

Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде



Климентова Д.А., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Половые гормоны оказывают существенное влияние на течение мигрени у женщин. Период перименопаузы сопровождается нестабильной продолжительностью цикла, вазомоторными, урогенитальными и другими симптомами, при этом течение мигрени, как правило, усугубляется. В постменопаузе угасает фолликулярная функция яичников, течение мигрени в большинстве случаев улучшается. Однако в ходе ряда исследований было показано, что течение мигрени после менопаузы не меняется либо усугубляется. Также пациентки с мигренью в перименопаузе и постменопаузе чаще страдают от вазомоторных симптомов. Для купирования вазомоторных симптомов назначается заместительная гормональная терапия, которая может усугублять течение мигрени. В данном обзоре будут подробно рассмотрены вопросы влияния перименопаузы и постменопаузы на течение мигрени, вопросы применения гормональной заместительной терапии, методы купирования и профилактики приступов у пациенток с мигренью.

Ключевые слова: мигрень; перименопауза; менопаузальный переход; постменопауза; лечение мигрени; профилактика приступов мигрени; гормональная заместительная терапия; эстроген.

Контакты: Диана Андреевна Климентова; klimentovadiana23@gmail.com

Для ссылки: Климентова ДА, Табеева ГР. Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):102–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-102-108

Migraine in perimenopausal women

Klimentova D.A., Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Sex hormones have a significant influence on the course of migraine in women. Perimenopause is accompanied by unstable cycle length, vasomotor, urogenital and other symptoms, while the course of migraine usually worsens. In postmenopause ovarian follicular function decreases, and the course of migraine improves in most cases. However, a number of studies have shown that the course of migraine does not change or even worsen after menopause. Perimenopausal and postmenopausal migraine patients are also more likely to suffer from vasomotor symptoms. Hormone replacement therapy is prescribed to relieve vasomotor symptoms, which may worsen the course of migraine. In this review, the influence of perimenopause and postmenopause on the course of migraine, the use of hormone replacement therapy, and methods to relieve and prevent attacks in patients with migraine are examined in detail.

Keywords: migraine; perimenopause; menopausal transition; postmenopause; migraine treatment; prevention of migraine attacks; hormone replacement therapy; estrogen.

Contact: Diana Andreevna Klimentova; klimentovadiana23@gmail.com

For reference: Klimentova DA, Tabeeva GR. Migraine in perimenopausal women. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):102–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-102-108

Мигрень — распространенное хроническое неврологическое заболевание, которым страдают преимущественно женщины [1]. Течение мигрени у женщин может меняться на протяжении жизни, что, главным образом, связано с репродуктивными периодами и указывает на важную роль половых гормонов в патогенезе мигрени [2, 3].

Согласно системе STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop + 10, Рабочая группа по изучению этапов старения женской репродуктивной системы, 2011 г.) [4], перименопауза включает в себя ранний и поздний пере-

ходный периоды (-2 и -1 соответственно), а также период +1a (1 год после последней менструации). В литературе на английском языке также встречается термин «menopausal transition» — менопаузальный переход [3, 5, 6]. При перименопаузе происходит повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), неравномерное снижение уровня эстрогена, снижение уровня антимюллеровского гормона (АМГ) и уменьшение числа антральных фолликулов. Клинически это проявляется нарастанием вариабельности продолжительности цикла, появлением вазомотор-

ных, психоэмоциональных урогенитальных симптомов. В данный обзор будут включены и результаты исследований мигрени в постменопаузальном периоде. Постменопауза соответствует периодам +1b, +1c и +2, согласно STRAW+10, при этом отмечаются стабильно высокий уровень ФСГ, низкий уровень АМГ и низкое число антральных фолликулов. В ранней постменопаузе (+1b, +1c) пациенток могут продолжать беспокоить вазомоторные и другие симптомы переходного периода, но затем на первый план выходят урогенитальные симптомы, связанные с атрофией мочевого тракта.

Во время перименопаузы — перехода от репродуктивного периода к менопаузе — происходят колебания уровней эстрогенов, что может провоцировать приступы мигрени и усугублять их течение [7, 8]. В связи с этим изучение мигрени у женщин в этом периоде имеет особое значение с точки зрения понимания закономерностей ее формирования и возможностей использования специфических терапевтических стратегий у этой категории пациентов. В постменопаузальном периоде, согласно данным большинства исследований, распространенность мигрени снижается, а также облегчается ее течение, но есть данные, позволяющие усомниться в этом [9–11]. В данном обзоре обсуждаются закономерности влияния половых гормонов на течение мигрени у женщин в перименопаузальном периоде и возможности модификации стратегий ее лечения.

Мигрень и перименопауза

Во время перименопаузы мигрень встречается у 10–29% женщин в популяции [12]. Считается, что гормональные колебания в большей степени влияют на мигрень без ауры, чем на мигрень с аурой [12, 13], в связи с чем основной массив данных литературы, посвященной мигрени в перименопаузе, описывает либо мигрень в целом, либо мигрень без ауры. Согласно данным некоторых исследований, по сравнению с другими репродуктивными периодами, в перименопаузе мигрень встречается чаще и течение ее нередко усугубляется. Так, при одномоментном исследовании, включавшем женщин с мигренью (n=3664; средний возраст — 46 лет), было установлено, что частые приступы мигрени (более 10 приступов в месяц) беспокоят 8% женщин в пременопаузе, 12,2% женщин в перименопаузе и 12% женщин в постменопаузе [14]. По данным другого одномоментного исследования женщин (n=1436, из них страдающих мигренью — 237; средний возраст — 45,5 года), распространенность мигрени в пременопаузе и перименопаузе была одинакова. Однако, когда пациенток разделили по наличию или отсутствию предменструального синдрома (ПМС), оказалось, что в группе пациенток, страдавших от ПМС, распространенность мигрени во время перименопаузы была значительно выше, чем у пациенток без ПМС [5]. Такое наблюдение позволило авторам предположить, что ПМС может рассматриваться как предиктор усугубления течения мигрени в перименопаузе. При исследовании течения мигрени у пациенток в разных репродуктивных периодах (n=155) значимой разницы в частоте и интенсивности приступов в пременопаузе, перименопаузе и постменопаузе выявлено не было [6]. Таким образом, однозначного ответа на вопрос о том, как влияет период перименопаузы на течение мигрени, в настоящее время нет.

Другой важный вопрос заключается в том, влияет ли наличие мигрени на течение перименопаузального периода. При наблюдении за женщинами в течение перименопаузы (n=2933, из них страдающих мигренью — 467) установлено, что вазомоторные симптомы (приливы, ночная потливость) у женщин с мигренью встречались чаще. Интенсивность вазомоторных симптомов была выше всего в позднем переходном периоде (-1, согласно STRAW+10) [15]. В 2021 г. было проведено исследование аллостатической нагрузки среди пациенток в перименопаузе (n=2933, из них 369 страдали мигренью). Аллостатическая нагрузка в рамках данного исследования складывалась из показателей здоровья (систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень С-реактивного белка, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, глюкозы натощак, дигидроэпиандростерона, индекс талия/бедро). Уровень аллостатической нагрузки у пациенток с мигренью был значимо выше. В рамках данного исследования было также показано, что у пациенток с мигренью в перименопаузе значимо чаще возникают проблемы со сном [16]. Но при многофакторном анализе нарушений сна среди женщин в пременопаузе и перименопаузе (n=2067, из которых страдали мигренью 594) выявлено, что значимые отклонения наблюдаются лишь у пациенток в пременопаузе. Авторы предположили, что на сон пациенток в периоде перименопаузы могут влиять и другие факторы — вазомоторные симптомы и эмоциональные нарушения, связанные с менопаузальным переходом [17].

Мигрень и постменопауза

В рамках многих исследований было показано, что течение мигрени после наступления менопаузы улучшается [5, 12, 18, 19]: приступы становятся реже, снижается интенсивность боли [18, 19]. Однако в некоторых исследованиях продемонстрирована обратная тенденция. Так, при исследовании пациенток с мигренью после менопаузы (n=36, из них 10 пациенток с мигренью с аурой и 26 — с мигренью без ауры) было установлено, что у 38,8% пациенток с мигренью без ауры течение мигрени ухудшилось, у 30% — улучшилось и у 20,3% — не изменилось. У двух пациенток (7,6%) после менопаузы мигрень появилась впервые. Течение мигрени с аурой ухудшилось у 40% пациенток, улучшилось у 20%, не изменилось у 30%. Дебют мигрени с аурой отмечен лишь у одной пациентки (10%) [9]. Безусловно, в рамках данного исследования выборка была чрезвычайно мала для формирования четких выводов. В другом исследовании из 74 женщин в постменопаузе у 14 была выявлена мигрень, причем у 11 из них (80%) приступы случались чаще одного раза в месяц [10]. В 2003 г. было проведено исследование более крупной выборки (n=728; женщины в возрасте от 40 до 74 лет), в ходе которого было установлено, что распространенность мигрени без ауры после менопаузы не меняется [11]. Соответственно, в настоящее время невозможно утверждать, что после менопаузы течение мигрени становится более благоприятным.

Есть еще один фактор, влияющий на течение мигрени в постменопаузальном периоде, — хирургическая менопауза. В ходе части исследований установлено, что мигрень более распространена среди пациенток, подвергшихся гистерэктомии с придатками [5, 12, 18]. В рамках

крупного исследования женщин с естественной менопаузой ($n = 1\,114\,742$) пациентки были разделены на две группы: короткий период менструальной активности (<40 лет) и длительный период менструальной активности (≥ 40 лет). В первой группе пациентки страдали мигренью значительно чаще. Было также установлено, что риск мигрени увеличивается с увеличением количества лет после менопаузы [20].

Мигрень в анамнезе влияет на течение постменопаузального периода. Так, у пациенток с мигренью в постменопаузальном периоде чаще встречаются вазомоторные симптомы, тревога и депрессия [21, 22]. По данным длительного когортного исследования ($n = 56\,202$), пациентки с мигренью в анамнезе чаще страдают артериальной гипертензией в постменопаузе, чем женщины без мигрени [23].

У пациенток с мигренью в постменопаузе зарегистрирован меньший риск некоторых злокачественных новообразований. Так, по данным исследования пациенток с раком молочной железы (РМЖ; $n=3412$), установлено, что риск развития злокачественных опухолей молочной железы (протоковой карциномы и дольковой карциномы), в особенности гормонально зависимых, ниже у пациенток с мигренью в анамнезе [24]. К таким же выводам пришли авторы другого исследования ($n=9246$), в котором риск РМЖ у пациенток с мигренью был ниже на 26% и данный результат не зависел от использования оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии (ГЗТ), употребления алкоголя или курения [25]. Существует предположение о том, что на риск развития РМЖ может влиять регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Но, по данным исследования 91 116 женщин в постменопаузе, риск РМЖ у пациенток с мигренью был меньше и при этом не зависел от приема НПВП, алкоголя и гормональной терапии [26]. Эти находки также указывают на возможную роль половых гормонов в патогенезе мигрени. Впрочем, при длительном наблюдении за женщинами с изначально интактной маткой ($n = 93\,384$) было установлено, что ни мигрень, ни прием НПВП не влияют на риск развития злокачественных опухолей эндометрия, которые также являются гормонально зависимыми [27].

Влияние половых гормонов на патогенез мигрени

Наиболее изучено влияние эстрогенов. Эстрогены взаимодействуют с элементами антиноцицептивной системы, в частности, усиливая действие серотонинергической системы. Эстрогены увеличивают экспрессию гена серотониновых рецепторов, синтез серотонина, а также регулируют активность ферментов моноаминоксидазы А и В, снижая распад серотонина. Регулируя активность транспортера серотонина, эстрогены ингибируют его обратный захват. Эстрогены увеличивают секрецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), увеличивают количество ГАМК-рецепторов, усиливают синтез энкефалина, вазопрессина, а также влияют на взаимодействие опиоидных рецепторов с ионными каналами [28]. Все три подтипа эстрогеновых рецепторов синтезируются на поверхности и внутри клеток тригеминального ганглия, и их активация может быть связана с патогенезом мигре-

ни. Эстрогены подавляют функцию кальциевых каналов и усиливают синтез NO, что может играть роль в вазодилатации при развитии приступа мигрени. Эстрогены также ингибируют высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) [28]. Таким образом, снижение синтеза эстрогенов может усугублять течение мигрени в период перименопаузы и постменопаузы, что подтверждается данными исследований [7].

Значимого влияния прогестерона на патогенез мигрени выявлено не было, однако из прогестерона синтезируется нейростероид аллопрегнанолон, который ингибирует активность ГАМК-рецепторов. В исследовании формата «случай-контроль» была выявлена обратная корреляция между уровнем аллопрегнанолона и количеством дней с мигренью в течение последних 3 мес, и уровень аллопрегнанолона был значительно ниже у пациенток с мигренью в постменопаузе, чем в контрольной группе [29]. В этом же исследовании было показано, что уровни тестостерона и прогестерона значительно не различались у пациенток с мигренью и лиц контрольной группы. В другом исследовании формата «случай-контроль» ($n=45$) не выявлено значимых отличий уровней андростендиона, общего тестостерона и свободного тестостерона у пациенток с мигренью в постменопаузе по сравнению с лицами без мигрени [30].

Купирование и профилактика приступов мигрени в перименопаузальном и постменопаузальном периодах

В настоящее время не разработано специфических рекомендаций по лечению мигрени в перименопаузе или постменопаузе. Таким образом, для этих пациенток актуальны стандартные методы купирования и профилактики приступов [1]. Но есть некоторые особенности применения разных классов лекарственных средств, особенно это касается пациенток среднего и пожилого возраста в постменопаузальном периоде.

НПВП — основной класс средств, используемый для купирования приступов мигрени [1, 31]. Они повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при совместном применении с ацетилсалициловой кислотой [32], а также могут усугублять течение язвенной болезни и повышают риск желудочно-кишечных кровотечений [33]. Наконец, НПВП следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью [34].

Для купирования тяжелых приступов мигрени рекомендовано применение триптанов [1, 31]. Механизм их действия, наряду с подавлением выброса болевых нейромедиаторов, также связан с сужением сосудов, и их использование может повышать риск сердечно-сосудистых событий, особенно у немолодых пациенток с другими сердечно-сосудистыми факторами риска [35]. Поэтому перед назначением триптанов пациенткам во время перименопаузы или постменопаузы следует оценивать сердечно-сосудистый риск [36]. В то же время, поскольку фармакокинетика триптанов у пациентов молодого и пожилого возраста не различается [37, 38], при отсутствии противопоказаний они могут быть использованы у пациентов старшей группы.

У препаратов, используемых для профилактики приступов, тоже есть особенности, которые следует учитывать при назначении пациенткам пожилого возраста. Так, топирамат нередко вызывает нарушение когнитивных функций, в частности внимания и кратковременной памяти [39]. Трициклические антидепрессанты обладают антихолинергическими свойствами и могут вызывать запоры, тахикардию, ортостатическую гипотензию; их применение повышает риск падений [40]. Венлафаксин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, безопасен для применения у пожилых пациентов и обладает узким спектром лекарственных взаимодействий [41], что важно при лечении пациенток с сопутствующими соматическими заболеваниями. Бета-блокаторы можно использовать для лечения хронической мигрени у пациенток с сопутствующей артериальной гипертензией [40]. Профилактика приступов мигрени с помощью ботулинотерапии также подходит для пациенток среднего и пожилого возраста, так как при этом лечении риск лекарственных взаимодействий и системных побочных эффектов минимален [40, 42]. Возможно использование и антагонистов рецептора CGRP (эренумаб, фреманезумаб) в связи с хорошим профилем безопасности, в том числе и в отношении сердечно-сосудистого риска [43, 44].

Из нефармакологических методов применяют когнитивно-поведенческую терапию, биологическую обратную связь (БОС-терапия), рефлексотерапию, лечебную физкультуру [1, 31, 45, 46]. Целесообразно рекомендовать пациенткам отказ от некоторых продуктов, способных вызвать приступ мигрени: шоколад, бананы, орехи, цитрусовые, жирные сорта сыров, алкоголь (в частности, красное вино) [1]. Также установлено, что избыточная либо недостаточная продолжительность сна может провоцировать приступы мигрени [1] и что мигрень ассоциирована с различными расстройствами сна (инсомнии, нарушения дыхания во сне, гипертензия центрального происхождения, нарушения циркадного ритма сна и бодрствования, парасомнии, нарушения движений во сне), соответственно, соблюдение гигиены сна — необходимый нелекарственный метод профилактики приступов [47]. Регулярные умеренные физические нагрузки — еще один метод профилактики приступов мигрени [48], так как выявлено, что у пациентов с мигренью с высоким уровнем физической активности приступы возникают значимо реже [49]. Все эти методы у пациенток среднего и пожилого возраста допустимо использовать как дополнительные, наряду с препаратами для купирования и профилактики приступов.

Использование ГЗТ при лечении мигрени

Поскольку многие исследования продемонстрировали влияние гормональных колебаний на течение мигрени [7, 12, 16, 29, 35], можно предположить, что ГЗТ в период перименопаузы и постменопаузы может стать частью терапии мигрени. В то же время показано, что ГЗТ нередко усугубляет течение мигрени [50–54]. В связи с этим были установлены некоторые режимы терапии, при которых влияние на течение мигрени не столь существенно. Так, при использовании трансдермальных форм препаратов влияние на течение мигрени меньше [51], так же как и при длительном комбинированном режиме терапии (эстради-

ол + норэтистерон) [52]. Таким образом, в настоящее время ГЗТ следует рассматривать прежде всего как меру купирования вазомоторных симптомов. Впрочем, по данным, представленным выше, мигрень ассоциирована с повышенным риском вазомоторных симптомов, соответственно, таким пациенткам ГЗТ назначается чаще. Это подтверждается данными крупного когортного исследования пациенток в постменопаузальном периоде: женщинам, страдающим мигренью, чаще назначается ГЗТ [26]. Использование ГЗТ ограничено, так как препараты для ГЗТ повышают риск венозных тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний [55, 56]. При наличии противопоказаний к применению гормональных препаратов или отказе пациентки от ГЗТ можно использовать и другие средства, эффективные при купировании вазомоторных симптомов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, пароксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин), агонисты альфа-2-адренорецепторов (клонидин) [2, 57, 58]. Из нефармакологических методов эффективны регулярные умеренные физические нагрузки, снижение массы тела и когнитивно-поведенческая терапия [2].

Заключение

Данные, представленные выше, свидетельствуют о том, что мигрень у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периодах — значимая проблема. В перименопаузальном периоде частота приступов мигрени, как правило, увеличивается. Предиктором усугубления течения мигрени в перименопаузальном периоде может быть предменструальный синдром, наблюдаемый в течение репродуктивного периода. У женщин с мигренью чаще встречаются вазомоторные и другие симптомы менопаузы, выше аллопатическая нагрузка. При естественной менопаузе частота и интенсивность приступов мигрени, как правило, снижается, но данные по этому вопросу неоднозначны. Пациенток с мигренью в постменопаузальном периоде чаще беспокоят симптомы менопаузального перехода. Есть также сведения о том, что у женщин с мигренью в анамнезе риск возникновения РМЖ ниже, чем у женщин, не страдавших мигренью. Все это указывает на тесную связь мигрени и функционирования женской репродуктивной системы.

Купирование приступов мигрени у пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах в настоящее время проводится стандартными лекарственными средствами: НПВП и триптанами, однако есть некоторые ограничения в их применении, связанные с сердечно-сосудистым риском. При лечении хронической мигрени у пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах стоит обратить внимание на ботулинический токсин типа А и на таргетную терапию — моноклональные антитела к рецептору CGRP. Препарат венлафаксин эффективен не только для профилактики приступов мигрени, но и для купирования вазомоторных симптомов, в связи с чем его использование может быть предпочтительно у пациенток с хронической мигренью в перименопаузальном периоде. Показано, что ГЗТ усугубляет течение мигрени, однако применение ГЗТ у пациенток с мигренью в периоде перименопаузы и постменопаузы неизбежно в связи

с тем, что они чаще страдают от вазомоторных и других симптомов менопаузального перехода. Следует, однако, при назначении препаратов ГЗТ учитывать противопоказания, риск сердечно-сосудистых заболеваний и, в случае невозможности их использования, применять альтернативные методы.

У пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах остаются неустановленными следующие особенности: распространенность мигрени без ауры и с аурой, хронической мигрени, лекарственно-индуци-

рованной головной боли, клинические особенности течения мигрени во время этих периодов, а также эффективность терапии приступов и профилактической терапии. Безусловно, необходимы и дальнейшие фундаментальные исследования для раскрытия патогенеза мигрени и его связи с гормональной регуляцией репродуктивной системы. Решение всех этих вопросов будет способствовать разработке эффективных схем ведения пациенток с мигренью в перименопаузальном и постменопаузальном периодах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
2. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Dec;142:24-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.07.005. Epub 2020 Jul 10.
3. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018 Jun;21(3):256-66. doi: 10.1080/13697137.2018.1439914. Epub 2018 Mar 9.
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
5. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003 May;43(5):470-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03092.x
6. Oh K, Jung KY, Choi JY, et al. Headaches in middle-aged women during menopausal transition: a headache clinic-based study. *Eur Neurol*. 2012;68(2):79-83. doi: 10.1159/000336838. Epub 2012 Jul 3.
7. Ahmad SR, Rosendale N. Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Jul;26(7):505-16. doi: 10.1007/s11916-022-01052-8. Epub 2022 Jun 9.
8. Карпова МИ, Заряда АА, Долгушина ВФ и др. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 [Karpova MI, Zariada AA, Dolgushina VF, et al. Migraine in women: clinical and therapeutic aspects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 (In Russ.)].
9. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995 Apr;15(2):140-4. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.015002140.x
10. MacGregor EA, Barnes D. Migraine in a specialist menopause clinic. *Climacteric*. 1999 Sep;2(3):218-23. doi: 10.3109/13697139909038065
11. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*. 2003 Jan;43(1):27-35. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03005.x
12. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015 Aug 20;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
13. MacGregor EA. Classification of perimenstrual headache: clinical relevance. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):452-60. doi: 10.1007/s11916-012-0282-y
14. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016 Feb;56(2):292-305. doi: 10.1111/head.12763. Epub 2016 Jan 21.
15. Maleki N, Cheng YC, Tu Y, Locascio JJ. Longitudinal course of vasomotor symptoms in perimenopausal migraineurs. *Ann Neurol*. 2019 Jun;85(6):865-74. doi: 10.1002/ana.25476. Epub 2019 Apr 30.
16. Alebna P, Maleki N. Allostatic Load in Perimenopausal Women with Migraine. *Front Neurol*. 2021 Apr 22;12:649423. doi: 10.3389/fneur.2021.649423
17. Faubion SS, Ghaith S, Kling JM, et al. Migraine and sleep quality: does the association change in midlife women? *Menopause*. 2023 Jan 31. doi: 10.1097/GME.0000000000002149. Epub ahead of print.
18. Makita K, Inagaki M, Kitamura S, Tatsuoka Y. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(11):1088-92. doi: 10.1177/0333102416653234. Epub 2016 Jun 2.
19. Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993 Jul;17(1):31-7. doi: 10.1016/0378-5122(93)90121-w
20. Kim S, Lee SB, Hong YJ, et al. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia*. 2022 Apr;42(4-5):376-84. doi: 10.1177/03331024211044441. Epub 2021 Sep 27.
21. Carturan P, Scorcione C, Frago YD. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Dec;74(12):999-1002. doi: 10.1590/0004-282X20160153
22. Cull RE. Investigation of late-onset migraine. *Scott Med J*. 1995 Apr;40(2):50-2. doi: 10.1177/003693309504000205
23. MacDonald CJ, El Fatouhi D, Madika AL, et al. Association of Migraine With Incident Hypertension After Menopause: A Longitudinal Cohort Study. *Neurology*. 2021 Jul 6;97(1):e34-e41. doi: 10.1212/WNL.0000000000011986. Epub 2021 Apr 21.
24. Mathes RW, Malone KE, Daling JR, et al. Migraine in postmenopausal women and the risk of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3116-22. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0527
25. Li CI, Mathes RW, Malone KE, et al. Relationship between migraine history and breast cancer risk among premenopausal and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):2030-4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0291
26. Li CI, Mathes RW, Bluhm EC, et al. Migraine history and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1005-10. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0423. Epub 2010 Jan 25.
27. Phipps AI, Anderson GL, Cochrane BB, et al. Migraine history, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk of postmenopausal endometrial cancer. *Horm Cancer*. 2012 Dec;3(5-6):240-8. doi: 10.1007/s12672-012-0117-7. Epub 2012 Jul 24.
28. Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, et al. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022 Apr 15;11(8):1355. doi: 10.3390/cells11081355

29. Rustichelli C, Bellei E, Bergamini S, et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020 Oct;40(12):1355-62. doi: 10.1177/0333102420937742. Epub 2020 Jun 26.
30. Mattsson P. Serum levels of androgens and migraine in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Nov;103(5):487-91. doi: 10.1042/cs1030487
31. Табеева ГР. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.20 [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 (In Russ.)].
32. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009 May 1;103(9):1227-37. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.014
33. Curtis WD, Griffin JW. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury: therapeutic recommendations. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991;5 Suppl 1:99-109. doi: 10.1111/j.1365-2036.1991.tb00753.x
34. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2007 May-Jun;59(3):247-58.
35. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):118-31. doi: 10.1177/0333102414550416. Epub 2014 Sep 22.
36. Pavlovic JM. Evaluation and management of migraine in midlife women. *Menopause*. 2018 Aug;25(8):927-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001104
37. Musson DG, Birk KL, Panebianco DL, et al. Pharmacokinetics of rizatriptan in healthy elderly subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001 Oct;39(10):447-52.
38. Peck RW, Seaber EJ, Dixon RM, et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the 5HT_{1B/1D}-agonist zolmitriptan in healthy young and elderly men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Mar;63(3):342-53. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90166-7
39. Kaniecki R. Neuromodulators for migraine prevention. *Headache*. 2008 Apr;48(4):586-600. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.01040.x. Epub 2008 Jan 18.
40. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2010 May;27(5):377-98. doi: 10.2165/11315980-000000000-00000
41. Ibor JJ, Carrasco JL, Prieto R, Garcia-Calvo C; Ceres Study Group. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release in elderly depressed patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008 May-Jun;46(3):317-26. doi: 10.1016/j.archger.2007.05.005. Epub 2007 Jul 6.
42. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012 Jun;52(6):930-45. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x
43. Tepper SJ. CGRP and headache: a brief review. *Neurol Sci*. 2019 May;40(Suppl 1):99-105. doi: 10.1007/s10072-019-03769-8
44. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
45. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 (In Russ.)].
46. Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский совет*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 (In Russ.)].
47. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020 Oct 27;21(1):126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5
48. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):83. doi: 10.1186/s10194-018-0902-y
49. Denche-Zamorano A, Paredes-Mateos V, Pastor-Cisneros R, et al. Physical Activity Level, Depression, Anxiety, and Self-Perceived Health in Spanish Adults with Migraine: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 25;19(21):13882. doi: 10.3390/ijerph192113882
50. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric*. 2000 Jun;3(2):119-24. doi: 10.3109/13697130009167613
51. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Apr 20;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2
52. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, et al. Hormone replacement differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002 Oct;42(9):924-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x. Erratum in: *Headache*. 2003 Feb;43(2):172. Erratum in: *Headache*. 2003 Mar;43(3):310.
53. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 Dec;12(10):1027-36. doi: 10.1089/15409903322643956
54. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):73-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01557.x
55. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321
56. Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75 [Kiryanova EA, Tabeeva GR. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75 (In Russ.)].
57. Sahni S, Lobo-Romero A, Smith T. Contemporary Non-hormonal Therapies for the Management of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Literature Review. *touchREV Endocrinol*. 2021 Nov;17(2):133-7. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.133. Epub 2021 Oct 13.
58. Артымук НВ, Тачкова ОА, Марочко ТЮ. Современные подходы к управлению менопаузой. *Гинекология*. 2021;23(2):137-43. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200691 [Artymuk NV, Tachkova OA, Marochko TYu. Modern approaches to the management of menopause. *Gynecology*. 2021;23(2):137-43. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200691 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.06.2023/25.08.2023/28.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Климентова Д.А. <https://orcid.org/0009-0007-3192-1936>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>