migreny, takie jak m.in. ból brzucha, nudności i wymioty, zawroty głowy. Wymienione preparaty są na ogół dobrze tolerowane, działania niepożądane przy ich stosowaniu są rzadkie. Preparaty zawierające alkaloidy sporyszu ze względu na możliwość wywołania poważnych skutków niepożądanych, stosowane są jedynie w terapii ostrych bólów migrenowych. Z kolei konopie indyjskie i siewne, jako surowiec farmaceutyczny służący do sporządzania leku recepturowego, posiadają kategorię dostępności – lek narkotyczny i są dostępne jedynie na receptę z wtórnikiem. Leczenie prowadzi się zgodnie z zaleceniami dla terapii lekami psychotropowymi, pod ścisłą kontrolą lekarza. Na rynku dostępne są także suplementy diety zawierające w składzie wyciąg olejowy z kwiatostanów konopii o zawartości THC poniżej 0,2%.

**Piśmiennictwo**

1. <https://ichd-3.org/1-migraine/>. Dostęp 19.06.2023.
2. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych, Higieny NIZP – PZH. Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. 2019.
3. Mollaoglu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol.* 2013; 18(7): 984–994.
4. Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17(1): 31–37. doi:10.1016/0378-5122(93)90121-w
5. Pressman A, Jacobson A, Eguilors R, et al. Prevalence of migraine in a diverse community – electronic methods for migraine ascertainment in a large integrated health plan. *Cephalalgia.* 2016; 36(4): 325–334. doi:10.1177/0333102415590242.
6. Wendorff J, Fila M. Migrena u dzieci i młodzieży (charakterystyka symptomatologii i przebiegu klinicznego oraz różnice w postępowaniu terapeutycznym w porównaniu z dorosłymi). *Neurol Prakt* 2019; 5: 7–21.
7. <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-children/>. Dostęp 17.06.2023.
8. Snoer AH, Høst C, Dømgaard M, et al. Frequent or chronic migraine negatively impacts personal, social and professional

**Tabela 6.** Substancje czynne wchodzące w skład olejku lawendowego.

**Table 6.** Active substances contained in lavender oil.

Alkohole łańcuchowe i ich estry	L-linalol (estry: octan, maślan, walerianian), pentanol
Terpeny łańcuchowe	geraniol, lawendulol, nerol
Terpeny jedno- i dwupierścieniowe oraz terpenoidy	eukaliptol, $\alpha$ -pinen, karwol, tymol
Seskwiterpeny	$\beta$ -kariofilen



- life. *Dan Med J.* 2021; 68(11): A08200592. Published 2021 Oct 2.
9. Mason BN, Russo AF. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 233. doi:10.3389/fncel.2018.
  10. Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015; 35(17): 6619–6629. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
  11. Hougaard A. Investigations of functional and structural changes in migraine with aura by magnetic resonance imaging. *Dan Med J.* 2015; 62(8): B5129.
  12. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30(10): 1179–1186. doi:10.1177/0333102410368444.
  13. <https://americanmigraine.foundation.org/living-with-migraine/pediatric-migraine/>. Dostęp 17.06.2023.
  14. Łukasik M, Owecki M, Kozubski W. Abortive and prophylactic treatment of migraine. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2012; 7(1): 7–18.
  15. Huda K. Pizotifen relieves acute migraine symptoms. *Libyan J Med.* 2008; 3(1): 7. Published 2008 Mar 1. doi:10.4176/080102.
  16. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/methysergide-article-31-referral-restrictions-use-methysergide-containing-medicines\\_pl-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/methysergide-article-31-referral-restrictions-use-methysergide-containing-medicines_pl-0.pdf). Dostęp 17.06.2023.
  17. Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment *CNS Drugs.* 2015; 29(6): 443–452. doi:10.1007/s40263-015-0253-z.
  18. Martelletti P. Erenumab is effective in reducing migraine frequency and improving physical functioning. *BMJ Evid Based Med.* 2019; 24(2): 76. doi:10.1136/bmjebm-2018-110937.
  19. <https://ncez.pzh.gov.pl/choroba-a-dieta/migrena-a-dieta-i-inne-czynniki-stylu-zycia/> Dostęp 17.06.2023.
  20. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia* 2008; 28(8): 877–886. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01578.x.
  21. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=263> Dostęp 17.06.2023.
  22. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal P. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev.* 2011; 5(9): 103–110. doi:10.4103/0973-7847.79105.
  23. Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 291(6495): 569–573. doi:10.1136/bmj.291.6495.569.
  24. Waller PC, Ramsay LE. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 291(6502): 1128. doi:10.1136/bmj.291.6502.1128.
  25. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99) in migraine prevention—a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25(11): 1031–1041. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00950.x.
  26. Ferro EC, Biagini AP, da Silva ÍE, et al. The combined effect of acupuncture and *Tanacetum parthenium* on quality of life in women with headache: randomised study. *Acupunct Med.* 2012; 30(4): 252–257. doi:10.1136/acupmed-2012-010195.
  27. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba_en.pdf). Dostęp 17.06.2023.
  28. Kim MY, Yi JH, Hwang Y, et al. Isolation and identification of antioxidant substances from the stems of butterbur (*Petasites japonicus*) *Korean Society of Food Science and Nutrition* 2008; 37: 979–984.
  29. Fiebich BL, Grozdeva M, Hess S, et al. Petasites hybridus extracts in vitro inhibit COX-2 and PGE2 release by direct interaction with the enzyme and by preventing p42/44 MAP kinase activation in rat primary microglial cells. *Planta Med.* 2005; 71(1): 12–19. doi:10.1055/s-2005-837744.
  30. Kleeberg-Hartmann J, Vogler B, Messlinger K. Petasin and isopetasin reduce CGRP release from trigeminal afferents indicating an inhibitory effect on TRPA1 and TRPV1 receptor channels. *J Headache Pain.* 2021; 22(1): 23. doi.org/10.1186/s10194-021-01235-5.
  31. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63(12): 2240–2244. doi:10.1212/01.wnl.0000147290.68260.11.
  32. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache.* 2005; 45(3): 196–203. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05044.x.
  33. <https://www.nccih.nih.gov/health/butterbur>. Dostęp 21.06.2023.
  34. Kazula A. Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. *Post Farmakoter* 2009; 65(2): 147–160.
  35. <https://practicaldermatology.com/articles/2018-jan/stirring-the-pot-cannabinoids-and-atopic-dermatitis>. Dostęp 17.06.2023.
  36. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016; 1(1): 154–165.
  37. Mechtler LL, Gengo FM, Bargnes VH. Cannabis and Migraine: It's Complicated. *Curr Pain Headache Rep.* 2021; 25(3): 16 doi:10.1007/s11916-020-00931-2.
  38. Turner AR, Spurling BC, Agrawal S. Marijuana Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 12, 2023.
  39. Mustafa T, Srivastava KC. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *J Ethnopharmacol* 1990; 29(3): 267–273. doi:10.1016/0378-8741(90)90037-t.
  40. Martins LB, Rodrigues AMDS, Rodrigues DF et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. *Cephalalgia* 2019; 39(1): 68–76. doi:10.1177/0333102418776016.
  41. Maghbooli M, Golipour F, Moghimi Esfandabadi A, Yousefi M. Comparison Between the Efficacy of Ginger and Sumatriptan in the Ablative Treatment of the Common Migraine. *Phytother. Res.* 2014; 28: 412–415. <https://doi.org/10.1002/ptr.4996>.
  42. Room A, Clare B, Stansbury JE, et al. Botanical Medicine for Women's Health. Churchill Livingstone; 2010.
  43. Borhani Haghghi A, Motazedian S, Rezaei R, et al. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(4): 451–456.
  44. Raffie S, Namjoyan F, Golfakhrabadi F, et al. Effect of lavender essential oil as a prophylactic therapy for migraine: A randomized controlled clinical trial. *J. Herb. Med.* 2016; 6: 18–23. doi:10.1016/j.hermed.2016.01.003.
  45. Jafari-Koulaee A, Khenarinezhad F, Sharifi Razavi A, Bagheri-Nesami M. The Effect of Aromatherapy with Lavender Essence on Depression and Headache Disability in Migraine Patients: A Randomized Clinical Trial. *J. Med. Plants* 2019; 18(70): 162–172.
  46. Weston-Green K, Clunas H, Jimenez Naranjo C. A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. *Front Psychiatry* 2021; 12: 583211. doi:10.3389/fpsy.2021.583211
  47. Yuan R, Shi Y, Zhang J, et al. Study on the Chemical Constituents and Anti-Migraine Activity of Supercritical CO<sub>2</sub> Extracts of *Zanthoxylum schinifolium*. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 744035. doi:10.3389/fphar.2021.744035.