

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Климентова Диана Андреевна

**Особенности течения, диагностики и лечения мигрени у женщин в
перименопаузе**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МИГРЕНИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ	15
1.1. Изучение течения мигрени в перименопаузе	15
1.2. Изучение течения мигрени в постменопаузе	17
1.3 Влияние половых гормонов на мигрень.....	19
1.3.1. Влияние эстрогена на мигрень	19
1.3.2. Влияние прогестерона на мигрень.....	22
1.3.3. Влияние тестостерона на мигрень	24
1.4. Влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени	25
1.4.1. Мигрень и вазомоторные симптомы	25
1.4.2. Влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени	26
1.4.3. Негормональные препараты для купирования вазомоторных симптомов у пациенток с мигренью.....	28
1.5. Терапия приступов мигрени в перименопаузе и в постменопаузе.....	30
1.5.1. Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол	30
1.5.2. Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов	31
1.5.3. Селективные агонисты серотониновых 5-HT _{1F} -рецепторов и антагонисты рецепторов CGRP	33
1.5.4. Комбинированные анальгетические препараты.....	34
1.6. Профилактика приступов мигрени у пациенток в перименопаузе и постменопаузе	35
1.6.1. Антигипертензивные препараты.....	35
1.6.2. Противозепилептические препараты	36
1.6.3. Антидепрессанты.....	37
1.6.4. Ботулинический токсин типа А.....	38
1.6.5. Моноклональные антитела к CGRP и к рецепторам CGRP	39
1.6.6. Антагонисты рецепторов CGRP.....	40

1.6.7. Нефармакологические методы профилактики приступов мигрени	41
1.7. Заключение обзора литературы	42
ГЛАВА 2. МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	43
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ У ПАЦИЕНТОК В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ И В ПЕРИМENOПАЗУЭ	46
3.1. Характеристика группы пациенток в репродуктивном периоде	46
3.2. Характеристика группы пациенток в перименопаузе	52
3.3. Сравнительный анализ показателей в группах пациенток с мигренью в репродуктивном периоде и в перименопаузе	59
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМENOПАЗУЭ И В ПОСТМENOПАЗУЭ. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕСТИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПРИЕМА ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ	65
4.1. Характеристика группы пациенток с мигренью в постменопаузе	65
4.2. Сравнительный анализ особенностей течения мигрени у пациенток в перименопаузе и постменопаузе	73
4.3. Влияние паттернов профилактической терапии на течение мигрени в перименопаузе и в постменопаузе	77
4.4. Изучение связи между течением климактерического синдрома и течением мигрени в перименопаузе и в постменопаузе	80
4.5. Корреляционный анализ данных объединенной группы пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе	84
4.6. Регрессионный анализ связи тяжести климактерического синдрома и результатов опроса и анкетирования пациенток в объединенной группе женщин с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе	85
4.7. Влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени	87
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	89
ВЫВОДЫ	97

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
Приложение А. Опросники для оценки течения мигрени.....	127
Приложение Б. Анкета для оценки качества жизни.....	132
Приложение В. Опросники для оценки психического статуса и наличия бессонницы.....	137
Приложение Г. Шкала для оценки течения климактерического синдрома.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Перименопауза – период репродуктивной функции женщины, в рамках которого отмечаются колебания продолжительности менструального цикла, уровня эстрогенов, снижение уровня антимюллерова гормона и числа антральных фолликулов, а также дебют проявлений климактерического синдрома [1]. Мигрень часто встречается среди женщин в перименопаузе: распространенность мигрени в перименопаузе составляет от 10 до 31% [2,3], дебют мигрени в перименопаузе и постменопаузе отмечают 7,3% женщин [4]. Согласно данным литературы, интенсивность и частота головной боли у пациенток в перименопаузе может быть выше, чем в репродуктивном периоде [5,6,7], и чем в постменопаузе [8], при этом эффективность применения анальгетиков при мигрени у женщин в старшем возрасте (более 50 лет) – ниже [9]. Женщины в перименопаузе, страдающие мигренью, чаще сталкиваются с расстройствами сна [10,11], вазомоторными симптомами (приливы и ночная потливость) [12,13]. Лечение мигрени у пациенток в перименопаузе может требовать особого подхода. Так, в связи с проявлениями климактерического синдрома, пациенткам в перименопаузе может потребоваться назначение гормональной заместительной терапии (ГЗТ), при этом распространенность мигрени среди пациенток, принимающих ГЗТ выше [14,15], и прием ГЗТ может усугублять течение мигрени [16,17,18]. Таким образом, выявление особенностей течения и терапии мигрени у женщин в перименопаузе весьма значимо и актуально.

Степень разработанности темы исследования

Мировое научное сообщество активно изучает течение мигрени у женщин в перименопаузе. Е. А. MacGregor и D. Barnes, S. J. Wang и соавт. начиная с 1990-х годов в своих публикациях отмечали высокую распространенность мигрени среди пациенток в перименопаузе [3,19]. Связь между течением мигрени и колебаниями

женских половых гормонов во время менопаузального перехода, помимо вышеупомянутой Е. А. MacGregor изучали также N. Maleki [11,12], V. T. Martin [6,20,21,22], J. Pavlovic [23,24]. Вопросы лечения мигрени среди пациенток в перименопаузе рассматривали в своих трудах J. Pavlovic [24], R. Ornello [25], R. Nappi [17,26]. Отечественные ученые также внесли вклад в изучение мигрени в перименопаузе: М. И. Карпова, Е. В. Екушева и другие [27], И. Е. Брауде и соавт. [28], Н. В. Латышева [29] в своих публикациях рассматривали особенности течения и лечения мигрени в период менопаузального перехода. Большая часть публикаций по теме течения или лечения мигрени в перименопаузе – обзоры литературы, а оригинальных исследований в данной области немного. В основном оригинальные исследования затрагивают проблемы мигрени в менопаузе в целом, а не в перименопаузе. В исследованиях лечения пациенток с мигренью в перименопаузе акцентируют внимание на гормональной заместительной терапии климактерических проявлений и влиянии ГЗТ на течение мигрени, а не вопросах купирования или профилактики приступов мигрени. Не изучены клинические различия приступов у пациенток в репродуктивном периоде, перименопаузе и постменопаузе, распространенность клинических форм мигрени, тревоги, депрессии, нарушений сна, хронических заболеваний, паттерны терапии и профилактики приступов у пациенток в разные периоды репродукции. Очевидно, что течение и терапия мигрени в перименопаузе требует дополнительных исследований.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - выявление закономерностей течения мигрени у женщин в перименопаузе в сравнении с пациентками репродуктивного возраста и в постменопаузе, оптимизация стратегии ведения пациенток с мигренью в перименопаузальном периоде. Задачи исследования:

1. Сравнение течения мигрени в перименопаузе, в репродуктивном периоде и в постменопаузе: оценка течения мигрени при помощи опроса, шкал и опросников, оценка качества жизни;

2. Изучение структуры мигрени (мигрень с аурой, мигрень без ауры, хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль) в репродуктивном периоде, в перименопаузе и в постменопаузе;
3. Изучение влияния терапии приступов на течение мигрени в репродуктивном возрасте, в перименопаузе и в постменопаузе, изучение влияния профилактической терапии на течение мигрени в перименопаузе и в постменопаузе;
4. Изучение взаимосвязи течения климактерического синдрома и течения мигрени в перименопаузе и в постменопаузе;
5. Изучение влияния гормональной заместительной терапии на течение мигрени в перименопаузе и в постменопаузе;
6. Изучение структуры сопутствующих заболеваний у пациенток с мигренью в репродуктивном периоде, перименопаузе и в постменопаузе;
7. Выработка оптимальной стратегии ведения пациенток с мигренью в период перименопаузы.

Научная новизна

В рамках проведенного исследования впервые подробно изучено течение мигрени в перименопаузе; впервые проведено сравнение течения мигрени в репродуктивном периоде, в перименопаузе и постменопаузе; впервые изучена распространенность клинических форм мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли у пациенток с мигренью в разные периоды репродукции; впервые проведен анализ влияния паттернов терапии приступов на течение мигрени во всех группах, а также анализ влияния паттернов профилактической терапии на течение мигрени в объединенной группе пациенток в перименопаузе и в постменопаузе; впервые оценена распространенность тревоги, депрессии, нарушений сна, хронических заболеваний среди пациенток в разные периоды репродукции; впервые изучена связь между течением климактерического синдрома и течением мигрени у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе;

впервые оценено влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени в перименопаузе и в постменопаузе.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании определен портрет пациентки с мигренью в перименопаузе, сформированы рекомендации по диагностике мигрени, купированию и профилактике приступов мигрени у пациенток в перименопаузе. Данные рекомендации могут быть использованы в клинической практике неврологов с целью эффективного лечения этой особой группы пациенток.

Методология и методы исследования

В обсервационное одномоментное исследование были включены 180 женщин старше 18 лет, страдающих мигренью: 60 – в репродуктивном периоде, 60 – в перименопаузе, и 60 – в постменопаузе. Репродуктивный период определялся согласно критериям Рабочей группы экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW+10). Проводилось анкетирование пациенток, регистрировались следующие данные: возраст, клиническая форма мигрени, возраст начала приступов мигрени, количество приступов ГБ в месяц, интенсивность приступов головной боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), количество дней с головной болью, максимальная продолжительность приступа головной боли, препараты, используемые для купирования приступа, препараты для профилактики приступов, сопутствующие заболевания; у пациенток в перименопаузе и постменопаузе также регистрировалось использование ГЗТ, факт субъективного улучшения или ухудшения течения мигрени в перименопаузе/постменопаузе, факт субъективного ухудшения течения мигрени при использовании ГЗТ. Далее пациентки заполняли опросники: индекс влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6), шкала оценки бремени мигрени вне приступов (Migraine Interictal Burden Scale, MIBS-4), индекс ответа на лечение

головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT), опросник оценки терапии приступов мигрени (Migraine Assessment of Current Therapy, Migraine-ACT), шкала оценки уровня дезадаптации пациентов с мигренью (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS), опросник для оценки качества жизни (Short Form-36, SF-36), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), опросник для выявления бессонницы (Insomnia Symptoms Questionnaire, ISQ). Пациентки в перименопаузе и постменопаузе дополнительно заполняли шкалу для оценки тяжести климактерического синдрома Грина. При лекарственно-индуцированной головной боли пациентки заполняли также модифицированную шкалу оценки зависимости от лекарственных средств (Severity of Dependence Scale, SDS). Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Microsoft Office Excel 2021.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие в выборе темы кандидатской диссертации, лично подготовила обзор отечественной и зарубежной литературы, сформулировала цель и задачи исследования, разработала критерии включения/невключения, дизайн исследования. Автор самостоятельно провела сбор клинического материала: включение пациенток в исследование, опрос пациенток, оценка течения мигрени при помощи шкал HIT-6, MIBS-4, HURT, Migraine-ACT, MIDAS, оценка качества жизни при помощи SF-36, оценка психического статуса и нарушений сна при помощи HADS и ISQ, оценка течения климактерического синдрома при помощи шкалы Грина. Полученные данные соискатель заносила в сводные таблицы и проводила статистическую обработку с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических статистических методов при помощи программы «Microsoft Office Excel» (версия 16.93.1 2021). Далее автор самостоятельно сформировала текст диссертации, сопроводительные таблицы и графические материалы. Автор самостоятельно сформулировала научные выводы, подготовила публикации по проведенной

работе. Автор сформировала рекомендации по диагностике мигрени, купированию и профилактике приступов мигрени у пациенток в перименопаузе.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение мигрени у пациенток в перименопаузе значительно хуже, чем в репродуктивном периоде: риск тяжелого влияния головной на качество жизни, тяжелого бремени мигрени вне приступов значительно выше в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде. Качество жизни пациенток с мигренью в перименопаузе значительно ниже, чем у пациенток в репродуктивном периоде. Течение мигрени и качество жизни пациенток в перименопаузе и в постменопаузе значительно не различаются.

2. Распространенность мигрени с аурой, мигрени без ауры, хронической мигрени, эпизодической мигрени и ЛИГБ значительно не различаются в репродуктивном периоде, в перименопаузе и в постменопаузе.

3. Пациентки с мигренью в перименопаузе значительно чаще страдают субклинической / клинически выраженной тревогой, а также одновременно субклинической / клинически выраженной тревогой и субклинической / клинически выраженной депрессией, чем пациентки в репродуктивном периоде. Риск бессонницы, артериальной гипертензии, заболеваний опорно-двигательного аппарата значительно выше у пациенток в перименопаузе по сравнению с пациентками в репродуктивном периоде. Риск артериальной гипертензии, заболеваний опорно-двигательного аппарата значительно выше у пациенток в постменопаузе, чем у пациенток в перименопаузе.

4. У пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе тяжесть течения мигрени, тяжесть течения климактерического синдрома, а также показатели психического статуса коррелируют между собой и формируют выраженную дезадаптацию таких пациенток.

5. Не выявлено значимых различий показателей течения мигрени и качества жизни у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе, принимавших и не принимавших гормональную заместительную терапию.

6. Сформированы рекомендации по диагностике и лечению пациенток с мигренью в перименопаузе:

Рекомендации по диагностике мигрени в перименопаузе

- Для всех пациенток в перименопаузе рекомендовано проведение опроса с целью выявления мигрени.
- Рекомендовано проведение оценки сердечно-сосудистого риска перед подбором препаратов для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе.
- Рекомендован опрос пациенток с мигренью в перименопаузе с целью выявления заболеваний опорно-двигательного аппарата и во избежание применения пациенткой нескольких НПВС.
- Рекомендован опрос пациенток с мигренью в перименопаузе с целью оценки психического статуса и нарушений сна.
- Рекомендован опрос пациенток с мигренью в перименопаузе с целью выявления признаков климактерического синдрома (приливы, ночная потливость, ознобы и т.д.).
- Рекомендована оценка тяжести течения климактерического синдрома у пациенток с мигренью в перименопаузе с помощью шкалы Грина.
- В случае тяжелого течения климактерического синдрома (от 20 баллов по шкале Грина и более) рекомендована консультация гинеколога с целью подбора терапии климактерического синдрома.

Рекомендации по купированию приступов мигрени у пациенток в перименопаузе

- Рекомендовано информирование пациенток с мигренью в перименопаузе о повышенном риске возникновения побочных эффектов при одновременном приеме нескольких НПВС.
- Рекомендовано применение селективных агонистов 5HT₁-рецепторов (триптанов) для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе в случае низкого сердечно-сосудистого риска.

- Рекомендовано применение антагонистов рецепторов CGRP (гепантов) для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе в случае среднего, высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Рекомендации по профилактике приступов мигрени у пациенток в перименопаузе

- Рекомендовано приоритетное рассмотрение моноклональных антител к CGRP и к рецепторам CGRP, ботулинического токсина типа А и антигипертензивных препаратов (бета-блокаторы, кандесартан) для профилактики приступов мигрени в перименопаузе у пациенток, страдающих артериальной гипертензией.

- Рекомендовано приоритетное рассмотрение антидепрессантов в качестве препаратов для профилактики приступов мигрени в перименопаузе у пациенток, страдающих тревогой, депрессией или нарушениями сна.

- Рекомендовано назначение венлафаксина для профилактики приступов у пациенток с хронической мигренью в перименопаузе, страдающих также от тяжелых проявлений климактерического синдрома.

- Рекомендовано рассмотрение антиконвульсантов (вальпроевая кислота, топирамат), а также amitриптилина, в качестве средств «второй линии» для профилактики приступов мигрени у пациенток в перименопаузе.

- Рекомендовано совместное применение фармакологических и нефармакологических методов профилактики мигрени в перименопаузе (физические нагрузки, когнитивно-поведенческая терапия, рефлексотерапия, мануальная терапия).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Изучение мигрени относится к направлению исследований пункта 15: «Неврология болевых синдромов. Этиология,

диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается, в первую очередь, репрезентативной выборкой: оптимальное количество участниц исследования (180), корректные критерии включения и исключения. Автор применила валидизированные опросники для оценки течения мигрени, качества жизни, течения климактерического синдрома. Проведена корректная статистическая обработка: оценка различий качественных показателей в группах проводилась при помощи критерия хи-квадрат, при получении статистически значимого результата проводился расчет поправки Йейтса, а также при помощи точного критерия Фишера; оценка различий количественных показателей в группах проведена при помощи критерия Манна - Уитни; корреляционный анализ проводился при помощи оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена; была построена модель множественной линейной регрессии для изучения связи между течением мигрени, психическим статусом и течением климактерического синдрома. Статистически значимыми результатами считались результаты со значением $p < 0.05$. Проведена проверка первичной документации (индивидуальные регистрационные карты пациентов, информированные добровольные согласия пациентов, протоколы анкетирования пациентов). Проведена апробация на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (протокол №11 от 26.12.2025 года).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 работы, в том числе 3 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, и

1 иная публикация. В обзорной статье «Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде» авторы рассматривают основные проблемы ведения пациенток с мигренью в перименопаузе [30]. В исследовании «Анализ особенностей течения мигрени в перименопаузе» представлены результаты сравнения течения мигрени у пациенток в репродуктивном периоде и в перименопаузе [31]. Проведено также исследование особенностей течения мигрени у пациенток в постменопаузе, описанное в статье «Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе» [32]. В статье «Анализ связи течения мигрени и климактерического синдрома в пери- и постменопаузе» описаны различия течения мигрени у пациенток с тяжелым и нетяжелым климактерическим синдромом, а также исследована связь между показателями шкалы Грина, параметрами течения мигрени и параметрами психического статуса [33].

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, содержит разделы: введение, пять глав собственного исследования, выводы, практические рекомендации, заключение, список литературы, включающий 207 источников и приложения. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МИГРЕНИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

1.1. Изучение течения мигрени в перименопаузе

В 1990-х годах появились первые труды о течении мигрени во время менопаузального перехода и после менопаузы. Результаты одного из первых исследований опубликованы в 1993 году: среди пациенток с головной болью, посещающих клинику, занимающуюся вопросами менопаузы, обращавшихся к гинекологу, в течение 1 года, у 47 диагностирована мигрень без ауры (61.8%). В 62% случаев течение мигрени улучшилось, ухудшилось в 18% случаев и не изменилось в 20% случаев [34]. F. Granella и другие изучали течение мигрени без ауры у женщин, в их исследовании улучшение после менопаузы отметили 16% пациенток, ухудшение – 30%, не отметили изменений – 45%, дебют мигрени зарегистрирован у 7% [4]. Авторы обоих исследований отмечают разницу в течении мигрени между пациентками с естественной менопаузой и хирургической менопаузой: женщины с хирургической менопаузой чаще отмечали ухудшение течения мигрени после удаления яичников. В статье L. M. Cipini представлены данные о течении мигрени с аурой и мигрени без ауры после менопаузы. Течение мигрени с аурой ухудшилось в 40% случаев, улучшилось – в 20% случаев и не изменилось в 30% случаев; дебют мигрени с аурой отметила 1 пациентка (10%). Течение мигрени без ауры ухудшилось в 38,4% случаев, улучшилось – в 30,7% случаев, не изменилось – в 23% случаев, а дебют мигрени отмечался в 7,6% случаев [35]. Все вышеуказанные исследования обладают малой выборкой, кроме того, в них не представлено данных о конкретном репродуктивном периоде пациенток (перименопауза или постменопауза), однако, они показывают, что у большей части пациенток течение мигрени после менопаузы не изменилось или вовсе ухудшилось. В научном труде, опубликованном в 2003 году, также отмечается отсутствие связи между течением мигрени и менопаузой [36]. В рамках еще одного исследования было установлено, что 80% пациенток с мигренью в менопаузе страдали от приступов чаще 1 раза в месяц, 75% пациенток

отмечали высокую интенсивность болевого синдрома при приступах и 50% отмечали продолжительность приступов более 1 суток, что позволило авторам сделать вывод о дезадаптирующем течении мигрени у пациенток в менопаузе [19].

Первое исследование мигрени у женщин в перименопаузе датируется 2000 годом. S. D. Silberstein и соавт. пришли к выводу о том, что у большинства женщин проявления мигрени сохраняются после менопаузы, и что у части женщин мигрень усиливается в перименопаузе [37]. В рамках другого наблюдения в группе пациенток, страдавших предменструальным синдромом, в перименопаузе отмечалась наибольшая распространенность мигрени (31%) [3]. В исследовании женщин, проведенном в Южной Корее, распространенность мигрени значимо не различалась в репродуктивном периоде, перименопаузе и в постменопаузе (75,6%, 66,7% и 61% соответственно), однако, представленность пациенток с коротким анамнезом головной боли (менее 6 месяцев) была значимо выше в перименопаузе [5]. Стоит отметить, что жалобы на головную боль в целом, согласно данным, опубликованным коллегами из Китайской Народной Республики, встречаются значимо чаще в перименопаузе (особенно в стадии +1a), чем в репродуктивном периоде и постменопаузе [8], при этом, частота жалоб на головную боль во время менопаузального перехода становится меньше с увеличением возраста [38]. V. T. Martin и соавт. установили, что распространенность мигрени с частыми приступами (10 и более приступов в месяц) выше в перименопаузе и в постменопаузе: в репродуктивном периоде мигрень с частыми приступами отмечалась у 8% пациенток, в перименопаузе – у 12,2% пациенток, а в постменопаузе – у 12% пациенток [6]. Авторы систематического обзора, опубликованного в 2015 году также приходят к выводу о том, что распространенность мигрени в перименопаузе, как правило, выше, чем в репродуктивном периоде и в постменопаузе [2].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что мигрень распространена в перименопаузе, и течение ее, по-видимому, неблагоприятно.

1.2. Изучение течения мигрени в постменопаузе

Течение мигрени в постменопаузе изучено более подробно. Результаты части исследований указывают на более благоприятное течение мигрени в постменопаузе. Так, согласно результатам систематического обзора данных о течении мигрени в перименопаузе и постменопаузе, после менопаузы течение мигрени, как правило, улучшается [2]. В исследовании, проведенном в Японии, показана тенденция к уменьшению числа и интенсивности приступов мигрени у женщин в постменопаузе [39]. В исследовании пациенток с мигренью в Бразилии большинство женщин отметили улучшение течения мигрени в постменопаузе [40].

Данные других исследований демонстрируют усугубление течения мигрени в постменопаузе. Авторы систематического обзора статей, посвященных течению мигрени именно в постменопаузе, установили, что значительная часть женщин сообщала об ухудшении мигрени после менопаузы, и что существующие исследования позволяют провести лишь ограниченную оценку распространенности и характеристик мигрени в постменопаузе [41]. В исследовании влияния ожирения на течение мигрени было также выявлено, что в постменопаузе частота приступов мигрени в месяц выше, чем в репродуктивном периоде [42]. Мигрень может и дебютировать в менопаузе: при длительном наблюдении за женщинами в постменопаузе отмечено, что риск дебюта мигрени в постменопаузе выше у пациенток с малой продолжительностью репродуктивного периода (<40 лет) и у пациенток с продолжительностью менопаузы более 5 лет [15].

Есть еще несколько исследований, которые демонстрируют отсутствие значимой разницы в течении мигрени в репродуктивном периоде и в постменопаузе. Так, в исследовании P. Mattsson риск мигрени с аурой в постменопаузе значимо не различался в группах репродуктивного периода и постменопаузы, а риск мигрени без ауры был несколько ниже в группе постменопаузы, но при поправках на возраст и использование ГЗТ данная связь

стала статистически не значима [36]. Среди женщин, страдающих мигренью, риск частой головной боли (10 дней с головной болью в месяц и более) в постменопаузе не был выше или ниже, чем в репродуктивном периоде [6].

Мигрень в постменопаузе оказалась связана с некоторыми заболеваниями и состояниями. Так, по данным крупных исследований женщин, оказалось, что мигрень связана с повышенным риском развития артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе [13,43]. Хотя, существует исследование, результаты которого показали обратное: повышение систолического и пульсового давления было связано с более низким риском возникновения головной боли (мигрени и головной боли напряжения) среди женщин в постменопаузе [44]. Существенное влияние на течение мигрени оказывает ожирение: по результатам одного из исследований, морбидное ожирение ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) связано с увеличением интенсивности и частоты приступов мигрени [42]. Впрочем, ожирение может усугублять течение любого болевого синдрома: при изучении факторов, влияющих на боль у женщин в постменопаузе, установлено, что ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) коррелирует с более высокой интенсивностью боли [45]. В некоторых исследованиях обнаружено, что риск рака молочной железы у пациенток в постменопаузе с мигренью в анамнезе значимо ниже, чем у пациенток без мигрени [46], при этом наибольшее снижение риска наблюдалось для опухолей, экспрессирующих рецепторы эстрогена или прогестерона [46,47,48].

Подводя итог, можно отметить, что несмотря на относительно большее количество оригинальных исследований, рассматривающих течение мигрени в постменопаузе, данная тема остается недостаточно изученной. Однако, однозначно, мигрень продолжает беспокоить женщин в постменопаузе, по крайней мере часть из них, и лечение таких пациенток – предмет дальнейших научных исследований.

1.3. Влияние половых гормонов на мигрень

1.3.1. Влияние эстрогена на мигрень

Женские половые гормоны, определенно, влияют на течение мигрени. На это указывают следующие факты: распространенность мигрени значимо выше среди женщин, чем среди мужчин, один из доказанных триггеров приступов мигрени – менструация [49]. Снижение уровня эстрогена – один из возможных провоцирующих гуморальных факторов мигренозного приступа. Так, одно из исследований головной боли у пациенток, подвергающихся экстракорпоральному оплодотворению, показало, что при применении агонистов гонадотропин-релизинг гормона снижается уровень эстрогена, и риск мигрени увеличивается на 28,6% [50]. У пациенток, страдающих менструальной мигренью приступы, как правило, случаются в первые 3 дня менструального цикла, когда происходит резкое снижение уровня эстрогена [36,51,52]. Использование геля с эстрогеном в период с 10-ого дня после овуляции по 2-й день менструации сокращало количество дней с головной болью у женщин, страдающих менструальной мигренью [53]. У пациенток в постменопаузе с менструальной мигренью в анамнезе тяжелый приступ мигрени возникал через 14-22 дня после приема 5 мг эстрадиола, когда уровень эстрадиола в сыворотке крови падал ниже 50 пг/мл [54]. В мета-анализе данных о влиянии половых гормонов на мигрень показано, что у женщин с мигренью наблюдалась более низкая концентрация эстрогена в лютеиновой фазе менструального цикла по сравнению со здоровыми женщинами [55]. Все эти данные подтверждают гипотезу о роли снижения уровня эстрогена в патогенезе мигрени. Хотя существуют и обратные данные, например, при исследовании женщин, страдающих мигренью, не связанной с менструальным циклом, было установлено, что у таких пациенток уровни эстрогена в фолликулярной и лютеиновой фазах были значительно выше по сравнению с контрольной группой [56]. Далее будут рассмотрены механизмы влияния эстрогена на патогенез головной боли при мигрени.

Существует три основных подтипа рецепторов эстрогена: рецептор эстрогена α (РЭ α), рецептор эстрогена β (РЭ β) и рецептор эстрогена, сопряженный с G-белком (G protein-coupled estrogen receptor, GPER). Первые два рецептора – ядерные, третий – трансмембранный. Все три типа представлены в тригеминальном ганглии, в области задних рогов спинного мозга и в гипоталамусе, – в структурах, участвующих в формировании приступов мигрени. РЭ α и РЭ β представлены в коре головного мозга. Таким образом, эстрогены могут участвовать в процессах формирования боли при приступе мигрени и в антиноцицептивных процессах [57].

Показано влияние эстрогенов на серотонинэргический, ГАМК-эргический и опиоидный компоненты антиноцицептивной системы. При изучении влияния половых гормонов на обмен серотонина у приматов установлено: эстрогены влияют на экспрессию гена рецепторов серотонина [58], увеличивают уровень триптофангидроксилазы, фермента, участвующего в синтезе серотонина [59,60], снижают обратный захват серотонина, оказывая влияние на транспортер серотонина [61]. Эстрогены усиливают высвобождение гамма-аминомасляной кислоты [62], влияют на экспрессию генов, отвечающих за синтез рецепторов гамма-аминомасляной кислоты [63]. Эстрогены взаимодействуют и с опиоидной системой, повышая синтез энкефалина [64], и регулируя взаимодействие опиоидных рецепторов с ионными каналами [57]. Соответственно, снижение уровня эстрогенов в перименопаузе может устранять их антиноцицептивные эффекты, усугубляя болевой синдром.

Эстрогены участвуют и в механизмах ноцицепции. Часть исследований демонстрирует противоболевое действие эстрогена. Так, при исследовании лазерно-вызванных потенциалов у женщин, страдающих мигренью без ауры, установлено, что в пременструальной фазе (когда уровень эстрогена снижен) амплитуда лазерно-вызванных потенциалов выше, а привыкание к стимуляции – ниже, чем у пациенток, не страдающих мигренью [65]. Отсутствие женских половых гормонов (эстрадиола, прогестерона) у крыс с удаленными яичниками значительно повышало уровни простагландина E₂ и CGRP (кальцитонин-ген-

родственного пептида) в дорсолатеральной части околоводопроводного серого вещества в среднем мозге, - области, ответственной за болевую чувствительность и антиноцицептивную регуляцию [66]. А применение препаратов эстрадиола снижало уровни CGRP у самцов крыс и уровни субстанции P у самок крыс с удаленными яичниками [67].

Другие исследования, наоборот, указывают на проноцицептивное действие эстрогена. В одном эксперименте продемонстрирована повышенная вазодилатация средней мозговой артерии у крыс, получавших заместительную терапию эстрадиолом, по сравнению с крысами, получавшими плацебо, что может быть связано с повышенным высвобождением CGRP из периваскулярных нервов [68]. При применении эстрогена у крыс с удаленными яичниками наблюдалось повышение плотности тучных клеток в твердой мозговой оболочке, что может косвенно указывать на участие эстрогена в формировании головной боли при мигрени у женщин [69]. Высокий уровень эстрадиола может усиливать болевую чувствительность и способствовать развитию болевых реакций, как показало еще одно исследование модели мигрени у крыс [70]. При изучении влияния эстрогена на тригеминальный ганглий у крыс *in vitro* установлено, что воздействие эстрогена усиливало экспрессию генов, отвечающих за синтез белков, активирующих ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом), фермент, связанный с болевой чувствительностью [71]. В исследовании ученых из Китайской народной республики было обнаружено, что сигнальные пути BDNF/TrkB (Brain-Derived Neurotrophic Factor – нейротрофический фактор головного мозга; Tropomyosin receptor kinase B – тирозинкиназный рецептор B) и ERK/CREB (Extracellular signal-Regulated Kinase – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; cAMP Response Element-Binding protein – Белок, связывающий циклический АМФ-ответный элемент) играют ключевую роль в развитии мигрени, вызванной нитроглицерином у крыс. Эти пути активируются в ответ на воздействие нитроглицерина и способствуют развитию болевых ощущений, характерных для мигрени, а вне приступа концентрация этих веществ снижается. Было выявлено,

что при овариоэктомии у крыс наблюдалось значительное снижение экспрессии BDNF, TrkB, CREB и ERK, а введение эстрогена восстанавливало их экспрессию [72]. Соответственно, эстроген может оказывать стимулирующее влияние на сигнальные пути BDNF/TrkB и ERK/CREB, и усиливать болевые ощущения при приступе мигрени.

Эстрогены могут влиять еще на одно явление, связанное с мигренью – на распространяющуюся корковую депрессию, основной механизм, лежащий в основе ауры. Эстроген может увеличивать частоту возникновения распространяющейся корковой депрессии при моделировании мигрени у крыс [73]. Еще одно исследование, проведенное в 2021 году показало, что частота кортикальной распространяющейся депрессии у интактных самок крыс была выше, чем у интактных самцов и у самок с удаленными яичниками, и что однонедельное прекращение введения эстрогена после двух недель лечения значительно увеличило частоту распространяющейся корковой депрессии у самок с удаленными яичниками по сравнению с интактными самками [74].

Хотя влияние эстрогенов на патогенез мигрени активно изучается учеными во всем мире, точного представления об их влиянии на мигрень все еще нет. Вероятнее всего, эстроген может как усугублять, так и улучшать течение мигрени, но направление воздействия зависит от других факторов.

1.3.2. Влияние прогестерона на мигрень

По данным литературы, прогестерон может по-разному влиять на ноцицепцию. Прогестерон может усиливать боль при приступах мигрени, так как было показано, что прогестерон повышал уровни CGRP и субстанции P у самок крыс при эксперименте *in vivo*; при исследовании *in vitro*, показано, что прогестерон увеличивал высвобождение CGRP в тройничных ганглиях, хотя и снижал высвобождение субстанции P у обоих полов [67]. В одном из последних исследований, опубликованном в 2024 году, продемонстрировано, что активация прогестероновых рецепторов увеличивала количество активных нейронов в компонентах восходящего пути болевой чувствительности у крыс, и введение

прогестерона снижало порог болевой чувствительности [75]. Показано также, что активация прогестероновых рецепторов увеличивает частоту возникновения распространяющейся корковой депрессии [73] и увеличивает скорость ее распространения [73,76].

Однако, при исследовании уровней половых гормонов в сыворотке крови у женщин с мигренью, не выявлено различий в уровнях прогестерона у женщин с мигренью и женщин, не страдающих мигренью [77]. Хотя, в другом исследовании все же получены статистически значимые различия: в постменопаузе уровни прогестерона в сыворотке крови у мужчин и женщин с мигренью были ниже, чем у здоровых [78]. У женщин с мигренью без ауры были обнаружены значительно более низкие уровни 5 α -дигидропрогестерона (нейростероида, синтезирующегося из прогестерона) по сравнению с контрольной группой, состоящей из женщин того же возраста, не страдающих головной болью, и уровень этого нейростероида отрицательно коррелировал с продолжительностью заболевания мигренью и количеством дней с мигренью за 3 месяца [79]. У женщин с мигренью, связанной с менструальным циклом, и у женщин в постменопаузе с мигренью без ауры, уровни аллопрегнанолона (нейростероида, метаболита 5 α -дигидропрогестерона) в сыворотке были значимо ниже, чем у соответствующих контрольных групп женщин, не страдающих мигренью, и между уровнем аллопрегнанолона и количеством лет мигрени и дней с мигренью за 3 месяца отмечена обратная корреляция [77]. В систематическом обзоре исследований эффективности применения препаратов прогестерона для лечения мигрени у женщин указывается на то, что прием дезогестрела (прогестагенного препарата) может снижать количество приступов мигрени и дней с мигренью, уменьшать интенсивность и продолжительность приступов, а также снижать частоту использования анальгетиков и триптанов, улучшать качество жизни, связанное с головной болью [80]. В экспериментах на тучных клетках крыс продемонстрировано также, что прогестерон ингибирует секрецию гистамина, вещества, участвующего в аллергических реакциях и патогенезе любого воспаления, в том числе и

нейровоспаления при мигрени [81]. Все эти данные могут указывать на протекторные свойства прогестерона в отношении боли при мигрени.

1.3.3. Влияние тестостерона на мигрень

По данным литературы тестостерон также может оказывать влияние на течение мигрени у женщин. Так, терапия тестостероном оказалась эффективна в отношении профилактики мигрени у пациенток репродуктивного возраста и в постменопаузе: при воздействии тестостерона значительно снизилась интенсивность головной боли [82]. Описан так же клинический случай применения финастерида (противоопухолевого препарата, ингибирующего синтез 5 α -дигидротестостерона из тестостерона, и, соответственно, повышающего уровень тестостерона) для терапии хронической мигрени у молодой женщины: в результате терапии хронические головные боли практически полностью исчезли, однако, возобновились после прекращения приема финастерида в связи с побочными эффектами препарата [83]. При исследовании пациенток с хронической мигренью выявлено, что отношение тестостерон/кортизол (анаболический/катаболический индекс физической работоспособности) было значительно ниже у пациенток с хронической мигренью, чем у здоровых женщин [84], что может косвенно указывать на антиноцицептивную роль тестостерона. На это же указывают результаты еще одного наблюдения: у пациенток с мигренью в репродуктивном периоде и в постменопаузе, по сравнению со здоровыми женщинами, уровень тестостерона был значительно ниже [78]. В другом исследовании у мужчин и женщин с мигренью, не было выявлено корреляции между уровнем тестостерона и уровнем восприятия боли. При этом, у женщин, не страдающих мигренью, была выявлена отрицательная корреляция между уровнем тестостерона и оценкой восприятия боли, в связи с чем ученые предположили, что наличие мигрени может нарушать эту связь [85]. В фундаментальном эксперименте на мышах было показано, что введение тестостерона самкам приводит к восстановлению от гиперчувствительности к механической стимуляции (вызываемой нитроглицерином) [86], что также косвенно подтверждает антиноцицептивный

эффект тестостерона. Еще в одном исследовании продемонстрировано влияние тестостерона на распространяющуюся корковую депрессию: орхэктомия у самцов крыс увеличивает частоту распространяющейся корковой депрессии, а терапия тестостероном снижает частоту распространяющейся корковой депрессии [87].

Однако, согласно результатам некоторых исследований уровни тестостерона у женщин с мигренью и женщин, не страдающих мигренью значимо не различались [77,88], и авторы предполагают, что андрогены не влияют на патогенез мигрени у женщин.

Таким образом, тестостерон может обладать антиноцицептивным эффектом и улучшать течение мигрени, однако, данная тема в настоящее время изучена недостаточно для применения в клинической практике.

1.4. Влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени

1.4.1. Мигрень и вазомоторные симптомы

В перименопаузе и постменопаузе женщины сталкиваются с вазомоторными симптомами. Вазомоторные симптомы – это часть климактерического синдрома, проявление всех форм нарушений вегетативной регуляции (приливы, лабильность артериального давления и пульса, расстройства дыхания, повышенная потливость, ознобы и т.д.) [89]. Наиболее распространенный вазомоторный симптом – приливы [90]. Во время приливов женщины ощущают жар, распространяющийся по груди, шее и лицу, эти ощущения сопровождаются учащенным сердцебиением, выраженным потоотделением и снижением среднего артериального давления [91]. Патогенез приливов может быть связан с повышением концентрации норадреналина и стимуляцией α_2 , β_2 -адренорецепторов нейронов в ответ на снижение концентрации эстрогена [92].

Согласно данным литературы, мигрень в анамнезе – предиктор более тяжелого проявления вазомоторных симптомов в перименопаузе и постменопаузе. Так, в статье, описывающей длительное наблюдение за

женщинами в перименопаузе, у пациенток с мигренью, по сравнению с женщинами, не страдающими мигренью, отмечался значимо более высокий риск возникновения вазомоторных симптомов [12]. Данные крупного когортного исследования также свидетельствуют о повышенном риске возникновения вазомоторных симптомов у пациенток с мигренью в анамнезе [93]. Течение климактерического синдрома у пациенток с мигренью может быть тяжелее, чем у здоровых женщин. Так, риск тяжелых/очень тяжелых приливов среди пациенток с мигренью выше, чем у пациенток, не страдающих мигренью [13]. Мигрень в анамнезе в зрелом возрасте ассоциирована с более тяжелым и длительным течением климактерического синдрома, при этом более сильная связь наблюдалась у пациенток с мигренью с аурой [94]. Установлено также, что у пациенток, страдающих мигренью и персистирующими вазомоторными симптомами риск сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у женщин без мигрени [95], впрочем, наличие климактерических симптомов может увеличивать риск инсульта и у женщин, не страдающих мигренью [96]. С учетом вышеописанного, становится понятно, что пациентки с мигренью могут чаще сталкиваться с проявлениями климактерического синдрома, кроме того, симптомы менопаузы у них могут быть более выражены, чем у пациенток, не страдающих мигренью. Тяжелые проявления климактерического синдрома могут потребовать назначения гормональной заместительной терапии.

1.4.2. Влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени

Большая часть данных литературы свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ГЗТ на мигрень. Еще в 1990-х годах опубликована статья, описывающая усугубление течения мигрени, а также дебют мигрени при применении эстрогенсодержащих препаратов заместительной терапии [97]. В крупном южнокорейском исследовании пациенток с мигренью в постменопаузе также отмечался повышенный риск мигрени при приеме ГЗТ [15]. По результатам еще одного исследования пациенток с мигренью в постменопаузе, оказалось, что женщины, использующие ГЗТ, чаще страдают как от мигрени и от других типов

головной боли по сравнению с теми, кто никогда не использовал ГЗТ, при этом данная связь продемонстрирована как для местных, так и для системных форм ГЗТ [14]. Согласно данным еще одного испытания, риск приступов мигрени также оказался выше в группе пациенток, принимавших гормональную заместительную терапию, по сравнению с группой женщин с мигренью, не принимавших ГЗТ, при этом риск не зависел от типа принимаемого препарата (эстроген или эстроген+прогестин) [18]. В систематических обзорах, проведенных итальянскими учеными, было показано, что применение препаратов ГЗТ ассоциировано с ухудшением течения мигрени [2,41], в частности при приеме препаратов, содержащих эстроген [41]. При исследовании разных схем ГЗТ (комбинированная непрерывная – эстрадиол+норэтистерон, последовательная непрерывная – пероральные конъюгированные эстрогены в течение 28 дней с добавлением медроксипрогестерона в последние 14 дней и последовательная циклическая – эстрадиол в течение 21 дня с добавлением ципротерона с 12 по 21 день), было зарегистрировано увеличение частоты приступов, количества дней с головной болью, частоты приема анальгетиков, интенсивности головной боли при использовании любой из перечисленных схем ГЗТ. Однако, в группе с непрерывной комбинированной схемой наблюдалось наименьшее ухудшение показателей [17]. Впрочем, по данным другого исследования, при лечении пациенток комбинированным препаратом эстрадиола и норэтистерона наблюдалось увеличение количества дней с головной болью и количество потребляемых анальгетиков [98]. Есть и более обнадеживающие данные: в одном из исследований подтверждается усугубление течения мигрени без ауры при использовании ГЗТ, однако отмечается, что трансдермальный путь применение препаратов оказывал меньшее влияние на мигрень, чем пероральный [16].

Таким образом, с учетом более высокой распространенности вазомоторных симптомов среди пациенток с мигренью, применение гормональной заместительной терапии у пациенток в постменопаузе и в перименопаузе может быть затруднено, так как может спровоцировать ухудшение течения мигрени. Однако, одно из исследований демонстрирует отсутствие влияния ГЗТ на течение

мигрени. Согласно данным статьи 2000-ого года, у большей части пациенток с мигренью, принимающих ГЗТ (77%), течение мигрени не изменилось, однако, были выявлены факторы риска усугубления течения мигрени: мигрень без ауры, ухудшение течения мигрени при приеме оральных контрацептивов в прошлом, улучшение течения мигрени во время беременности и ухудшение течения мигрени во время менопаузы [99]. Такие результаты обнадеживают, но все же при решении вопроса о купировании вазомоторных симптомов следует уделить внимание негормональным препаратам, которые будут обсуждены далее.

1.4.3. Негормональные препараты для купирования вазомоторных симптомов у пациенток с мигренью

При наличии противопоказаний к назначению ГЗТ или при непереносимости препаратов ГЗТ для купирования проявления климактерического синдрома возможно использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин, эсциталопрам, сертралин) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) [100]. Показано, что венлафаксин – препарат, эффективный при хронической мигрени [101], снижает частоту и тяжесть приливов [100]. Возможно также использование антиконвульсантов: в исследованиях продемонстрирована эффективность габапентина [102,103] и прегабалина для лечения вазомоторных симптомов, однако она ниже, чем у эстрогенсодержащих препаратов [104]. Препараты, содержащие экстракт цимицифуги, также оказались эффективны для купирования вазомоторных симптомов [105,106]. Разработан и новый препарат – фезолинетант. Фезолинетант - антагонист рецепторов нейрокинина 3. Исследования показывают, что он снижает частоту и тяжесть приливов, улучшает качество жизни и качество сна, при этом частота побочных эффектов сопоставима с плацебо [107,108,109]. При этом фезолинетант не уступал по эффективности гормональной заместительной терапии и превосходил негормональные препараты (пароксетин, дезвенлафаксин, габапентин и плацебо) [110]. Наконец, фезолинетант обладает хорошим профилем безопасности: частота серьезных

нежелательных явлений даже при длительном применении низкая [111]. К сожалению, фезолинетант не зарегистрирован в реестре лекарственных средств Российской Федерации и в настоящее время не может применяться в клинической практике на территории России.

Не стоит забывать и о немедикаментозных методах. Есть данные о положительном влиянии особой диеты: растительная диета с минимальным потреблением жиров и ежедневное употребление соевых бобов (86 г) оказала положительное влияние на климактерический синдром (снижение частоты и тяжести приливов, улучшение качества жизни) при сравнении с контрольной группой, в которой не проводилось изменения диеты [112]. В систематическом обзоре, опубликованном в 2023 году суммированы результаты исследований методов альтернативной медицины для лечения симптомов менопаузального перехода: йога и умеренные физические нагрузки, акупунктура улучшали качество жизни пациенток в период менопаузального перехода [113]. Средиземноморская и вегетарианская диеты оказались эффективны для уменьшения частоты и тяжести приливов, улучшения психологического состояния и качества сексуальной жизни [113]. Физическая активность (ходьба, занятия средней и высокой интенсивности) может снижать частоту приливов, ночной потливости, улучшать качество сна, и улучшать психическое благополучие у женщин в период менопаузального перехода [114]. Физическая активность эффективна и в отношении мигрени: силовые тренировки, аэробные нагрузки, йога уменьшают частоту приступов мигрени, снижают инвалидизацию, связанную с мигренью и улучшают качество жизни пациенток мигренью [115,116].

Соответственно, с учетом усугубления течения мигрени под воздействием гормональной заместительной терапии, использование негормональных и нефармакологических методов лечения климактерического синдрома может быть предпочтительно у пациенток с мигренью в перименопаузе и постменопаузе.

1.5. Терапия приступов мигрени в перименопаузе и в постменопаузе

1.5.1. Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол

В настоящее время не разработано рекомендаций по терапии мигрени в перименопаузе и в постменопаузе. В связи с этим, при лечении таких пациенток следует придерживаться действующих клинических рекомендаций. Препаратами первой линии для купирования приступов мигрени являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и парацетамол [49]. Из НПВС доказанной эффективностью для купирования приступа мигрени обладают ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак и напроксен [101]. Ибупрофен и напроксен обладают наилучшим профилем эффективности [117,118]. При сравнении ибупрофена и парацетамола установлено преимущество ибупрофена по эффективности купирования болевого синдрома при мигрени и других состояниях [119].

Применение НПВС может быть связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний [120]. Авторы данного обзора связывают сердечно-сосудистый риск с механизмом действия НПВС: ингибирование циклооксигеназы приводит к снижению синтеза простагландинов, и соответственно, нарушает агрегацию тромбоцитов и провоцирует вазоконстрикцию, кроме того, НПВС могут вызывать задержку натрия и жидкости, и, соответственно, повышать артериальное давление [120]. Данное обстоятельство следует учитывать в связи с вышеуказанными данными о повышении риска артериальной гипертензии у пациенток с мигренью. С целью избежания сердечно-сосудистых событий рекомендуется назначение минимально эффективной дозы и максимально короткого курса лечения [121]. Такие рекомендации актуальны для пациентов с мигренью также в связи с риском развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Стоит отметить, что согласно данным большого мета-анализа, нестероидные противовоспалительные средства могут увеличивать риск хронической мигрени при приеме от 10 и более раз в месяц, однако, риск снижается при применении НПВС менее 10 раз в месяц [122]. Такая находка может указывать на важность

купирования приступа мигрени при его возникновении для профилактики хронической мигрени.

Таким образом, применение НПВС для терапии пациенток с мигренью в перименопаузе и постменопаузе возможно при учете уровня сердечно-сосудистого риска у пациенток.

1.5.2. Селективные агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов

Применение селективных агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптанов) рекомендовано с целью купирования тяжелых приступов мигрени при неэффективности НПВС [49]. Большая часть исследований демонстрирует высокую эффективность триптанов в отношении купирования приступов. Согласно данным мета-анализа, опубликованного в 2015 году, эффективность триптанов сопоставима или выше, чем эффективность НПВС и парацетамола, и выше, чем эффективность эрготамина, при этом лучшие результаты продемонстрированы для инъекционной формы суматриптана и таблеток, диспергируемых в полости рта [123]. В более позднем исследовании также показано, что монотерапия триптанами значимо эффективнее приема НПВС и парацетамола [124]. При опросе пациентов, страдающих мигренью, выявлено, что триптаны в реальной клинической практике были более эффективны, чем неопиоидные анальгетики (НПВС, парацетамол) [118]. Среди триптанов наилучшую эффективность показывают элетриптан и ризатриптан: в еще одном мета-анализе авторы отмечают превосходство обезболивающего эффекта этих триптанов по сравнению с суматриптаном, золмитриптаном, алмотриптаном (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации), ибупрофеном и ацетилсалициловой кислотой [125]. Впрочем, авторы недавнего исследования эффективности препаратов для купирования приступов мигрени отмечают высокую эффективность не только элетриптана и ризатриптана, но и суматриптана и золмитриптана, причем в данном систематическом обзоре показана более высокая эффективность триптанов по сравнению с новыми препаратами – ласмидитаном, римегепантом и уброгепантом [126].

Однако, применение триптанов может быть связано с риском развития хронической мигрени: авторы большого мета-анализа данных о влиянии НПВС и триптанов на возникновение хронической мигрени приходят к выводу о том, что прием триптанов повышает риск хронической мигрени, и этот эффект прямо коррелирует с количеством дней приема триптанов в месяц [122]. Было показано, что у 3% пациентов, принимающих триптаны, развивается хроническая мигрень, а среди пациентов, принимающих НПВС – у 2% [122]. Еще один мета-анализ показал, что применение триптанов связано с более высоким риском любых побочных эффектов по сравнению с плацебо и не-триптанами, соответственно, триптаны требуют более тщательного контроля переносимости [127].

Триптаны могут повышать риск сердечно-сосудистых событий: по данным одного наблюдения, у пациентов, принимавших триптанов, риск сердечно-сосудистых событий (в частности инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта) был выше, чем в группе больных, получавших другие препараты [128]. Однако, есть исследование, не показавшее повышения сердечно-сосудистого риска при приеме триптанов [129]. Согласно результатам еще одного длительного исследования, начало приема триптанов ассоциировано с повышенным риском ишемического инсульта и инфаркта миокарда, однако, при изначально низком сердечно-сосудистом риске прием триптанов не увеличивал шанс сердечно-сосудистых событий [130]. Авторы крупного когортного исследования, проведенного в Южной Корее, приходят к выводу о том, что у пациентов с мигренью обоих полов риск ишемических событий выше, чем у мужчин и женщин, не страдающих мигренью, но при этом у пациентов, получавших терапию триптанами, риск сердечно-сосудистых заболеваний был ниже, чем у пациентов, не получавших триптаны [131]. По данным исследования, опубликованного в 2021 году, риск ишемической болезни сердца у пациентов, принимающих триптаны ниже, но мигрень оказалась независимым фактором риска инсульта у пожилых пациентов [132]. Результаты еще нескольких наблюдений показали, что терапия приступов мигрени, включая использование триптанов, не была связана с повышенным риском сердечно-сосудистых

заболеваний [133,134]. Существует исследование, сравнивающее влияние различных триптанов на сердечно-сосудистый риск: наибольший риск сердечно-сосудистых заболеваний был отмечен у пациентов, принимавших суматриптан, а наименьший – у пациентов, получавших ризатриптан [135].

Таким образом, как и в случае с НПВС, при выборе триптана для купирования приступа мигрени следует учитывать уровень сердечно-сосудистого риска.

1.5.3. Селективные агонисты серотониновых 5-HT_{1F}-рецепторов и антагонисты рецепторов CGRP

Невозможно игнорировать появление новых классов препаратов для купирования приступов мигрени: селективных агонистов серотониновых 5-HT_{1F}-рецепторов (дитанов) и антагонистов рецепторов CGRP (гепантов). Дитаны в настоящее время представлены одним препаратом – ласмидитаном, а гепанты представлены урбогепантом, римегепантом, завегепантов (применяемыми для купирования приступов мигрени) и атогепантом (применяемым для профилактики приступов). В настоящее время в реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрированы только препараты римегепант и атогепант. Далее будут рассмотрены достоинства и недостатки использования гепантов и дитанов для купирования приступов мигрени.

Преимуществом дитанов и гепантов является отсутствие значимого сердечно-сосудистого риска и минимальный риск развития ЛИГБ [136,137]. В 2019 году были опубликованы результаты исследования пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным этого наблюдения, риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в группе получавших ласмидитан значимо не отличался от риска в группе получавших плацебо [138]. По данным рандомизированного двойного ослепленного плацебо-контролируемого исследования, результаты которого также опубликованы в 2019 году, ласмидитан не оказывал влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний [139]. Данные систематического обзора 2021 года также подтверждают отсутствие значимого

влияния ласмидитана на сердечно-сосудистую систему [140]. Применение урбогепанта и римегепанта оказалось безопасным у пациентов с разными уровнями сердечно-сосудистого риска [141,142].

Недостатком ласмидитана и гепантов является их, возможно, меньшая эффективность по сравнению с триптанами. Их эффективность при купировании приступов мигрени по сравнению с плацебо не вызывает сомнений, так как она подтверждена данными плацебо-контролируемых исследований и систематических обзоров [138,140,141,142,143,144]. Однако по данным систематического обзора, опубликованного в 2021 году, ласмидитан, римегепант и урбогепант хоть и оказались более эффективны для купирования приступа мигрени, чем плацебо, но их эффективность была меньше, чем у большинства триптанов [137]. При исследовании эффективности гепантов (римегепанта, урбогепанта и завегепанта), результаты которого опубликованы в 2025 году, выявлено, что их эффективность для купирования приступа головной боли оказалась ниже, чем у триптанов [136]. Впрочем, есть данные, свидетельствующие об эффективности ласмидитана, урбогепанта и римегепанта при терапии приступов мигрени у пациентов с плохим ответом на триптаны [144,145].

Таким образом, при наличии противопоказаний к назначению триптанов, при непереносимости триптанов и при недостаточно ответе при лечении триптанами, можно будет использовать ласмидитан и гепанты. С учетом из безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, прием этих препаратов можно было бы рассмотреть для пациенток в перименопаузе и в постменопаузе с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска.

1.5.4. Комбинированные анальгетические препараты

Следует упомянуть и о применении комбинированных анальгетических препаратов. Например, комбинация ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина оказалась эффективна для купирования приступов мигрени по сравнению с плацебо, по данным мета-анализа, включавшего 3306 наблюдений

[146], при этом отсутствует увеличение нежелательных явлений по сравнению с монотерапией [147]. Данные недавнего мета-анализа свидетельствуют о большей эффективности применения комбинации триптанов с НПВС по сравнению с монотерапией триптанами, НПВС и гепантами [124,148]. Совместное применение суматриптана с напроксеном оказалось более эффективно, чем изолированный прием суматриптана или напроксена [149]. Однако, прием комбинированных анальгетиков может быть ассоциирован с повышенным риском развития ЛИГБ, в связи с чем их применение для купирования приступов мигрени не рекомендуется [101].

1.6. Профилактика приступов мигрени у пациенток в перименопаузе и постменопаузе

1.6.1. Антигипертензивные препараты

В настоящее время нет данных, описывающих распространенность хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли среди пациенток с мигренью в перименопаузе и постменопаузе, как и рекомендаций по профилактике приступов у таких пациенток. В связи с этим следует придерживаться действующих клинических рекомендаций. Первыми препаратами, которые следует рассмотреть, являются бета-блокаторы. Пропранолол и метопролол относятся к препаратам первого выбора для профилактики мигрени в отечественных клинических рекомендациях [49,101,150]. Согласно данным метаанализа, пропранолол достоверно снижает количество дней с мигренью, и имеет приемлемый профиль переносимости [151]. Кроме того, пропранолол оказался сопоставим по эффективности с топираматом [152]. Бета-блокаторы и другие антигипертензивные препараты (клонидин, кандесартан, никардипин, верапамил) оказались эффективны для профилактики приступов не только у пациентов с хронической мигренью, но и среди пациентов с эпизодической мигренью [153]. При исследовании пациентов, получавших препараты для профилактики мигрени (пропранолол, тимолол, метопролол,

вальпроевая кислота, топирамат), установлено, что пропранолол снижает риск ишемического инсульта у пациенток с мигренью, особенно у пациенток с мигренью без ауры [154]. Кандесартан также является многообещающим препаратом для лечения хронической мигрени: в исследованиях было показано, что он эффективен для профилактики приступов при хронической мигрени и при ЛИГБ, а также при сопутствующей депрессии [155,156]. Эффективность кандесартана и пропранолола для профилактики мигрени оказалась сопоставима [157]. С учетом данных, указывающих на повышенную распространенность артериальной гипертензии среди пациенток с мигренью, применение антигипертензивных препаратов для профилактики приступов мигрени в перименопаузе и постменопаузе может быть предпочтительным.

1.6.2. Противозепилептические препараты

Противозепилептические препараты обладают высокой эффективностью в отношении профилактики приступов мигрени и могут быть использованы в перименопаузе и постменопаузе. Так, согласно данным мета-анализа, вальпроевая кислота эффективна и безопасна при лечении хронической мигрени [158], но, по данным другого, более позднего исследования, прием вальпроевой кислоты ассоциирован с высокой частотой побочных эффектов, приводящих к самостоятельной отмене препарата пациентами [159]. В исследованиях топирамата показано, что он снижает частоту и интенсивность приступов мигрени, а также хорошо переносится пациентами с мигренью [160], кроме того, он сопоставим по эффективности с ботулиническим токсином типа А и моноклональными антителами к CGRP [161]. Однако, при сравнении эффективности и переносимости эренумаба и топирамата, 14,2% пациентов, получавших топирамат (против 3,8% в группе эренумаба) отказались от лечения в связи с побочными эффектами [162]. Существуют ограниченные данные, свидетельствующие об эффективности леветирацетама при лечении хронической мигрени [163], однако, он все же менее эффективен, чем вальпроевая кислота [164].

Таким образом, в связи с выраженными побочными эффектами, лечение антиконвульсантами может быть затруднено. Вальпроевая кислота может вызывать увеличение веса [165], топирамат – когнитивные нарушения, нарушения сна и депрессию [166]. Эти побочные эффекты могут снижать приверженность к терапии у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе.

1.6.3. Антидепрессанты

Антидепрессанты – еще один класс препаратов, применяемый для профилактики приступов мигрени. В частности, эффективность при лечении хронической мигрени показана для amitriptyline и venlafaxine [101,150]. Показано, что amitriptyline снижает частоту приступов головной боли [167], увеличивает долю пациентов с уменьшением дней мигрени на 50% и более [168]. Однако, прием amitriptyline связан с высоким риском прекращения терапии в связи с побочными эффектами [159,168]. Данные мета-анализа, изучавшего эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов захвата серотонина и норадреналина при лечении хронической мигрени свидетельствуют о сопоставимой эффективности СИОЗС, СИОЗСн (СИОЗСн) и amitriptyline, но переносимость СИОЗС и СИОЗСн была значимо лучше [169,170]. Таким образом, другие антидепрессанты могут быть предпочтительнее для профилактики приступов мигрени.

По данным мета-анализа, опубликованного в 2019 году, venlafaxine снижает частоту приступов, и он сопоставим по эффективности с другими препаратами для профилактики мигрени [171]. В частности, venlafaxine сопоставим по эффективности с amitriptyline: он снижает интенсивность и длительность приступов мигрени в той же степени, что и amitriptyline [170], при этом переносимость venlafaxine значимо лучше [169,170]. С учетом вышеупомянутых данных об эффективности venlafaxine в отношении вазомоторных симптомов, он может быть использован для лечения хронической мигрени у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе.

В литературе представлены ограниченные данные об эффективности и других антидепрессантов (в основном СИОЗС) в отношении хронической мигрени. Так, показано, что флуоксетин снижает интенсивность головной боли и частоту приступов [172]. Дулоксетин также может снижать частоту и интенсивность приступов, уменьшать потребность в обезболивающих препаратах при хронической мигрени [173,174].

Депрессия распространена в перименопаузе и в постменопаузе: по данным мета-анализа результатов 55 исследований, распространенность депрессии в перименопаузе составила 33,9%, а в постменопаузе – 34,9% [175]. Мигрень также является фактором, повышающим риск развития депрессии [176]. В связи с этим использование антидепрессантов с целью профилактики приступов у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе может быть предпочтительно.

1.6.4. Ботулинический токсин типа А

Инъекции ботулинического токсина типа А по протоколу РЕЕМРТ (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy – фаза 3 исследования по оценке профилактической терапии мигрени) – один из самых безопасных методов профилактики приступов мигрени. Так, в мета-анализе данных исследований безопасности ботулинического токсина типа А (БТА) и топирамата показано, что применение БТА безопасно, и влечет за собой меньшее количество нежелательных явлений по сравнению с топираматом [177]. При анализе данных рандомизированных исследований (общая выборка – 1997 человек), оказалось, что уровень прекращения лечения БТА из-за побочных эффектов был низким (3,4%) [178]. Эффективность применения БТА также не вызывает сомнений: терапия БТА снижает частоту приступов мигрени, инвалидизацию, связанную с головной болью, частоту использования обезболивающих препаратов, улучшает качество жизни [179,180,181,182]. Применение БТА эффективно и в отношении ЛИГБ: терапия БТА способствовала уменьшению потребления триптанов [183]. Эффективность БТА несколько уступает моноклональным антителам к CGRP: лечение моноклональными антителами к CGRP привело к значимо большему

снижению количества дней с головной болью и употребляемых обезболивающих препаратов, чем терапия БТА [184]. Впрочем, комбинированная терапия БТА с моноклональными антителами к CGRP оказалась безопасна, и ее эффективность при лечении хронической мигрени была выше, чем при монотерапии [185]. При неэффективности стандартного введения БТА, может быть использована другая техника – подкожные инъекции по принципу «следуй за источником боли» [186]. При исследовании такого метода было показано снижение количества дней с головной болью и инвалидизации, связанной с мигренью у пациентов, у которых стандартное введение БТА оказалось неэффективно [186].

В связи с безопасностью и высокой эффективностью терапия БТА может быть рекомендована пациенткам с хронической мигренью в перименопаузе и в постменопаузе.

1.6.5. Моноклональные антитела к CGRP и к рецепторам CGRP

Как и ботулинический токсин типа А, моноклональные антитела к CGRP (фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб) и к его рецепторам (эренумаб) обладают хорошим профилем безопасности. Так, в систематическом обзоре данных исследований эффективности и безопасности моноклональных антител к CGRP показано, что количество и типы побочных эффектов не различались между группами получавших моноклональные антитела к CGRP и плацебо [187]. При долгосрочном исследовании применения эренумаба также отмечалась низкая частота серьезных побочных эффектов, при этом профиль безопасности оставался стабильным в течение пятилетнего наблюдения [188]. Однако, в 2025 году был опубликован систематический обзор исследований моноклональных антител к CGRP и его рецепторам, результаты которого свидетельствуют о повышенном риске артериальной гипертензии при терапии этими препаратами [189].

Моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам снижают частоту приступов мигрени, количество применяемых обезболивающих препаратов, улучшают показатели качества жизни [187,188]. Моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам снижают количество дней с головной болью и при

хронической мигрени с ЛИГБ [190]. При сравнительном анализе данных исследований эренумаба, фреманезумаба, эптинезумаба, галканезумаба и атогепанта установлено, что лучшие профили эффективности и безопасности были у эренумаба, фреманезумаба и атогепанта [191]. Опубликовано также интересное наблюдение: при терапии эренумабом, фреманезумабом и галканезумабом эффект от лечения может быть отсрочен (от 24 недель и более) [192]. Применение моноклональных антител к CGRP и его рецепторам позволило отменить сопутствующее профилактическое лечение у значительной части пациентов (43.87%) [193].

Таким образом, моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам – многообещающие препараты для лечения хронической мигрени и ЛИГБ у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе, хотя их применение и требует контроля артериального давления.

1.6.6. Антагонисты рецепторов CGRP

Последний класс препаратов для профилактики приступов мигрени, который следует рассмотреть – вышеупомянутые антагонисты рецепторов CGRP (гепанты), в частности, атогепант который может использоваться для профилактики приступов мигрени. Так, было показано, что атогепант может снижать количество дней с головной болью и потребность в обезболивающих препаратах у пациентов с мигренью, как с ЛИГБ, так и без [194,195]. Атогепант может быть эффективен для профилактики приступов как при эпизодической, так и при хронической мигрени [195]. При исследовании терапии атогепантом у пациентов с эпизодической и хронической мигренью установлено, что его применение связано с улучшением качества жизни, даже у пациентов, ранее не отвечавших на другие препараты для профилактики мигрени [196]. Эффективность атогепанта для профилактики мигрени была показана и в реальной клинической практике при длительном наблюдении [197].

Таким образом, атогепант, в связи с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности, который мог бы применяться для профилактики приступов мигрени у пациенток в перименопаузе и постменопаузе.

1.6.7. Нефармакологические методы профилактики приступов мигрени

Применение лекарственных препаратов для профилактики мигрени может сопровождаться применением нефармакологических методов терапии. Лучше всего доказана эффективность физических упражнений. В мета-анализе данных исследований методов реабилитации в лечении хронической мигрени показано, что аэробные упражнения в совокупности с фармакотерапией снижают частоту, продолжительность и интенсивность приступов головной боли при мигрени [198]. Как и было отмечено ранее, установлено, что силовые тренировки, и высокоинтенсивные аэробные нагрузки снижают частоту приступов мигрени [115].

Эффективность показана и для некоторых психотерапевтических подходов. При мета-анализе данных исследований когнитивно-поведенческой терапии показано, что когнитивно-поведенческая терапия может снижать частоту приступов мигрени, интенсивность боли, снижать инвалидизацию, связанную с мигренью [199]. Психодинамическая терапия совместно со стандартным фармакологическим лечением также показала эффективность при лечении хронической мигрени с ЛИГБ: было продемонстрировано снижение частоты приступов и снижение потребления обезболивающих препаратов [200].

Использование методов мануальной терапии тоже может быть эффективно. Так, в статье, опубликованное в 2021 году, продемонстрирована эффективность артикуляционных техник мануальной терапии при лечении мигрени: показано снижение интенсивности боли, потребления обезболивающих препаратов, инвалидизации, связанной с мигренью, улучшение качества жизни [201]. Мета-анализ данных исследований эффективности методов реабилитации у пациентов с хронической мигренью также продемонстрировал эффективность мануальной терапии в отношении снижения количества дней с головной болью в месяц [198].

Рефлексотерапия – еще один метод реабилитационной медицины, который можно применить в лечении мигрени. Так, рефлексотерапия может снижать частоту, интенсивность и продолжительность приступов мигрени как при изолированном применении, так и при совместном применении с лекарственными средствами [202]. Рефлексотерапия может быть эффективна и для купирования приступов мигрени, причем коллеги из Китайской Народной Республики, на основании мета-анализа данных исследований акупунктуры, делают вывод о ее сопоставимой эффективности с медикаментозной терапией приступов, однако, отмечают низкую и очень низкую достоверность доказательности проведенных исследований [203].

С целью снижения частоты приступов может использоваться транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) дорсолатеральной и префронтальной коры головного мозга [204]. Показана также эффективность применения ТМС совместно с фармакологической терапией при лечении ЛИГБ [205].

Таким образом, нефармакологические методы могут быть использованы совместно с фармакологическим лечением при терапии хронической мигрени у пациенток в перименопаузе и постменопаузе.

1.7. Заключение обзора литературы

В заключение стоит еще раз отметить, что особенности течения мигрени в перименопаузе изучены недостаточно, как и патогенетические механизмы влияния половых гормонов на мигрень. В настоящее время не сформировано четких рекомендаций по терапии эпизодической и хронической мигрени у таких пациенток. У пациенток с мигренью существенно осложнена терапия климактерического синдрома, в связи с возможным усугублением течения мигрени при использовании гормональной заместительной терапии. Нижеизложенное исследование поможет сформировать «портрет» пациентки с мигренью в перименопаузе и разработать рекомендации по диагностике и лечению мигрени у таких пациенток.

ГЛАВА 2. МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 180 добровольцев женского пола, страдающих мигренью: 60 пациенток в репродуктивном периоде (соответствующих, согласно критериям STRAW+10, стадиям -5, -4, -3b и -3a), 60 пациенток в периоде перименопаузы (соответствующих, согласно критериям STRAW+10, стадиям -2, -1 и +1a) и 60 пациенток в постменопаузе (соответствующих, согласно критериям STRAW+10, стадиям +1b, +1c и +2).

Критерии включения:

- Наличие приступов головной боли, соответствующих диагностическим критериям мигрени с аурой, мигрени без ауры, хронической мигрени, лекарственно-индуцированной головной боли (согласно Международной классификации головной боли 3 пересмотра от 2018 года);
- Репродуктивный период (-5, -4, -3b и -3a по STRAW+10)
- Перименопауза (-2, -1 и +1a по STRAW+10)
- Постменопауза (+1b, +1c и +2 по STRAW+10)

Критерии невключения:

- Пациентки, с приступами головной боли, не соответствующие диагностическим критериям мигрени с аурой, мигрени без ауры, хронической мигрени, лекарственно-индуцированной головной боли.

Проводился опрос, регистрация данных: возраст пациентки, клиническая форма мигрени (мигрень с аурой, мигрень без ауры, хроническая мигрень), наличие/отсутствие ЛИГБ, частота приступов мигрени в месяц, интенсивность приступов мигрени (с использованием визуальной аналоговой шкалы – ВАШ), максимальная длительность приступов мигрени, количество дней с головной болью в месяц, провоцирующие факторы приступов, преимущественное время суток возникновения приступов, терапия приступов мигрени, профилактика приступов мигрени, данные о хронических заболеваниях (гинекологические заболевания, избыточная масса тела или ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические

заболевания). При опросе пациенток в перименопаузе и в постменопаузе дополнительно фиксировались следующие данные: дебют мигрени в перименопаузе / постменопаузе, применение ГЗТ, субъективное усугубление / улучшение / отсутствие изменений течения мигрени в перименопаузе / постменопаузе, субъективное усугубление / улучшение / отсутствие изменений течения мигрени при применении ГЗТ.

Далее проводилось анкетирование пациенток, включавшее следующие опросники:

- Опросники для оценки течения мигрени (представлены в Приложении А):
 - Индекс влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6);
 - Шкала оценки бремени мигрени вне приступов (Migraine Interictal Burden Scale, MIBS-4);
 - Индекс ответа на лечение головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT);
 - Опросник оценки терапии приступов мигрени (Migraine Assessment of Current Therapy, Migraine-ACT);
 - Шкала оценки уровня дезадаптации пациентов с мигренью (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS).
- Опросник для оценки качества жизни (представлен в Приложении Б):
 - Опросник для оценки качества жизни (Short Form-36, SF-36).
- Опросники для оценки психического статуса и нарушений сна (представлены в Приложении В):
 - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS);
 - Опросник для выявления бессонницы (Insomnia Symptoms Questionnaire, ISQ).

Пациентки в перименопаузе и постменопаузе дополнительно заполняли шкалу для оценки тяжести климактерического синдрома Грина (представлена в Приложении Г). При лекарственно-индуцированной головной боли пациентки

заполняли также модифицированную шкалу оценки зависимости от лекарственных средств (Severity of Dependence Scale, SDS).

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Microsoft Office Excel 2021. Схематически дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ У ПАЦИЕНТОК В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ И В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

3.1. Характеристика группы пациенток в репродуктивном периоде

Группа пациенток с мигренью в репродуктивном периоде (РП) включала 60 человек. Средний возраст пациенток составил 32,28 лет. Распространенность мигрени без ауры составила 68% (41 человек), мигрени с аурой – 32% (19 человек). Хроническая мигрень была у 22 женщин (37%), эпизодическая – у 38 женщин (63%). ЛИГБ была зарегистрирована у 4 человек (7%).

Распределение провоцирующих факторов у пациенток в репродуктивном периоде было следующим: отсутствие зависимости от каких-либо факторов – 43 человека (72%), отметили влияние разных факторов на появление приступа 17 человек (28%), из них влияние стресса отметили 11 пациенток (65%), депривации сна – 3 пациентки (18%), алкоголя – 1 пациентка (6%), переутомления – 3 пациентки (18%), менструации – 2 пациентки (12%), кофеина – 1 пациентка (6%).

Отсутствие зависимости возникновения приступа от времени суток отметили 49 человек (82%). Заявили о зависимости возникновения приступов мигрени в определенное время суток 11 человек, из них, утро, как преимущественное время возникновения приступов отметили 6 пациенток (55%), день – 2 пациентки (18%), вечер – 3 пациентки (27%).

Большинство пациенток купировали приступ триптанами – 22 пациентки (37%), триптаны и НПВС использовали 17 пациенток (28%), только НПВС – 19 пациенток (32%), комбинированные анальгетики – 1 пациентка (1%), парацетамол – 1 пациентка (1%).

Не использовали препаратов для профилактики приступов мигрени 2 пациентки из 22 с хронической мигренью (9%), принимали антидепрессанты – 8 пациенток (36%), антигипертензивные препараты – 3 пациентки (14%), комбинацию антидепрессантов и антигипертензивных препаратов – 4 пациентки

(18%), моноклональные антитела к CGRP – 2 пациентки (9%), БГА – 3 пациентки (14%).

Распределение сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ) зафиксирована у 5 человек (8%), избыточная масса тела/ожирение – у 5 человек (8%), гинекологические заболевания – у 8 человек (13%), заболевания опорно-двигательного аппарата – у 4 человек (7%).

Средние значения частоты приступов мигрени в месяц среди пациенток в РП: среднее арифметическое – 5,44; медиана – 4; мода – 2. Количество пациенток с частыми приступами мигрени (от 10 и более в месяц) – 12 человек (20%). Средние значения интенсивности приступов мигрени по ВАШ: среднее арифметическое – 7,42; медиана – 7; мода – 7. Количество пациенток с головной болью высокой интенсивности (от 8 баллов по ВАШ и более) – 27 человек (45%). Средние значения максимальной продолжительности приступов головной боли: среднее арифметическое – 30,4; медиана – 24; мода – 24. Средние значения количества дней с головной болью в месяц: среднее арифметическое – 6,42, медиана – 4, мода – 2. Доля пациенток, у которых более 15 дней с головной болью в месяц – 13% (8 пациенток).

Доля пациенток, у которых, согласно опросникам HURT и Migraine-ACT, был выявлен недостаточный ответ на лечение головной боли и необходимость в замене терапии приступов мигрени, составила, 40% (24 пациентки).

При оценке результатов заполнения НИТ-6 установлено, что незначительное влияние или отсутствие влияния головной боли зарегистрировано у 11 пациенток (18%), легкое влияние – 22 пациенток (37%), существенное влияние – у 6 (10%), тяжелое влияние – у 21 пациентки (35%). Недостаточный контроль головной боли, согласно HURT, был зарегистрирован у 24 женщин (40%), достаточный – у 36 (60%). По данным анкеты Migraine-ACT смена терапии приступов мигрени требовалась 23 пациенткам (38%), не требовалась – 37 (62%). Отсутствие дезадаптации или незначительная дезадаптация по MIDAS зарегистрирована у 19 пациенток (32%), легкая дезадаптация – у 15 пациенток (25%), умеренная – у 15 пациенток (25%) и тяжелая – у 11 пациенток (18%). Отсутствие бремени мигрени

по MIBS-4 отмечалось у 11 женщин (18,5%), легкое бремя – у 23 (38%), умеренное – у 9 (15%) и тяжелое – у 17 (28,5%).

Средние значения показателей качества жизни согласно шкале SF-36 для пациенток в РП представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Средние значения показателей качества жизни у пациенток в РП по шкале SF-36

Показатели качества жизни	Среднее арифметическое	Медиана	Мода
Физическое функционирование (ФФ)	85,33	90	100
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФС)	64,58	75	100
Интенсивность боли (ИБ)	47,63	46	51
Общее состояние здоровья (ОСЗ)	66,23	73	87
Жизненная активность (ЖА)	53,58	55	70
Социальное функционирование (СФ)	71,25	75	75
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭС)	77,78	100	100
Психическое здоровье (ПЗ)	64,45	68	68

Доля пациенток без нарушений сна, согласно опроснику ISQ составила 88% (53 пациентки), а с бессонницей – 12% (7 пациенток).

При оценке результатов опросника HADS установлено: пациенток, не страдающих ни тревогой, ни депрессией было 40 (67%); пациенток, страдающих субклинической/клинически выраженной тревогой – 5 (8%); субклинической/клинически выраженной депрессией – 8 (13%); пациенток, страдающих и субклинической/клинически выраженной тревогой, и субклинической/клинически выраженной депрессией – 7 (12%).

При помощи расчета критерия хи-квадрат произведена оценка влияния паттерна купирования приступов на показатели течения мигрени (НIT-6, HURT, Migraine-ACT, MIDAS, MIBS-4) у пациенток с мигренью в репродуктивном

периоде. Для анализа использовались следующие данные: количество пациенток с тяжелым влиянием ГБ на качество жизни (НПТ-6), количество пациенток с недостаточным ответом на терапию приступов головной боли и которым требовалась смена терапии приступов головной боли (HURT, Migraine-АСТ), количество пациенток с высоким уровнем дезадаптации (MIDAS) и высоким уровнем бремени мигрени вне приступов (MIBS-4). Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Анализ влияния паттерна терапии приступов на течение мигрени у пациенток в группе РП

НПТ-6			
Паттерны терапии	Тяжелое влияние ГБ	Нетяжелое влияние ГБ	хи-квадрат
Триптаны (n=21)	9	12	0,37 (p>0,05)
НПВП (n=19)	4	15	
Триптаны, НПВП (n=17)	7	10	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Парацетамол (n=1)	1	0	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
HURT/Migraine-АСТ			
Паттерны терапии	Недостаточный контроль ГБ	Достаточный контроль ГБ	хи-квадрат
Триптаны (n=21)	8	13	0,65 (p>0,05)
НПВП (n=19)	7	12	
Триптаны, НПВП (n=17)	9	8	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Парацетамол (n=1)	0	1	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	

Продолжение Таблицы 2

MIDAS			
Паттерны терапии	Высокий уровень дезадаптации	Невысокий уровень дезадаптации	хи-квадрат
Триптаны (n=21)	6	15	0,74 (p>0,05)
НПВП (n=19)	3	16	
Триптаны, НПВП (n=17)	2	15	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Парацетамол (n=1)	0	1	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
MIBS-4			
Паттерны терапии	Высокий уровень бремени мигрени	Невысокий уровень бремени мигрени	хи-квадрат
Триптаны (n=21)	7	14	0,2 (p>0,05)
НПВП (n=19)	2	17	
Триптаны, НПВП (n=17)	8	9	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Парацетамол (n=1)	0	1	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	

С учетом представленных выше данных, можно сделать вывод о том, что паттерн терапии приступов не влияет на показатели течения мигрени у пациенток в репродуктивном периоде. Однако, результаты могут быть неточны в связи с малым количеством пациенток в каждой подгруппе.

Анализ влияния паттерна профилактической терапии на течение мигрени у пациенток в репродуктивном периоде проведен не был в связи с малым

количеством пациенток с хронической мигренью и большим разнообразием вариантов профилактической терапии.

Далее будет приведен клинический случай, описывающий течение мигрени у одной из пациенток в репродуктивном периоде.

Клинический случай

Пациентка А., возраст – 32 года.

Жалобы: на приступы пульсирующей односторонней головной боли, сопровождающейся тошнотой (без рвоты), свето- и звукобоязнь, на эпизоды появления блестящего, мерцающего пятна перед левым глазом, с последующим возникновением головной боли вышеописанного характера

Анамнез заболевания: со слов пациентки вышеуказанные жалобы беспокоят с возраста 11 лет. Частота приступов – 2 раза в месяц. Интенсивность головной боли при приступах – 7 баллов по ВАШ. Длительность приступов – до 24 часов. Количество дней с головной болью за предыдущий месяц – 2. Пациентка отмечает, что приступы случаются после эпизодов стресса или переутомления, чаще всего – в утреннее время. Головная боль полностью купируется при приеме препарата ибупрофен в дозировке 400 мг.

Анамнез жизни: сопутствующие хронические заболевания – отрицает; травмы, оперативные вмешательства – отрицает; вредные привычки – отрицает; аллергические реакции – отрицает.

Результаты анкетирования: НIT-6 – 48 баллов (незначительное влияние или отсутствие влияния головной боли на качество жизни); HURT – контроль головной боли достаточный; Migraine-ACT – смена терапии приступов не требуется; MIDAS – 8 баллов (легкая дезадаптация, связанная с мигренью); MIBS-4 – 4 балла (умеренный уровень бремени мигрени); оценка качества жизни при помощи опросника SF-36: физическое функционирование – 100 баллов, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 25 баллов, интенсивность боли – 25 баллов, общее состояние – 77 баллов, жизненная активность – 45 баллов, социальное функционирование – 75, ролевое

функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 0, психическое здоровье – 64 балла; ISQ – нет бессонницы; HADS – 3 балла по шкале тревоги и 1 балл по шкале депрессии (нет тревоги и депрессии).

Диагноз: Эпизодическая мигрень с аурой.

Рекомендации: с учетом эпизодического характера головной боли, достаточного контроля головной боли, низкого уровня влияния мигрени на качество жизни, дезадаптации и бремени, связанных с мигренью, коррекции терапии приступов мигрени и назначения профилактической терапии не требуется. Рекомендовано продолжение ведение дневника головной боли.

3.2. Характеристика группы пациенток в перименопаузе

Группа пациенток с мигренью в перименопаузе (ПериМ) включала 60 человек. Средний возраст пациенток составил 48,13 лет. Распространенность мигрени без ауры составила 82% (49 человек), мигрени с аурой – 18% (11 человек). Хроническая мигрень была у 18 женщин (30%), эпизодическая – у 42 женщин (70%). ЛИГБ была зарегистрирована у 7 человек (12%).

Распределение провоцирующих факторов у пациенток в репродуктивном периоде было следующим: отсутствие зависимости от каких-либо факторов – 46 человек (77%), отметили влияние разных факторов на появление приступа 14 человек (23%), из них влияние стресса отметили 5 пациенток (36%), алкоголя – 2 пациентки (14%), переутомления – 3 пациентки (21%), менструации – 9 пациенток (64%), кофеина – 1 пациентка (7%). Влияния депривации сна не отметила ни одна из пациенток.

Отсутствие зависимости возникновения приступа от времени суток отметили 53 человека (88%). Восемь человек отметили возникновение приступов в определенное время суток (12%). Из них, утро, как преимущественное время возникновения приступов отметили 2 пациентки (29%), день – 1 пациентка (13%), вечер – 4 пациентки (50%).

Большинство пациенток в группе ПериМ купировали приступ триптанами – 23 пациентки (38%), триптаны и НПВС использовали 14 пациенток (23%), только

НПВС – 19 пациенток (32%), комбинированные анальгетики – 2 пациентки (3,5%), парацетамол – 2 пациентки (3,5%).

Не использовали препаратов для профилактики приступов мигрени 10 пациенток из 18 с хронической мигренью (55%), принимала антидепрессанты – 1 пациентка (6%), комбинацию антидепрессантов и антигипертензивных препаратов – 1 пациентка (6%), моноклональные антитела к CGRP – 1 пациентка (6%), комбинированную терапию БТА и моноклональными антителами к CGRP – 1 пациентка (6%), терапию топираматом получали 3 пациентки (15%), комбинированную терапию топираматом и антигипертензивными препаратами – 1 пациентка (6%).

Распределение сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ) зафиксирована у 14 человек (23%), избыточная масса тела/ожирение – у 9 человек (15%), гинекологические заболевания – у 12 человек (20%), заболевания опорно-двигательного аппарата – у 17 человек (28%), онкологические заболевания – у 1 пациентки (2%).

Средние значения частоты приступов мигрени в месяц среди пациенток в группе ПериМ: среднее арифметическое – 6,3; медиана – 5; мода – 2. Количество пациенток с частыми приступами мигрени (от 10 и более в месяц) – 15 человек (25%). Средние значения интенсивности приступов мигрени по ВАШ: среднее арифметическое – 8,45; медиана – 8; мода – 8. Количество пациенток с головной болью высокой интенсивности (от 8 баллов по ВАШ и более) – 47 человек (78%). Средние значения максимальной продолжительности приступов головной боли: среднее арифметическое – 44,3; медиана – 48; мода – 48. Средние значения количества дней с головной болью в месяц: среднее арифметическое – 9,13, медиана – 8, мода – 2. Доля пациенток, у которых более 15 дней с головной болью в месяц – 23% (14 пациенток).

По данным опросников HURT и Migraine-АСТ среди пациенток в ПериМ недостаточный контроль головной боли и потребность в смене терапии приступов наблюдалась у 32 пациенток (54%).

При оценке результатов заполнения НІТ-6 установлено, что незначительное влияние или отсутствие влияния головной боли зарегистрировано у 7 пациенток (11%), легкое влияние – 8 пациенток (13%), существенное влияние – у 5 (8%), тяжелое влияние – у 40 (68%). Недостаточный контроль головной боли согласно HURT, был зарегистрирован у 32 женщин (53%), достаточный – у 28 (47%). По данным анкеты Migraine-АСТ смена терапии приступов мигрени требовалась 32 пациенткам (53%), не требовалась – 28 (47%). Отсутствие дезадаптации или незначительная дезадаптация по MIDAS зарегистрирована у 13 пациенток (22%), легкая дезадаптация – у 17 пациенток (28%), умеренная – у 14 пациенток (23%) и тяжелая – у 16 пациенток (27%). Отсутствие бремени мигрени по MIBS-4 отмечалось у 7 женщин (12%), легкое бремя – у 8 (13%), умеренное – у 16 (26%) и тяжелое – у 29 (49%).

Средние значения показателей качества жизни согласно шкале SF-36 для пациенток в Перим представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Средние значения показателей качества жизни у пациенток в Перим по шкале SF-36

Показатели качества жизни	Среднее арифметическое	Медиана	Мода
Физическое функционирование (ФФ)	75	80	100
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФС)	54,58	62,5	100
Интенсивность боли (ИБ)	42,65	41	51
Общее состояние здоровья (ОСЗ)	58,7	60	82
Жизненная активность (ЖА)	48,17	50	45
Социальное функционирование (СФ)	58,49	60	50
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭС)	63,33	66,67	100
Психическое здоровье (ПЗ)	53,13	58	68

Доля пациенток без нарушений сна, согласно опроснику ISQ составила 40% (24 пациентки), а с бессонницей – 60% (36 пациенток).

При оценке результатов опросника HADS установлено: пациенток, не страдающих ни тревогой, ни депрессией было 22 (37%); пациенток, страдающих субклинической/клинически выраженной тревогой – 14 (23%); субклинической/клинически выраженной депрессией – 7 (12%); пациенток, страдающих и субклинической/клинически выраженной тревогой, и субклинической/клинической выраженной депрессией – 17 (28%).

Средние значения баллов по шкале Грина составили: среднее арифметическое – 21,67, медиана – 23, мода – 12. Доля пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома (от 20 баллов и более) составила 62% (37 пациенток). Дебют мигрени в перименопаузе отметили 7 пациенток (12%). Усугубление течения мигрени в перименопаузе отметили 23 пациенток (38%), улучшение – 8 (13%), не отметили изменений 22 (37%). Распределение пациенток, согласно субъективной оценке течения мигрени в перименопаузе представлено на Рисунке 2.

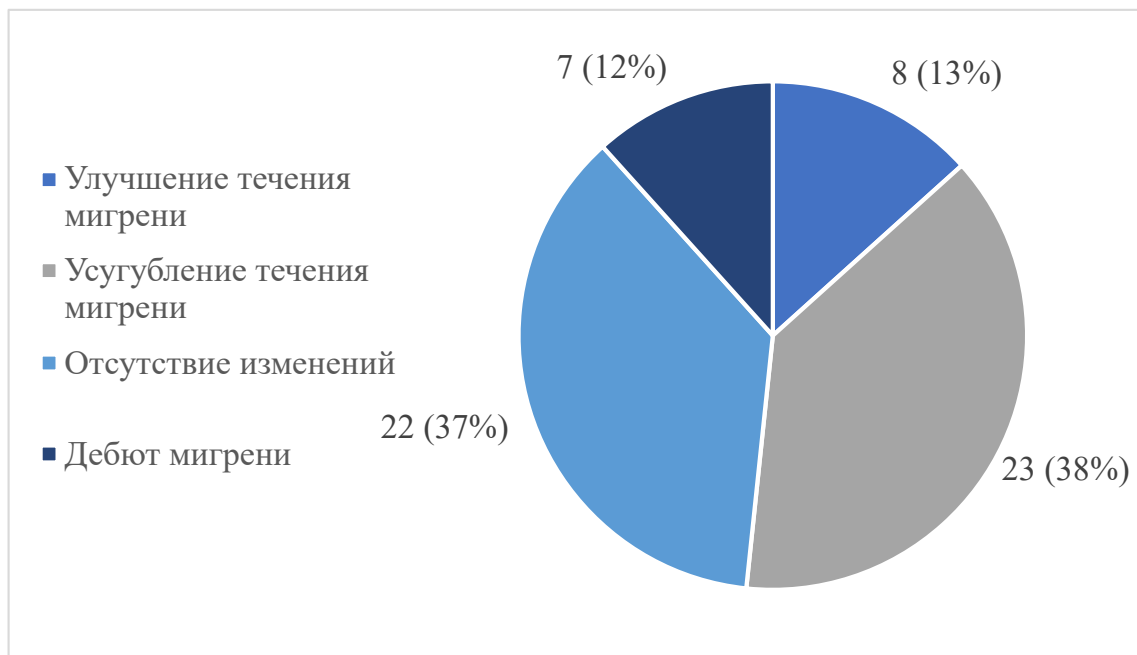


Рисунок 2 – Распределение пациенток с мигренью в группе Перим согласно субъективной оценке течения мигрени в перименопаузе, n (%)

Полученные данные указывают на то, что течение мигрени в перименопаузе в большинстве случаев не менялось или усугублялось в группе ПериМ.

Количество пациенток, принимавших ГЗТ составило 12 (20%). Усугубление течения мигрени при приеме ГЗТ отметили 3 пациентки (25%), улучшение – 2 пациентки (17%), не отметили изменений – 7 пациенток (58%).

При помощи расчета критерия хи-квадрат произведена оценка влияния паттерна купирования приступов на показатели течения мигрени (НIT-6, HURT, Migraine-ACT, MIDAS, MIBS-4) у пациенток с мигренью в перименопаузе, таким же образом, как и ранее в группе РП. Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Анализ влияния паттерна терапии приступов на течение мигрени у пациенток в группе ПериМ

НIT-6			
Паттерны терапии	Тяжелое влияние ГБ	Нетяжелое влияние ГБ	хи-квадрат
Триптаны (n=23)	15	8	0,59 (p>0,05)
НПВП (n=19)	11	8	
Триптаны, НПВП (n=14)	11	3	
Комбинированные анальгетики (n=2)	2	0	
Парацетамол (n=2)	1	1	
HURT/Migraine-ACT			
Паттерны терапии	Недостаточный контроль ГБ	Достаточный контроль ГБ	хи-квадрат
Триптаны (n=23)	8	15	0,07 (p>0,05)
НПВП (n=19)	10	9	
Триптаны, НПВП (n=14)	11	3	
Комбинированные анальгетики (n=2)	2	0	
Парацетамол (n=2)	1	1	

Продолжение Таблицы 4

MIDAS			
Паттерны терапии	Высокий уровень дезадаптации	Невысокий уровень дезадаптации	хи-квадрат
Триптаны (n=23)	4	19	0,1 (p>0,05)
НПВП (n=19)	5	14	
Триптаны, НПВП (n=14)	5	9	
Комбинированные анальгетики (n=2)	2	0	
Парацетамол (n=2)	0	2	
MIBS-4			
Паттерны терапии	Высокий уровень бремени мигрени	Невысокий уровень бремени мигрени	хи-квадрат
Триптаны (n=23)	11	12	0,47 (p>0,05)
НПВП (n=19)	7	12	
Триптаны, НПВП (n=14)	8	6	
Комбинированные анальгетики (n=2)	2	0	
Парацетамол (n=2)	1	1	

Таким образом, паттерн терапии приступов не влияет на показатели течения мигрени у пациенток в перименопаузе. Однако, результаты могут быть неточны в связи с малым количеством пациенток в каждой подгруппе.

Анализ влияния паттерна профилактической терапии на течение мигрени у пациенток в перименопаузе так же не был проведен в связи с малым количеством пациенток с хронической мигренью и большим разнообразием вариантов профилактической терапии.

Далее будет представлен клинический случай для демонстрации течения мигрени в перименопаузе.

Клинический случай

Пациентка Б., возраст – 47 лет.

Жалобы: на приступы пульсирующей односторонней головной боли, сопровождающейся тошнотой, иногда - рвотой, свето- и звукобоязнью.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, вышеописанные приступы головной боли впервые она отметила в возрасте 45 лет. Частота приступов – 6 раз в месяц. Интенсивность головной боли при приступах – 7 баллов по ВАШ. Длительность приступов – до 48 часов. Количество дней с головной болью за предыдущий месяц – 12. Для купирования головной боли пациентка использует золмитриптан 2,5 мг в формате назального спрея, либо таблетки элетриптана 40 мг, отмечает удовлетворительный эффект (в течение 2 часов головная боль всегда купируется).

Так же в возрасте 45 лет пациентка впервые отметила нарушения длительности менструального цикла, обильное кровотечение при менструации, эпизоды ощущения приливов жара и ночную потливость. Пациентка была консультирована гинекологом, была констатирована перименопауза и рекомендована установка внутриматочной спирали с левоноргестрелом с целью контрацепции и профилактики обильных кровотечений.

Анамнез жизни: сопутствующие хронические заболевания – отрицает; травмы, оперативные вмешательства – отрицает; вредные привычки – отрицает; аллергические реакции – отрицает.

Результаты анкетирования: HIT-6 – 50 баллов (легкое влияние головной боли на качество жизни); HURT – контроль головной боли достаточный; Migraine-ACT – смена терапии приступов не требуется; MIDAS – 9 баллов (легкая дезадаптация, связанная с мигренью); MIBS-4 – 0 баллов (отсутствие бремени мигрени); оценка качества жизни при помощи опросника SF-36: физическое функционирование – 85 баллов, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 0 баллов, интенсивность боли – 41 балл, общее состояние – 80 баллов, жизненная активность – 75 баллов, социальное

функционирование – 75 баллов, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 0 баллов, психическое здоровье – 92 балла; ISQ – нет бессонницы; HADS – 8 баллов по шкале тревоги и 2 балла по шкале депрессии (субклиническая тревога, отсутствие депрессии). Оценка климактерического синдрома по шкале Грина – 27 (тяжелые проявления климактерического синдрома)

Диагноз: Основной - эпизодическая мигрень с без ауры. Сопутствующий – перименопауза, тяжелое течение климактерического синдрома (27 баллов по шкале Грина).

Рекомендации: с учетом большого количества дней с головной болью за предыдущий месяц, низких показателей качества жизни, субклинической тревоги и тяжелого течения климактерического синдрома рекомендовано назначение профилактической терапии. Препаратом выбора в данном случае является венлафаксин 37,5 мг 2 раза в сутки. Пациентка также была проинформирована о необходимости контроля приема триптанов (не более 8 дней приема триптанов в месяц) с целью профилактики лекарственно-индуцированной головной боли.

3.3. Сравнительный анализ показателей в группах пациенток с мигренью в репродуктивном периоде и в перименопаузе

Распространенность клинических форм мигрени в РП и в ПериМ представлена в Таблице 5. Не было выявлено статистически значимых различий встречаемости форм мигрени в разных периодах репродукции ($p>0,05$).

Таблица 5 – Распространенность клинических форм мигрени в РП и ПериМ

Форма мигрени	РП (n=60)	ПериМ (n=60)
Мигрень с аурой	19 (32%)	11 (18%)
Мигрень без ауры	41 (68%)	49 (82%)
Хроническая мигрень	22 (37%)	18 (30%)
Эпизодическая мигрень	38 (63%)	42 (70%)

Продолжение Таблицы 5

Форма мигрени	РП (n=60)	ПериМ (n=60)
ЛИГБ	4 (7%)	7 (12%)

При проведении точного теста Фишера не было установлено значимого влияния периода репродукции на провоцирующие факторы и время возникновения приступов мигрени ($p > 0,05$).

Выбор метода купирования приступа также значимо не отличались в группах репродуктивного периода и перименопаузы ($p > 0,05$).

Профилактика приступов мигрени значимо отличалась у пациенток в группе ПериМ: при расчете критерия хи-квадрат оказалось, что пациентки с хронической мигренью в перименопаузе значимо чаще не получали препаратов для профилактики мигрени вовсе ($p < 0,05$). Риск отсутствия профилактического лечения в группе ПериМ оказался более чем в 6,5 раз выше, чем в группе РП ($OR = 6,67$). Результаты данного наблюдения представлены на Рисунке 3.

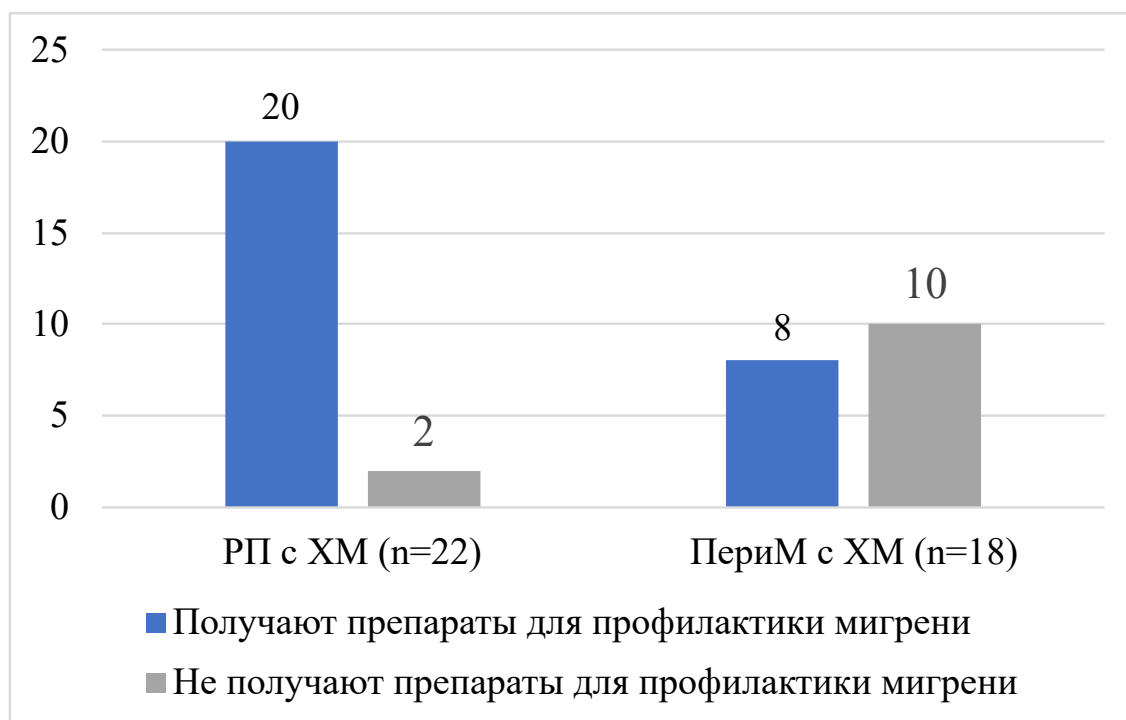


Рисунок 3 – Сравнение количества пациенток с хронической мигренью в группах РП и ПериМ, получавших и не получавших препараты для профилактики приступов мигрени

Различия наблюдались и в распределении хронических заболеваний: артериальная гипертензия и заболевания опорно-двигательного аппарата значимо чаще встречались у пациенток в ПериМ, чем в РП ($p < 0,05$). Риск артериальной гипертензии в группе ПериМ почти в 3 раза выше, чем в РП ($OR=2,8$). Риск заболеваний опорно-двигательного аппарата в 4 раза выше у пациенток в ПериМ, чем в РП ($OR=4,25$). Статистически значимой разницы распространенности избыточной массы тела или ожирения, гинекологических и онкологических заболеваний в группах зарегистрировано не было. Результаты оценки распространенность хронических заболеваний наглядно показаны на Рисунке 4, выделены статистически значимые результаты.

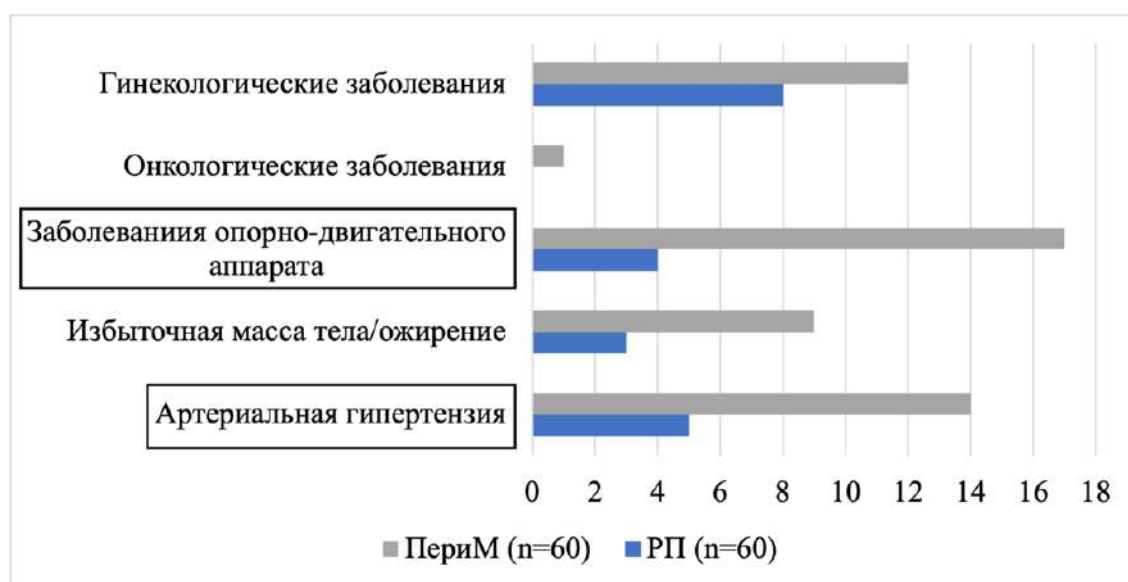


Рисунок 4 – Различия в распространенности хронических заболеваний среди пациенток в ПериМ и РП

Распространенность заболеваний опорно-двигательного аппарата и артериальной гипертензии значимо выше в группе ПериМ, чем в РП.

При анализе данных с помощью расчета критерия Манна-Уитни установлено, что частота приступов головной боли значимо не различалась в группах РП и ПериМ ($p > 0,05$). Однако интенсивность и длительность приступов мигрени, количество дней с головной болью в месяц у пациенток в ПериМ значимо больше ($p < 0,05$). Риск головной боли высокой интенсивности (от 8

баллов по ВАШ и более) у пациенток в ПериМ почти в 2 раза выше, чем в РП (OR=1,7), а риск количества дней с головной болью в месяц, превышающего 15, так же в 1,75 раза выше в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде (OR=1,75). Полученные результаты представлены на Рисунке 5, статистически значимые результаты выделены.

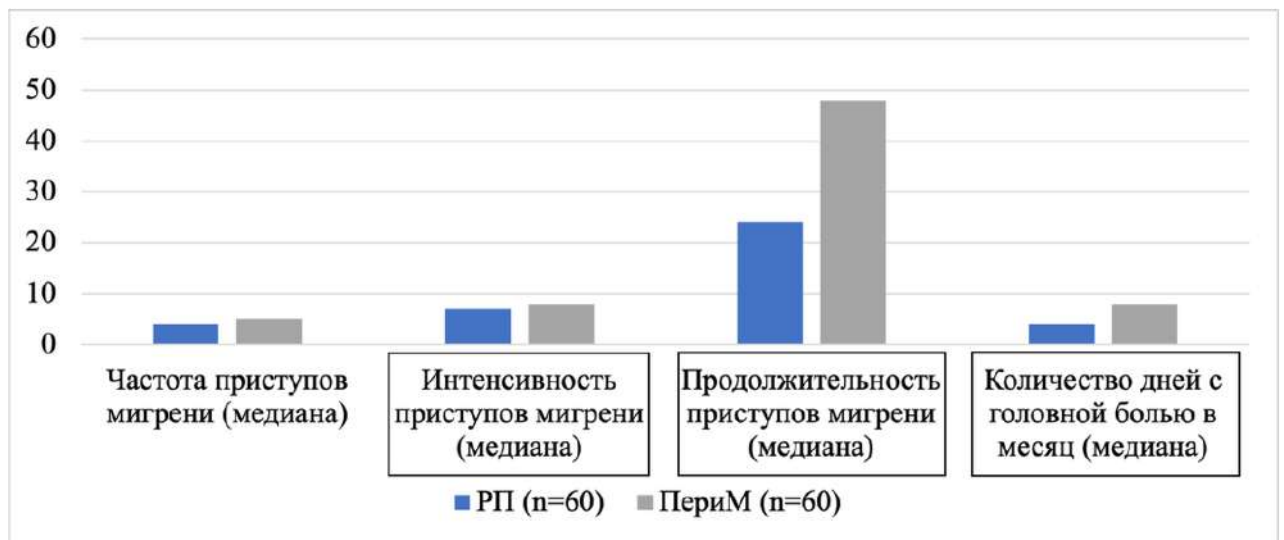


Рисунок 5 – Характеристики головной боли у пациенток с мигренью в ПериМ и РП

Для оценки результатов анкетирования использовался расчет критерия хи-квадрат. Значимые различия были зарегистрированы по результатам НИТ-6, MIBS-4, ISQ и HADS. Результаты сохранялись при применении поправки Йейтса. Так, риск тяжелого влияния ГБ на качество жизни (НИТ-6) в перименопаузе в 2 раза выше, чем в репродуктивном периоде (OR=1,9; $p<0,05$). Риск тяжелого бремени мигрени вне приступов (MIBS-4) так же, почти в 2 раза выше в ПериМ, чем в РП (OR=1,7; $p<0,05$). Риск изолированного выявления субклинической / клинически выраженной тревоги почти в три раза выше у пациенток в ПериМ, чем в РП (OR=2,8; $p<0,05$), риск одновременного выявления субклинической / клинически выраженной тревоги и субклинической / клинически выраженной депрессии у пациенток в ПериМ почти в 2,5 раза выше, чем в РП (OR=2,4; $p<0,05$). Риск бессонницы более чем в 5 раз выше у пациенток в ПериМ, чем в РП (OR=5,1; $p<0,05$). Различия же показателей дезадаптации (MIDAS), эффективности терапии

приступов мигрени (HURT, Migraine ACT) и депрессии значимо не различались в группах Перим и РП. Результаты анкетирования пациенток представлены на Рисунке 6, статистически значимые результаты выделены.

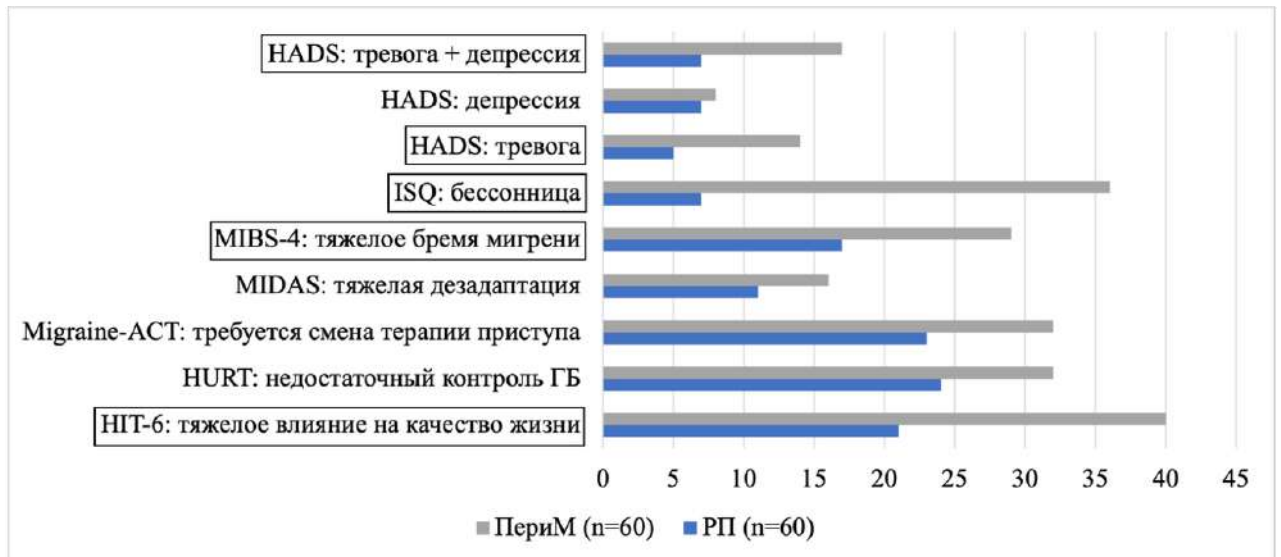


Рисунок 6 – Результаты анкетирования пациенток с мигренью в перименопаузе и в репродуктивном периоде

Оценка качества жизни проводилась при помощи опросника SF-36. Большинство показателей качества жизни, при расчете критерия Манна-Уитни, оказались значимо ниже у пациенток в перименопаузе по сравнению с пациентками в репродуктивном периоде ($p < 0,05$). Медиана показателя физического функционирования (ФФ), отображающего, насколько физическое состояние человека ограничивает его в выполнении повседневных физических нагрузок, таких как ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.д., у пациенток в перименопаузе на 11,11% ниже, чем в репродуктивном периоде. Показатель, отражающий самооценку пациентом своего здоровья на данный момент и его перспектив лечения – общее состояние здоровья (ОСЗ), на 16,67% ниже в Перим. Жизненная активность (ЖА), отражающая уровень энергии и жизнеспособности человека на 9,9% ниже у пациенток в Перим, чем в РП. Социальное функционирование (СФ), показывающее, насколько социальная активность ограничивается из-за физических или эмоциональных проблем – на 20% ниже в Перим. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным

состоянием (РФЭС), отражает, насколько эмоциональное состояние человека влияет на его работу или повседневную деятельность, на 33,33% снижено у пациенток в перименопаузе. Наконец, показатель психического здоровья (ПЗ) оценивает уровень психического благополучия человека, включая его эмоциональное состояние, настроение и наличие депрессии или тревоги, и он на 32,56% ниже у пациенток в группе ПериМ, чем в РП. Результаты оценки качества жизни представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты оценки качества жизни при помощи опросника SF-36 у пациенток в перименопаузе и в репродуктивном периоде

Показатели	РП	ПериМ	Критерий Манна-Уитни (U)
Физическое функционирование (ФФ)	90	80	1200 (p<0,05)
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФС)	75	62,5	1538,5 (p>0,05)
Интенсивность боли (ИБ)	46	41	1494,5 (p>0,05)
Общее состояние здоровья (ОСЗ)	72	60	1367,5 (p<0,05)
Жизненная активность (ЖА)	55	50	1462 (p<0,05)
Социальное функционирование (СФ)	75	60	1234 (p<0,05)
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭС)	100	66,67	1421 (p<0,05)
Психическое здоровье (ПЗ)	68	58	1400,5 (p<0,05)

Большинство показателей качества жизни пациенток с мигренью в группе ПериМ оказались значимо ниже, чем в группе РП.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И В ПОСТМЕНОПАУЗЕ. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕСТИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПРИЕМА ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

4.1. Характеристика группы пациенток с мигренью в постменопаузе

Группа пациенток с мигренью в постменопаузе (ПостМ) включала 60 человек. Средний возраст пациенток составил 56,2 лет. Распространенность мигрени без ауры составила 82% (49 человек), мигрени с аурой – 17% (10 человек), аура без ГБ – 1% (1 человек). Хроническая мигрень была у 23 женщин (38%), эпизодическая – у 37 женщин (62%). ЛИГБ была зарегистрирована у 7 женщин с хронической мигренью (30%).

Распределение провоцирующих факторов у пациенток в постменопаузе было следующим: отсутствие зависимости от каких-либо факторов – 53 человека (88%), отметили влияние разных факторов на появление приступа 7 человек (12%), из них влияние стресса отметили 4 пациентки (57%), алкоголя – 1 пациентка (14,3%), переутомления – 1 пациентка (14,3%), депривации сна – также 1 пациентка (14,3%).

Отсутствие зависимости возникновения приступа от времени суток отметили 50 человек (83%). Десять человек указали на возникновение приступа мигрени в определенное время суток. Из них, утро, как преимущественное время возникновения приступов отметили 5 пациенток (50%), день – 0 пациенток, вечер – 5 (50%).

Большинство пациенток в группе ПостМ купировали приступ триптанами – 30 пациенток (50%), триптаны и НПВС использовали 11 пациенток (18%), только НПВС – 14 пациенток (23%), комбинированные анальгетики – 2 пациентки (4%), не использовали обезболивающих препаратов 2 пациентки (4%), гепанты использовала 1 пациентка (1%).

Не использовали препаратов для профилактики приступов мигрени 10 пациенток из 23 с хронической мигренью (43%), принимали антидепрессанты – 4 пациентки (17%), комбинацию антидепрессантов и антиконвульсантов – 1 пациентка (4,3%), комбинацию антидепрессантов и БГА – 1 пациентка (4,3%), топирамат – 2 пациентки (9%), моноклональные антитела к CGRP – 1 пациентка (4,3%), эренумаб – 1 пациентка (4,3%), комбинацию эренумаба и БГА – 1 пациентка, БГА – 1 пациентка (4,3%), антигипертензивные препараты – 1 пациентка (4,3%).

Распределение сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ) зафиксирована у 30 человек (50%), избыточная масса тела/ожирение – у 10 человек (17%), гинекологические заболевания – у 7 человек (12%), заболевания опорно-двигательного аппарата – у 28 человек (47%), онкологические заболевания – у 2 пациенток (3%).

Средние значения частоты приступов мигрени в месяц среди пациенток в группе ПостМ: среднее арифметическое – 6,37; медиана – 5; мода – 2. Количество пациенток с частыми приступами мигрени (от 10 и более в месяц) – 18 человек (30%). Средние значения интенсивности приступов мигрени по ВАШ: среднее арифметическое – 8,37; медиана – 9; мода – 10. Количество пациенток с головной болью высокой интенсивности (от 8 баллов по ВАШ и более) – 45 человек (75%). Средние значения максимальной продолжительности приступов головной боли: среднее арифметическое – 54,52; медиана – 48; мода – 72. Средние значения количества дней с головной болью в месяц: среднее арифметическое – 105, медиана – 8, мода – 8. Доля пациенток, у которых от 15 дней с головной болью в месяц и более – 25% (15 пациенток).

По результатам заполнения опросников HURT и Migraine-АСТ доля пациенток с недостаточным контролем головной боли и необходимостью смены терапии приступов мигрени составила 65% (39 пациенток).

При оценке результатов заполнения НТ-6 установлено, что незначительное влияние или отсутствие влияния головной боли зарегистрировано у 7 пациенток (12%), легкое влияние – 14 пациенток (23%), существенное влияние – у 7 (12%),

тяжелое влияние – у 32 (53%). Недостаточный контроль головной боли согласно HURT, был зарегистрирован у 39 женщин (65%), достаточный – у 21 (35%). По данным анкеты Migraine-ACT смена терапии приступов мигрени требовалась 39 пациенткам (65%), не требовалась – 21 (35%). Отсутствие дезадаптации или незначительная дезадаптация по MIDAS зарегистрирована у 14 пациенток (23%), легкая дезадаптация – у 14 пациенток (23%), умеренная – у 11 пациенток (19%) и тяжелая – у 21 пациенток (35%). Отсутствие бремени мигрени по MIBS-4 отмечалось у 7 женщин (12%), легкое бремя – у 11 (18%), умеренное – у 12 (20%) и тяжелое – у 30 (50%).

Средние значения показателей качества жизни согласно шкале SF-36 для пациенток в ПостМ представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Средние значения показателей качества жизни у пациенток в ПостМ по шкале SF-36

Показатели качества жизни	Среднее арифметическое	Медиана	Мода
Физическое функционирование (ФФ)	69,42	72,5	85
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФС)	54,29	65	0
Интенсивность боли (ИБ)	36,98	36,5	41
Общее состояние здоровья (ОСЗ)	54,15	55	35
Жизненная активность (ЖА)	48,08	50	50
Социальное функционирование (СФ)	61,68	62,5	62,5
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭС)	63,33	66,67	100
Психическое здоровье (ПЗ)	58,93	60	56

Доля пациенток без нарушений сна, согласно опроснику ISQ составила 60% (36 пациенток), а с бессонницей – 40% (24 пациентки).

При оценке результатов опросника HADS установлено: пациенток, не страдающих ни тревогой, ни депрессией было 23 (38%); пациенток, страдающих

субклинической/клинически выраженной тревогой – 13 (22%); субклинической/клинически выраженной депрессией – 8 (13%); пациенток, страдающих и субклинической/клинически выраженной тревогой, и субклинической/клинически выраженной депрессией – 16 (27%).

Средние значения баллов по шкале Грина составили: среднее арифметическое – 24,72, медиана – 24, мода – 24. Доля пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома (от 20 баллов и более) составила 68% (41 пациентка). Дебют мигрени в постменопаузе отметили 3 пациентки (5%). Усугубление течения мигрени в постменопаузе отметили 25 пациенток (41%), улучшение – 10 (17%), не отметили изменений 22 (37%), данное распределение отображено на Рисунке 7.

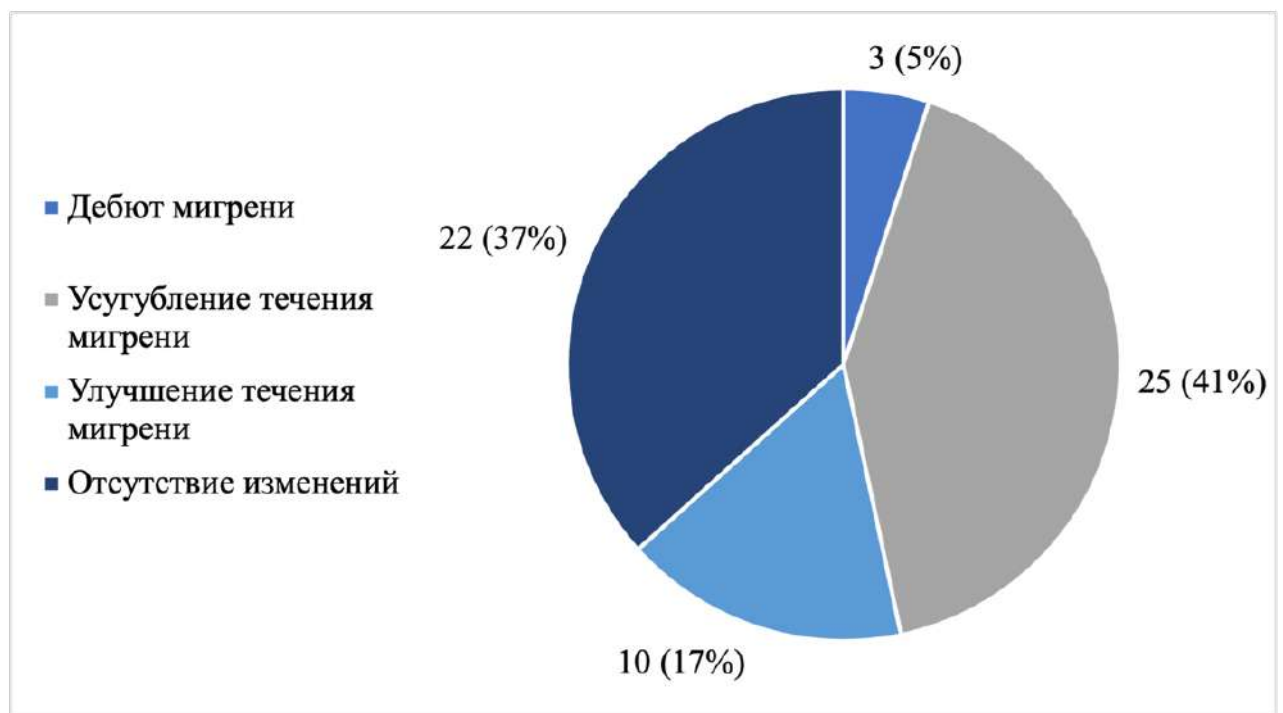


Рисунок 7 – Распределение пациенток с мигренью в группе ПостМ согласно субъективной оценке течения мигрени в постменопаузе, n (%)

В данной группе пациенток также чаще отмечалось отсутствие изменений в течении мигрени, либо усугубление течения мигрени.

Количество пациенток, принимавших ГЗТ составило 15 (25%). Усугубление течения мигрени при приеме ГЗТ отметили 5 пациенток (33,3%), улучшение – 2 пациентки (13,3%), не отметили изменений – 8 пациенток (53,3%).

Анализ влияния паттерна купирования приступов мигрени на показатели течения мигрени у пациенток в постменопауз вновь был проведен при помощи расчета критерия хи-квадрат. Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Анализ влияния паттерна терапии приступов на течение мигрени у пациенток в группе ПостМ

НПТ-6			
Паттерны терапии	Тяжелое влияние ГБ	Нетяжелое влияние ГБ	хи-квадрат
Триптаны (n=30)	18	12	0,43 (p>0,05)
НПВП (n=14)	5	9	
Триптаны, НПВП (n=11)	7	4	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	1	0	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Не принимает (n=2)	1	1	
Гепанты (n=1)	0	1	
HURT/Migraine-АСТ			
Паттерны терапии	Недостаточный контроль ГБ	Достаточный контроль ГБ	хи-квадрат
Триптаны (n=30)	20	10	0,07 (p>0,05)
НПВП (n=14)	6	8	
Триптаны, НПВП (n=11)	10	1	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	1	0	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Не принимает (n=2)	2	0	
Гепанты (n=1)	0	1	

Продолжение Таблицы 8

MIDAS			
Паттерны терапии	Высокий уровень дезадаптации	Невысокий уровень дезадаптации	хи-квадрат
Триптаны (n=30)	13	17	0,07 (p>0,05)
НПВП (n=14)	1	13	
Триптаны, НПВП (n=11)	6	5	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	1	0	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Не принимает (n=2)	0	2	
Гепанты (n=1)	0	1	
MIBS-4			
Паттерны терапии	Высокий уровень бремени мигрени	Невысокий уровень бремени мигрени	хи-квадрат
Триптаны (n=30)	19	11	0,21 (p>0,05)
НПВП (n=14)	5	9	
Триптаны, НПВП (n=11)	6	5	
Триптаны, комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Комбинированные анальгетики (n=1)	0	1	
Не принимает (n=2)	0	2	
Гепанты (n=1)	0	1	

Так же, как и в репродуктивном периоде и в перименопаузе, паттерн терапии приступов не влияет на показатели течения мигрени у пациенток в постменопаузе, но результаты могут быть неточны в связи с малым количеством пациенток в каждой подгруппе.

Далее будет приведен клинический случай, демонстрирующий течение мигрени у одной из пациенток из группы постменопаузы.

Клинический случай

Пациентка В., возраст – 54 года.

Жалобы: на приступы пульсирующей двусторонней головной боли, сопровождающейся тошнотой, редко - рвотой, свето- и звукобоязнью, резко усугубляющейся при минимальной физической нагрузке.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, вышеописанные приступы головной боли впервые отметила в возрасте 20 лет. Приступы беспокоили 2-3 раза в месяц, купировались приемом ибупрофена 400 мг. В возрасте 46 лет, на фоне колебаний продолжительности цикла и с появлением эпизодов приливов, ночной потливости, пациентка отметила учащение приступов головной боли, увеличение интенсивности боли при приступах головной боли. Наступление менопаузы – 49 лет. В возрасте 50 лет, после назначения гинекологом гормональной заместительной терапии (дидрогестерон 10 мг + эстрадиол 1 мг) пациентка также отметила увеличение интенсивности боли при приступах мигрени.

Для купирования головной боли в настоящее время пациентка использует таблетки суматриптана 100 мг, отмечает неудовлетворительный эффект (в течение 2 часов головная боль не всегда купируется). Пациентка отмечает, что приступ может быть спровоцирован эмоциональным стрессом в любое время суток. С целью профилактики приступов мигрени пациентка, по назначению невролога, принимает венлафаксин 75 мг 2 раза в день (длительность терапии – более 6 месяцев). Частота приступов – 5 раз в месяц. Интенсивность головной боли при приступах – 9 баллов по ВАШ. Длительность приступов – до 72 часов. Количество дней с головной болью за предыдущий месяц – 10.

Анамнез жизни: сопутствующие хронические заболевания – гипертоническая болезнь 1 стадии, артериальная гипертензия 1 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений - 2; неспецифический язвенный колит, ремиссия; распространенная дорсопатия на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника; травмы, оперативные вмешательства – отрицает; вредные привычки – отрицает; аллергические реакции – отрицает.

Результаты анкетирования: HIT-6 – 70 баллов (тяжелое влияние головной боли на качество жизни); HURT – недостаточный контроль головной боли; Migraine-ACT – требуется смена терапии приступов; MIDAS – 24 баллов (тяжелая дезадаптация, связанная с мигренью); MIBS-4 – 12 баллов (тяжелое межприступное бремя мигрени); оценка качества жизни при помощи опросника SF-36: физическое функционирование – 65 баллов, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 0 баллов, интенсивность боли – 31 балл, общее состояние – 55 баллов, жизненная активность – 40 баллов, социальное функционирование – 50 баллов, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 0 баллов, психическое здоровье – 48 баллов; ISQ – бессонница, HADS – 10 баллов по шкале тревоги и 9 баллов по шкале депрессии (субклиническая тревога, субклиническая депрессия). Оценка климактерического синдрома по шкале Грина – 32 (тяжелые проявления климактерического синдрома)

Диагноз: Основной - эпизодическая мигрень с без ауры. Сопутствующий – постменопауза, тяжелое течение климактерического синдрома (32 балла по шкале Грина); гипертоническая болезнь 1 стадии, артериальная гипертензия 1 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений - 2; неспецифический язвенный колит, ремиссия; распространенная дорсопатия на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

Рекомендации: с учетом большого количества дней с головной болью за предыдущий месяц, неудовлетворительного контроля головной боли при приступах, низких показателей качества жизни, даже на фоне применения профилактической терапии венлафаксином в суточной дозе 150 мг, рекомендована коррекция терапии приступов и профилактической терапии. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентки средний, применение триптанов для купирования приступов мигрени возможно, но рекомендована замена препарата на элетриптан 40 мг либо ризатриптан 10 мг. В связи с неэффективностью венлафаксина, рекомендована профилактическая терапия раствором эренумаб 70 мг/мл 1 мл подкожно 1 раз в 4 недели в течение 3 месяцев,

либо раствором фреманезумаб 140 мг/мл 1 мл подкожно 1 раз в 4 недели в течение 3 месяцев. Рекомендовано также использование нелекарственных методов для профилактики приступов аэробные нагрузки (ходьба, плавание, аэробика, занятия танцами), рефлексотерапия. В связи с субклинически выраженными тревогой и депрессией, рекомендована консультация психотерапевта. Рекомендована также консультация гинеколога с целью коррекции гормональной заместительной терапии в связи с неудовлетворительным эффектом в отношении купирования климактерического синдрома.

4.2. Сравнительный анализ особенностей течения мигрени у пациенток в перименопаузе и постменопаузе

Распространенность клинических форм мигрени в ПериМ и в ПостМ представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Распространенность клинических форм мигрени в группах ПостМ и ПериМ

Форма мигрени	ПостМ (n=60)	ПериМ (n=60)
Мигрень с аурой	10	11
Мигрень без ауры	50	49
Хроническая мигрень	23	18
Эпизодическая мигрень	37	42
ЛИГБ	7	7

Не было выявлено статистически значимых различий встречаемости форм мигрени в ПериМ и ПостМ.

При расчете показателя хи-квадрат не было установлено статистически значимого влияния периода репродукции на провоцирующие факторы и время возникновения приступов мигрени ($p > 0,05$).

Выбор метода купирования приступа также значимо не отличались в группах репродуктивного периода и перименопаузы ($p>0,05$).

Профилактика приступов мигрени значимо не отличалась у пациенток в группе ПериМ и в ПостМ ($p>0,05$).

Различия наблюдались в распределении хронических заболеваний: артериальная гипертензия и заболевания опорно-двигательного аппарата значимо чаще встречались у пациенток в ПостМ, чем в ПериМ ($p<0,05$). Риск артериальной гипертензии в группе ПостМ в 2 раза выше, чем в ПериМ ($OR=2,14$). Риск заболеваний опорно-двигательного аппарата также почти в 2 раза выше у пациенток в ПостМ, чем в ПериМ ($OR=1,65$). Полученные данные отображены на Рисунке 8, выделены статистически значимые результаты.

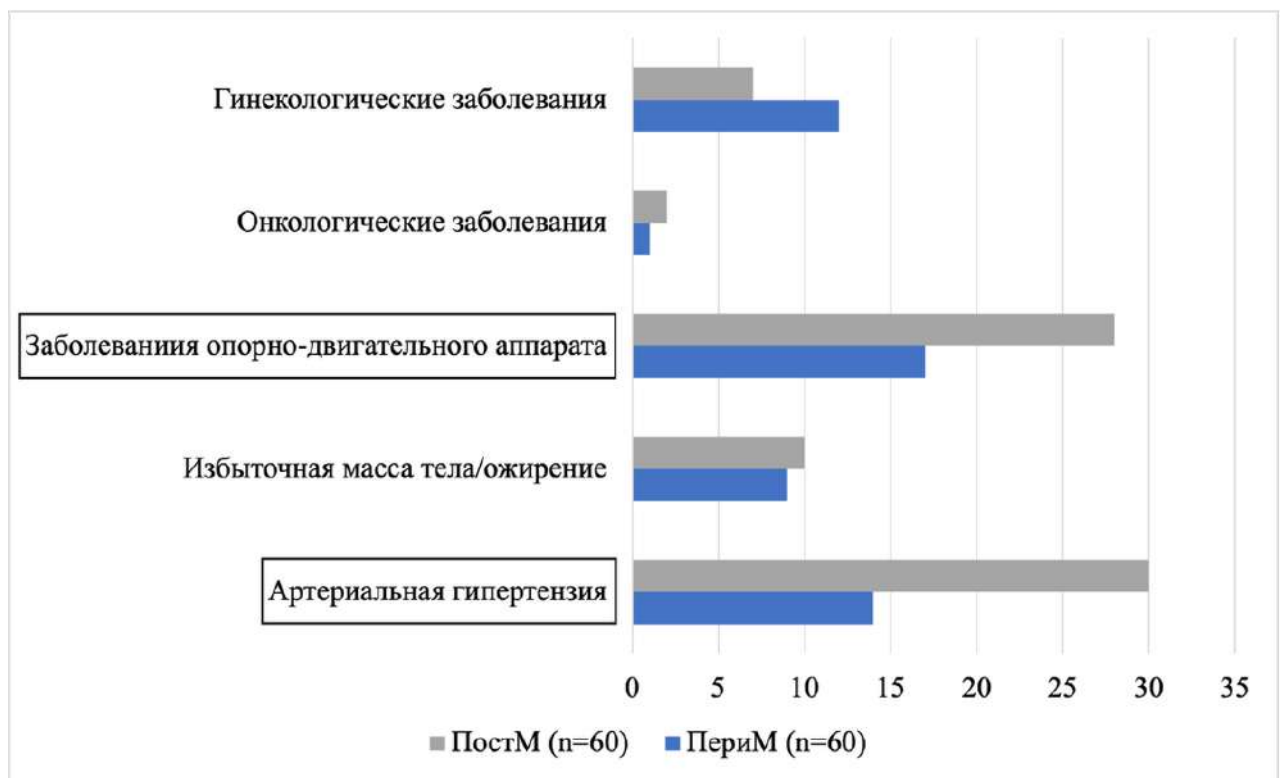


Рисунок 8 – Различия в распространенности хронических заболеваний среди пациенток в ПериМ и ПостМ

Распространенность заболеваний опорно-двигательного аппарата и артериальной гипертензии значимо выше в группе ПостМ, чем в ПериМ.

При анализе данных с помощью расчета критерия Манна-Уитни установлено, что частота, продолжительность и интенсивность приступов головной боли значимо не различалась в группах ПериМ и ПостМ ($p>0,05$).

Для оценки результатов анкетирования использовался расчет критерия хи-квадрат. Значимые различия были зарегистрированы только по риску бессонницы, согласно результатам оценки опросника ISQ. Риск бессонницы в перименопаузе был в 1,5 раза выше, чем в постменопаузе ($OR=1,5$; $p<0,05$), полученные данные продемонстрированы на Рисунке 9.

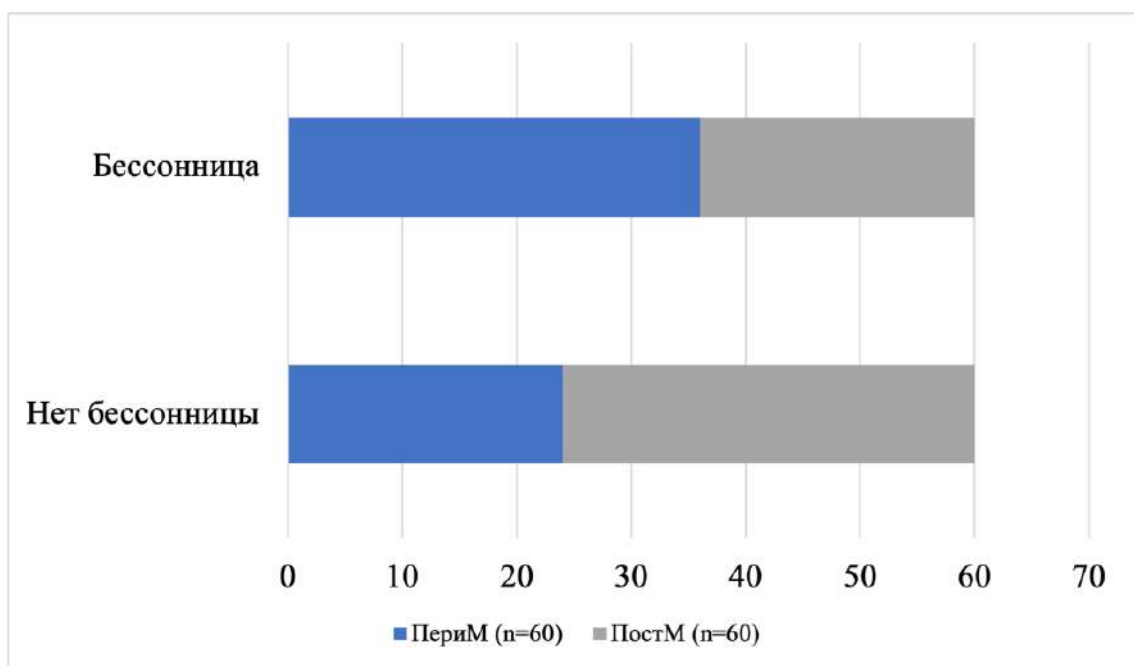


Рисунок 9 – Распространенность бессонницы среди пациенток с мигренью в группах ПериМ и ПостМ

Результаты оценки опросников HIT-6, HURT, Migraine-ACT, MIDAS, MIBS-4, HADS не показали статистически значимых различий показателей в группах ПериМ и ПостМ ($p>0,05$).

Большинство показателей качества жизни также значимо не различались среди пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе. Только показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФФС), оказался несколько ниже у пациенток в перименопаузе, однако разница между средними значениями РФФС в группах ПериМ и ПостМ крайне мала.

Субъективная оценка пациентками влияния терапии ГЗТ на течение мигрени также статистически значимо не различалась в группах ПериМ и ПостМ ($p>0,05$).

Результаты расчета критерия Манна-Уитни для количественных показателей частоты, интенсивности и продолжительности приступов мигрени, количества дней с ГБ в месяц, шкалы Грина, качества жизни представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты оценки количественных показателей в группах ПериМ и Пост М

Количественный показатель	ПериМ	ПостМ	Критерий Манна-Уитни	p-value
Частота приступов (медиана)	5	5	1746	$p>0,05$
Интенсивность приступов (медиана)	8	9	1768	$p>0,05$
Продолжительность приступов (медиана)	48	48	1502	$p>0,05$
Количество дней с ГБ в месяц (медиана)	8	8	1634	$p>0,05$
ФФ (медиана)	80	72,5	1505	$p>0,05$
РФФС (медиана)	62,5	65	1399	$p<0,05$
ИБ (медиана)	41	36,5	1592	$p>0,05$
ОСЗ (медиана)	60	55	1581	$p>0,05$
ЖА (медиана)	50	50	1771	$p>0,05$
СФ (медиана)	60	62,5	1634	$p>0,05$
РФЭС (медиана)	66,67	66,67	1795	$p>0,05$
ПЗ (медиана)	58	60	1759	$p>0,05$
Шкала Грина (медиана)	23	24	1511	$p>0,05$

Различия количественных показателей течения мигрени, качества жизни и течения климактерического синдрома в группах ПериМ и ПостМ оказались статистически не значимы.

Таким образом, хотя при сравнительном анализе данных, полученных при опросе и анкетировании пациенток с мигренью в перименопаузе и постменопаузе, получено мало статистически значимых результатов, такие итоги наводят на мысль о том, что течение мигрени в перименопаузе и в постменопаузе может быть схожим. В связи с этим наблюдением было принято решение об объединении групп пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе с целью изучения влияния паттернов профилактической терапии на течение мигрени, влияния климактерического синдрома на течение мигрени и проведения корреляционного и регрессионного анализов.

4.3. Влияние паттернов профилактической терапии на течение мигрени в перименопаузе и в постменопаузе

Для оценки влияния паттернов профилактической терапии на течение мигрени в группах ПериМ и ПостМ использовался критерий хи-квадрат. Всего хронической мигренью в совмещенной группе ПериМ и ПостМ страдала 41 пациентка. С учетом большого разнообразия паттернов, были выделены основные: антидепрессанты (АД) и комбинации, антиконвульсанты, антитела к CGRP и рецепторам, ботулинический токсин типа А и комбинации, антигипертензивные препараты (АГ). Полученные данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Оценка влияния паттернов профилактической терапии на течение мигрени в объединенной группе пациенток в перименопаузе и в постменопаузе

НПТ-6			
Паттерны профилактики	Тяжелое влияние ГБ	Нетяжелое влияние ГБ	хи-квадрат
АД и комбинации (n=8)	6	2	0,43 (p>0,05)
Антиконвульсанты (n=6)	4	2	
АТ к CGRP/CGRP _r (n=3)	2	1	

Продолжение Таблицы 11

НПТ-6			
Паттерны профилактики	Тяжелое влияние ГБ	Нетяжелое влияние ГБ	хи-квадрат
БТА и комбинации (n=3)	2	1	0,43 (p>0,05)
АГ (n=1)	1	0	
Не принимают (n=20)	19	1	0,004 (p<0,05)
HURT/Migraine-АСТ			
Паттерны профилактики	Недостаточный контроль ГБ	Достаточный контроль ГБ	хи-квадрат
АД и комбинации (n=8)	6	2	0,18 (p>0,05)
Антиконвульсанты (n=6)	4	2	
АТ к CGRP/CGRP _r (n=3)	2	1	
БТА и комбинации (n=3)	2	1	
АГ (n=1)	1	0	
Не принимают (n=20)	20	0	0,004 (p<0,05)
MIDAS			
Паттерны профилактики	Высокий уровень дезадаптации	Невысокий уровень дезадаптации	хи-квадрат
АД и комбинации (n=8)	3	5	0,32 (p>0,05)
Антиконвульсанты (n=6)	3	3	
АТ к CGRP/CGRP _r (n=3)	2	1	
БТА и комбинации (n=3)	2	1	
АГ (n=1)	1	0	
Не принимают (n=20)	16	4	0,06 (p>0,05)

Продолжение Таблицы 11

MIBS-4			
Паттерны профилактики	Высокий уровень бремени мигрени	Невысокий уровень бремени мигрени	хи-квадрат
АД и комбинации (n=8)	8	0	0,06 (p>0,05)
Антиконвульсанты (n=6)	4	2	
АТ к CGRP/CGRP _r (n=3)	2	1	
БТА и комбинации (n=3)	2	1	
АГ (n=1)	1	0	
Не принимают (n=20)	20	0	0,004 (p<0,05)

Из полученных данных видно, что метод профилактики приступов не влиял на течение мигрени у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе. Но, ожидаемо, при анализе показателей течения мигрени у пациенток в целом получавших и не получавших превентивную терапию, установлено, что у принимавших терапию пациенток течение мигрени лучше, чем у не принимавших. Так, шанс тяжелого влияния ГБ на качество жизни (НП-6) у пациенток, не получавших препараты для профилактики приступов, в 7,6 раз выше, чем у пациенток, принимавших превентивную терапию (ОШ=7,6; p<0,05). Риск недостаточного контроля головной боли и необходимости замены препарата для купирования приступов (HURT/Migraine-ACT), высокого уровня бремени мигрени вне приступов (MIBS-4) у пациенток, не получавших профилактическое лечение почти в 1,5 раза выше, чем у пациенток, получавших превентивную терапию (ОР_{HURT/Migraine-ACT}=1,4; p<0,05; ОР_{MIBS-4}=1,24; p<0,05). Полученные результаты отображены на Рисунке 10.

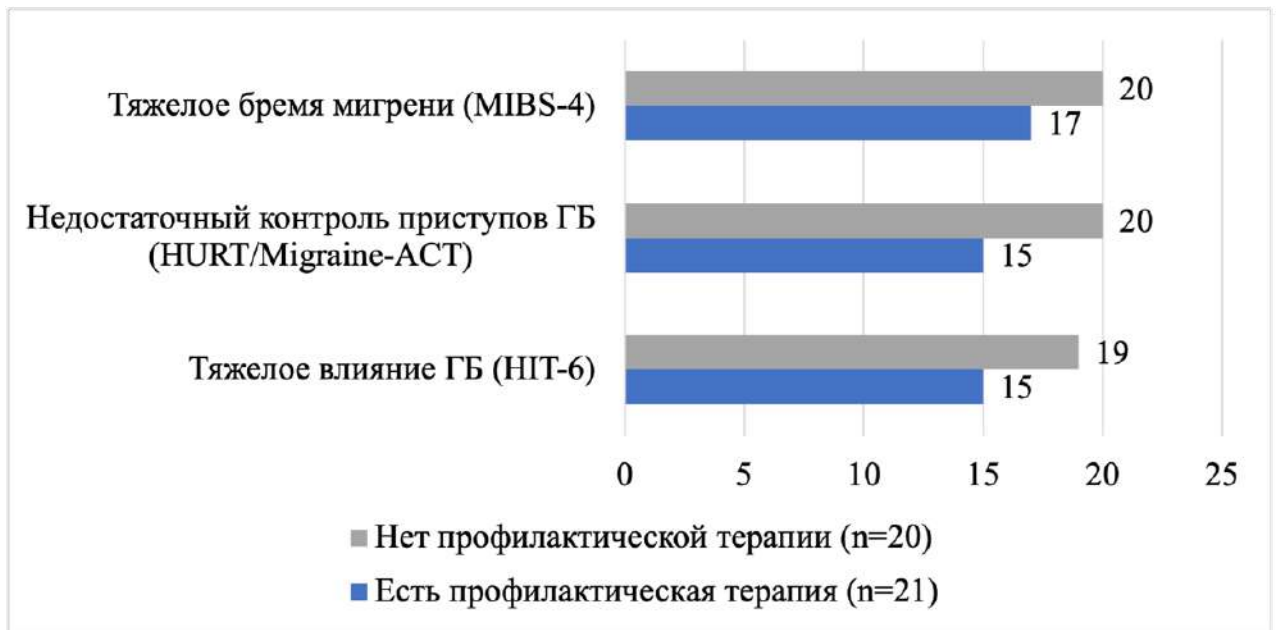


Рисунок 10 – Оценка показателей течения мигрени у получающих и не получающих профилактическую терапию в объединенной группе пациенток в ПериМ и ПостМ

С учетом полученных результатов, можно сделать вывод о том, что хотя паттерны профилактического лечения пациенток с мигренью в перименопаузе и постменопаузе не влияют на течение мигрени, использование превентивных препаратов положительно влияет на мигрень, и их использование необходимо.

4.4. Изучение связи между течением климактерического синдрома и течением мигрени в перименопаузе и в постменопаузе

Пациентки с мигренью в ПериМ и ПостМ были разделены на 2 группы: тяжелое течение климактерического синдрома (КС), соответствующее баллу по шкале Грина от 20 и более, (n=78) и нетяжелое течение КС (n=42). Средний возраст пациенток в группе тяжелого течения был 51,88 лет, в группе нетяжелого течения – 52,69 лет. При расчете критерия Краскела-Уоллиса не было выявлено статистически значимой разницы в возрасте пациенток в обеих группах (H=0,03; p>0,05). Распространенность клинических форм мигрени и ЛИГБ в обеих группах представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Распространенность клинических форм мигрени среди пациенток с тяжелым и нетяжелым течением климактерического синдрома, n (%)

Форма мигрени	Тяжелое течение климактерического синдрома (n=78)	Нетяжелое течение климактерического синдрома (n=42)
Хроническая мигрень	33 (42)	8 (19)
Эпизодическая мигрень	45 (58)	34 (81)
Мигрень с аурой	14 (28)	8 (19)
Мигрень без ауры	64 (82)	34 (81)
ЛИГБ	12 (15)	2 (5)

При расчете критерия хи-квадрат установлено, что тяжелый климактерический синдром (от 20 баллов по шкале Грина и более) может быть связан с частотой встречаемости хронической мигрени ($p < 0,05$). Так, риск хронической мигрени в группе тяжелого течения климактерического синдрома был в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения ($OR = 2,22$). Тяжесть течения климактерического синдрома не влияла на частоту ЛИГБ ($p > 0,05$), однако, результат может быть связан с крайне малой долей пациенток с ЛИГБ в исследовании (всего 14 в объединенной группе ПериМ и ПостМ).

Риск недостаточного ответа на лечение головной боли (HURT) и потребности в смене терапии приступов (Migraine-ACT) у пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома был в 3 раза выше, чем у пациенток с нетяжелым течением ($OR = 3,3$; $p < 0,05$).

В группе тяжелого течения КС риск частых приступов мигрени (10 и более приступов в месяц) был в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения ($OR = 2,42$; $H = 12,8$; $p < 0,05$). Риск высокой интенсивности боли при приступах (8 баллов и более по шкале ВАШ) также был выше в 1,5 раза в группе тяжелого течения КС ($OR = 1,61$; $H = 14,89$; $p < 0,05$). Риск тяжелого влияния головной боли на качество жизни (60 баллов и более по результатам опросника НГТ-6) в группе тяжелого течения КС оказался в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения КС ($OR = 2,22$; $H = 26,51$; $p < 0,05$), а риск тяжелой дезадаптации пациентов с

мигренью (21 балл и более по шкале MIDAS) – в 4 раза выше ($OR=4,44$; $N=26,52$; $p<0,05$). Риск тяжелого бремени мигрени вне приступов (5 баллов и более по шкале MIBS-4) при тяжелом течении КС оказался в 2,5 раза выше, чем при нетяжелом течении КС ($OR=2,6$; $N=22,25$; $p<0,05$). Полученные результаты отображены на Рисунке 11.

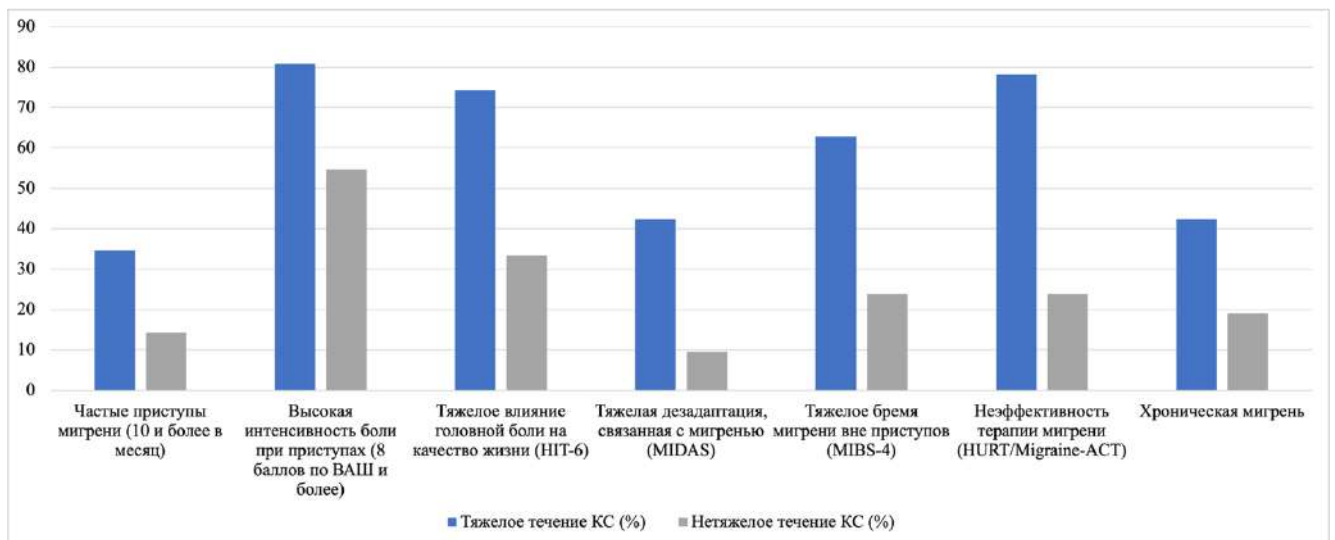


Рисунок 11 – Показатели течения мигрени в группах тяжелого и нетяжелого течения климактерического синдрома

Таким образом, риск хронической мигрени, частых приступов головной боли, высокой интенсивности головной боли при приступах, тяжелого влияния головной боли на качество жизни, тяжелой дезадаптации, связанной с мигренью, тяжелого бремени мигрени вне приступов и недостаточной эффективности терапии мигрени значительно выше при тяжелом течении климактерического синдрома, чем при нетяжелом течении.

Для сравнения частоты встречаемости тревоги, депрессии и бессонницы в группах тяжелого и нетяжелого течения КС был использован критерий хи-квадрат. В группе пациенток с тяжелым течением КС риск клинически выраженной тревоги оказался в 9 раз выше, чем в группе с нетяжелым КС ($OR=9,1$; $p<0,05$), а риск клинически выраженной депрессии – в 6 раз выше ($OR=6$; $p<0,05$). Риск одновременного проявления клинически выраженных тревоги и депрессии оказался в 8 раз выше, среди пациенток с тяжелым течением КС, по

сравнению с нетяжелым течением КС ($OR=8,18$; $p<0,05$). Риск бессонницы у пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома также оказался выше почти в 3 раза ($OR=2,68$, $p<0,05$). Полученные данные представлены на Рисунке 12.

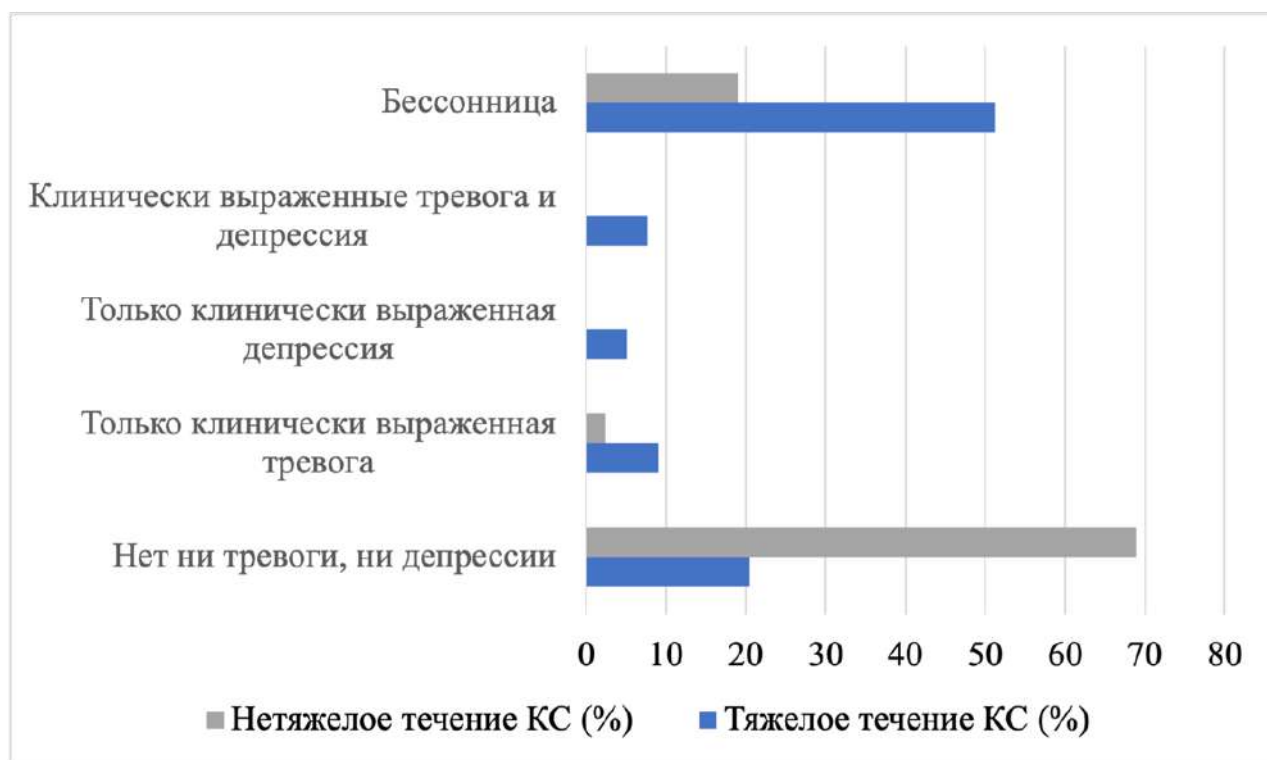


Рисунок 12 – Распространенность тревоги, депрессии и бессонницы у пациенток с тяжелым и нетяжелым течением КС

Согласно представленным данным, распространенность клинически выраженных тревоги и депрессии, а также бессонницы, у пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома значительно выше, чем у пациенток с нетяжелым течением.

С целью изучения связи между степенью тяжести климактерического синдрома, течением мигрени и психическим статусом пациенток с мигренью в перименопаузе и в будущем будет проведен корреляционный и регрессионный анализ данных.

4.5. Корреляционный анализ данных объединенной группы пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе

При расчете коэффициента Спирмена установлено наличие статистически значимых связей между тяжестью климактерического синдрома, частотой, интенсивностью и продолжительностью приступов мигрени, количеством дней с головной болью в месяц, показателями HIT-6, MIDAS, MIBS-4, показателями качества жизни SF-36 и баллам HADS. Полученные результаты представлены в Таблице 13. Корреляции между баллом по шкале Грина и возрастом пациенток не выявлено.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи балла по шкале Грина и показателей, зарегистрированных при опросе и анкетировании пациенток с мигренью в объединенной группе пациенток в Перим и ПостМ

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмана	Интерпретация
Возраст	0,053	Нет статистически значимой связи
Частота приступов	0,504	Умеренная положительная связь
Интенсивность головной боли по ВАШ	0,398	Умеренная положительная связь
Продолжительность приступов	0,323	Умеренная положительная связь
Количество дней с ГБ в месяц	0,566	Умеренная положительная связь
HIT-6	0,571	Умеренная положительная связь
MIDAS	0,567	Умеренная положительная связь
MIBS-4	0,578	Умеренная положительная связь
Физическое функционирование (SF-36)	-0,556	Умеренная отрицательная связь
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (SF-36)	-0,494	Умеренная отрицательная связь

Продолжение Таблицы 13

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмана	Интерпретация
Интенсивность боли (SF-36)	-0,68	Умеренная отрицательная связь
Общее состояние здоровья (SF-36)	-0,607	Умеренная отрицательная связь
Жизненная активность (SF-36)	-0,666	Умеренная отрицательная связь
Социальное функционирование (SF-36)	-0,578	Умеренная отрицательная связь
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (SF-36)	-0,47	Умеренная отрицательная связь

Таким образом, частота, продолжительность и интенсивность приступов мигрени, количество дней с головной болью за предыдущий месяц, качество жизни, тревога и депрессия у пациенток с мигренью в ПериМ и в ПостМ могут быть связаны с течением климактерического синдрома. Для получения более точных результатов, проведен регрессионный анализ объединенной группы пациенток в перименопаузе и в постменопаузе.

4.6. Регрессионный анализ связи тяжести климактерического синдрома и результатов опроса и анкетирования пациенток в объединенной группе женщин с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе

В модель множественной линейной регрессии в качестве зависимой переменной были включены данные измерения степени тяжести климактерического синдрома с помощью шкалы Грина, в качестве независимых переменных были включены показатели частоты, продолжительности, интенсивности приступов мигрени, количества дней с головной болью в месяц, HIT-6, MIDAS, MIBS-4, HADS, SF-36. При предварительном корреляционном анализе, оценивающим связь между всеми этими параметрами, были исключены

показатели, связанные между собой. Значения MIBS-4, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РФЭС SF-36), психического здоровья (ПЗ SF-36) и показатели HADS, были включены в итоговую модель. Результаты расчета коэффициентов множественной линейной регрессии показали, что существует статистически значимая взаимосвязь между показателями шкалы Грина и показателями MIBS-4, РФЭС, ПЗ и HADS ($F=25,2$ при $F_{\text{крит.}}=2,29$; $p<0,05$). Значение коэффициента детерминации составило 0,52, что свидетельствует об удовлетворительном качестве модели. То есть, значения всех этих параметров могут предсказывать, хоть и с ограниченной точностью, значения шкалы Грина, что продемонстрировано на графике на Рисунке 13.



Рисунок 13 – Сопоставление наблюдаемых показателей шкалы Грина с расчетными при построении модели множественной линейной регрессии в объединенной группе ПериМ и ПостМ

На Рисунке 13 ось y отображает количество баллов по шкале Грина, ось x – порядковые номера пациенток с мигренью в объединенной группе ПериМ и ПостМ от 1 до 120. Таким образом, уровень межприступного бремени мигрени, показатели качества жизни (РФЭС, ПЗ опросника SF-36), тревога и депрессия могут влиять на тяжесть климактерического синдрома у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе, и наоборот.

4.7. Влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени

С целью исследования влияния гормональной заместительной терапии на течение мигрени, пациентки в объединенной группе ПериМ и ПостМ были разделены на две группы: принимавшие ГЗТ (n=27) и не принимавшие ГЗТ (n=93). При расчете критерия хи-квадрат не было обнаружено статистически значимых различий в большинстве показателей, описывающих течение мигрени в группах принимающих ГЗТ и не принимающих ГЗТ. Так, риск частых приступов мигрени (от 10 приступов и больше в месяц), количества дней с ГБ более 15 в месяц, высокой интенсивности ГБ (от 8 баллов по ВАШ и более), тяжелой дезадаптации (MIDAS), тяжелого межприступного бремени мигрени (MIBS-4), недостаточного ответа на лечение головной боли (HURT) и потребности в смене терапии приступов (Migraine-ACT) значимо не различался в группах принимавших ГЗТ и не принимавших ГЗТ. Было выявлено, однако, статистически значимое влияние ГЗТ на индекс влияния головной боли (НИТ-6): риск тяжелого влияния головной боли на качество жизни более чем в 1,5 раза выше в группе пациенток, принимавших ГЗТ (OR=1,6; p<0,05). Результаты оценки вышеуказанных показателей представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты оценки влияния ГЗТ на показатели течения мигрени в объединенной группе пациенток в ПериМ и ПостМ. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Показатель	Прием ГЗТ (n=27)	Нет ГЗТ (n=93)	p-value
Частые приступы (от 10 и более в месяц)	9 (33%)	24 (25%)	p>0,05
Высокая интенсивность боли (от 8 баллов по ВАШ и более)	20 (74%)	72 (77%)	p>0,05
Кол-во дней с ГБ более 15 в месяц	9 (33%)	20 (22%)	p>0,05
Высокая интенсивность боли (от 8 баллов по ВАШ и более)	20 (74%)	72 (77%)	p>0,05
Кол-во дней с ГБ более 15 в месяц	9 (33%)	20 (22%)	p>0,05

Продолжение Таблицы 14

Показатель	Прием ГЗТ (n=27)	Нет ГЗТ (n=93)	p-value
Недостаточный ответ на лечение ГБ (HURT)	17 (63%)	54 (58%)	p>0,05
Необходимость смены терапии приступов (Migraine-АСТ)	17 (63%)	54 (58%)	p>0,05
Тяжелое влияние ГБ на качество жизни (НПТ-6)	19 (70%)	40 (43%)	p<0,05
Тяжелая дезадаптация (MIDAS)	11 (41%)	26 (28%)	p>0,05
Тяжелое межприступное бремя мигрени (MIBS-4)	14 (52%)	45 (48%)	p>0,05

Результаты оценки влияния гормональной заместительной терапии на течение мигрени могут быть неточны в связи с малой долей пациенток, принимающих ГЗТ. Однако, с учетом выявленной взаимосвязи между неблагоприятным течением мигрени и тяжелым климактерическим синдромом, подбор оптимальной менопаузальной терапии может быть необходим с целью улучшения качества жизни и улучшения течения мигрени, особенно учитывая, что среди пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома (n=78) лишь треть (21 пациентка, 27%) принимает ГЗТ.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Течение мигрени в перименопаузе оказалось более неблагоприятным, чем в репродуктивном периоде. Часть полученных данных соответствует представленным в литературе. Так, риск количества дней с головной болью в месяц, превышающего 15, оказался в 1,75 раза выше в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде (ОР=1,75; $p<0,05$), и в исследовании, опубликованном в 2016 году было показано, что распространенность мигрени с частыми приступами (от 10 приступов в месяц и более) выше, чем в репродуктивном периоде [6]. Риск головной боли высокой интенсивности (от 8 баллов по ВАШ и более) у пациенток с мигренью в перименопаузе оказался почти в 2 раза выше, чем в репродуктивном периоде (ОР=1,7; $p<0,05$), а в исследовании, проведенном в Китайской Народной Республике, показано, что симптомы первичных головных болей в целом усугубляются в перименопаузе [8]. Риск бессонницы у пациенток с мигренью в перименопаузе оказался более чем в 5 раз выше, чем в репродуктивном периоде (ОР=5,1; $p<0,05$), что так же было продемонстрировано в исследованиях ранее [10,11].

Некоторые особенности течения мигрени в перименопаузе были описаны впервые. Риск тяжелого влияния головной на повседневную жизнь пациенток в перименопаузе (по данным опросника НТ-6) в 2 раза выше, чем в репродуктивном периоде (ОР=1,9; $p<0,05$). Риск тяжелого бремени мигрени вне приступов (MIBS-4) также значимо выше в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде (ОР=1,7; $p<0,05$). Согласно результатам оценки опросника SF-36, показатели физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психического здоровья значимо ниже у пациенток в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде ($p<0,05$). На качество жизни пациенток в перименопаузе могут влиять и другие обстоятельства, например, проявления климактерического периода, а также сопутствующие заболевания. Но с учетом результатов анкет НТ-6 и MIBS-4, демонстрирующих влияние головной боли в целом (в случае НТ-6) и мигрени

в частности (в случае MIBS-4) на жизнь пациенток, можно предположить, что мигрень играет весомую роль в формировании качества жизни пациенток в перименопаузе.

Показатели течения мигрени и качества жизни пациенток в перименопаузе и в постменопаузе по результатам проведенного исследования значимо не различались ($p > 0,05$). Некоторые данные литературы подтверждают это наблюдение [6,36], но существуют наблюдения, демонстрирующие как регресс [2,39,40], так и усугубление мигрени в постменопаузе [41,42]. Представленное исследование отображает статус лишь тех женщин, у которых приступы мигрени продолжались после менопаузы. Полученные данные указывают на то, что в популяции существует доля пациенток (возможно и небольшая), у которых мигрень сохраняется, и протекает тяжело, и эти пациентки требуют внимания специалистов по лечению головной боли.

В рамках представленной работы было проведено исследование распространенности клинических форм мигрени и ЛИГБ в разные периоды репродуктивного старения: встречаемость мигрени с аурой, мигрени без ауры, хронической мигрени, эпизодической мигрени и ЛИГБ значимо не различалась в репродуктивном периоде, в перименопаузе и в постменопаузе ($p > 0,05$). Ранее в исследовании P. Mattsson уже было показано, что риск мигрени с аурой и мигрени без ауры значимо не различался в репродуктивном периоде и в постменопаузе [36]. Что же касается хронической мигрени и ЛИГБ, то представленные результаты могут иметь ограниченное значение в связи с малой долей пациенток с хронической мигренью и ЛИГБ в выборке.

При исследовании психического статуса пациенток в репродуктивном периоде и в перименопаузе показано, что риск изолированного выявления субклинической / клинически выраженной тревоги почти в три раза выше у пациенток в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде ($OR=2,8$; $p < 0,05$). Риск изолированной субклинической / клинически выраженной депрессии в группах репродуктивного периода и перименопаузы значимо не различался ($p > 0,05$). В литературе описано, что мигрень сама по себе – фактор риска развития

депрессии [176], и, возможно, с этим связаны полученные результаты. При этом, в представленном исследовании риск одновременного выявления субклинической / клинически выраженной тревоги и субклинической / клинически выраженной депрессии у пациенток в перименопаузе почти в 2,5 раза выше, чем в репродуктивном периоде ($OR=2,4$; $p<0,05$). Таким образом, выявлена еще одна проблема ведения пациенток с мигренью в перименопаузе – эмоциональные расстройства.

Влияние паттернов профилактической терапии было исследовано на объединенной группе пациенток с хронической мигренью в перименопаузе и в постменопаузе. Установлено, что паттерны профилактической терапии так же не влияют на показатели течения мигрени у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе ($p>0,05$). Такой результат так же показывает, что у разных способов профилактики приступов нет преимуществ, связанных с периодом репродуктивного старения, но у полученных данных есть ограничения, связанные с малым количеством пациенток в каждой группе паттерна профилактической терапии. При этом оказалось, что пациентки с хронической мигренью в перименопаузе значимо чаще, чем пациентки в репродуктивном периоде не получали препаратов для профилактики мигрени ($OR=6,67$; $p<0,05$). Это может быть связано как с гиподиагностикой хронической мигрени, так и с опасениями пациенток в отношении побочных эффектов препаратов для профилактики приступов, однако, это только предположения. Ожидается, при исследовании объединенной группы пациенток в пери- и постменопаузе, получавших и не получавших профилактическую терапию, установлено, что шанс тяжелого влияния ГБ на качество жизни (НТ-6) у пациенток, не получавших препараты для профилактики приступов, в 7,6 раз выше, чем у пациенток принимавших превентивную терапию ($ОШ=7,6$; $p<0,05$); риск недостаточного контроля головной боли и необходимости замены препарата для купирования приступов (HURT/Migraine-АСТ), высокого уровня бремени мигрени вне приступов (MIBS-4) у пациенток, не получавших профилактическое лечение почти в 1,5 раза выше, чем у пациенток, получавших превентивную терапию ($OR_{HURT/Migraine-АСТ}=1,4$;

$p < 0,05$; $OR_{MIBS-4} = 1,24$; $p < 0,05$). Таким образом, назначение профилактической терапии эффективно и необходимо у пациенток с хронической мигренью в перименопаузе и постменопаузе. С учетом полученных данных о повышенном риске артериальной гипертензии, с целью профилактики приступов предпочтительными классами препаратов могут быть моноклональные антитела к CGRP и к рецепторам CGRP, ботулинический токсин типа А, обладающие высокой эффективностью и безопасностью [177,178,187,188], а так же антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, кандесартан). С учетом данных о риске отмены антиконвульсантов и amitриптилина, в связи с их побочными эффектами [159,162,165,166,167], их назначение менее предпочтительно у пациенток в перименопаузе. Стоит отметить, что применение венлафаксина может быть целесообразно у пациенток с мигренью, страдающих также проявлениями климактерического синдрома, в связи с данными об его эффективности в отношении купирования вазомоторных симптомов [100].

В представленном исследовании было показано, что паттерны терапии приступов не влияли на показатели течения мигрени у пациенток в репродуктивном возрасте, в перименопаузе и в постменопаузе ($p > 0,05$). Такой результат может свидетельствовать о том, что у разных способов купирования приступов нет преимуществ, связанных с периодом репродуктивного старения, и у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе возможно применение тех же лекарственных средств, что и у пациенток в репродуктивном периоде. У приведенных данных есть ограничения, связанные с малым количеством пациенток в каждой группе паттерна купирования приступов. При приступах с умеренной интенсивностью боли, как правило, используются НПВС [49]. Показано, что одновременный прием нескольких НПВС может быть связан с повышенным риском побочных эффектов (желудочно-кишечного кровотечения, токсического гепатита, почечной недостаточности и др.) [206], поэтому, в связи с выявленным в данном исследовании повышенным риском заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациенток в перименопаузе, и, соответственно, наличием у них дополнительных источников боли, следует информировать

пациенток с мигренью в перименопаузе о повышенном риске возникновения побочных эффектов при одновременном приеме нескольких НПВС. В связи с повышенным риском артериальной гипертензии у пациенток с мигренью в перименопаузе, выявленным в рамках проведенного исследования, а также с данными литературы, указывающими на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих триптаны [130,131], целесообразно применение триптанов для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе в случае низкого сердечно-сосудистого риска. В случае же высокого сердечно-сосудистого риска возможно применение антагонистов рецепторов CGRP (в частности, римегепанта, доступного в РФ) в связи с отсутствием их влияния на сердечно-сосудистый риск [136,137,141,142].

При исследовании сопутствующей патологии, было установлено, что артериальная гипертензия значимо чаще встречалась у пациенток в постменопаузе, чем в перименопаузе (OR=2,14; $p<0,05$), а также чаще встречалась в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде (OR=2,8; $p<0,05$). Такие результаты могут быть связаны с возрастом пациенток. Кроме того, по данным литературы, мигрень сама по себе связана с повышенным риском развития артериальной гипертензии у женщин после менопаузы [13,43]. Выявлено также, что заболевания опорно-двигательного аппарата значимо чаще встречалась у пациенток в постменопаузе, чем в перименопаузе (OR=1,65; $p<0,05$), и чаще у пациенток в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде (OR=4,25; $p<0,05$). Заболевания опорно-двигательного аппарата могут быть дополнительным источником боли и дополнительным фактором, снижающим качество жизни. Все это следует учитывать при назначении терапии приступов и профилактики приступов мигрени.

Наиболее интересные результаты были получены при изучении связи течения климактерического синдрома и течения мигрени в объединенной группе пациенток в перименопаузе и в постменопаузе. В литературе представлены данные указывающие на причинно-следственную взаимосвязь между мигренью и проявлениями климактерического синдрома: мигрень – предиктор более частого и

более тяжелого течения климактерического синдрома [12,13,93,94]. Проведенное исследование раскрывает эту взаимосвязь более подробно. Так, риск хронической мигрени в группе тяжелого течения климактерического синдрома (от 20 баллов по шкале Грина и более) был в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения ($OR=2,22$; $p<0,05$). Риск недостаточного ответа на лечение головной боли (HURT) и потребности в смене терапии приступов (Migraine-ACT) у пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома был в 3 раза выше, чем у пациенток с нетяжелым течением ($OR=3,3$; $p<0,05$). При тяжелом течении климактерического синдрома риск частых приступов мигрени (10 и более приступов в месяц) оказался в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения ($OR=2,42$; $p<0,05$). Риск высокой интенсивности боли при приступах (8 баллов и более по шкале ВАШ) также был выше в 1,5 раза в группе тяжелого течения климактерического синдрома ($OR=1,61$; $p<0,05$). Риск тяжелого влияния головной боли на качество жизни (60 баллов и более по результатам опросника НГТ-6) в группе тяжелого течения климактерического синдрома оказался в 2 раза выше, чем в группе нетяжелого течения ($OR=2,22$; $p<0,05$), а риск тяжелой дезадаптации пациентов с мигренью (21 балл и более по шкале MIDAS) – в 4 раза выше ($OR=4,44$; $p<0,05$). Риск тяжелого бремени мигрени вне приступов (5 баллов и более по шкале MIBS-4) при тяжелом течении климактерического синдрома оказался в 2,5 раза выше, чем при нетяжелом течении ($OR=2,6$; $p<0,05$). Вышеописанные данные указывают на то, что чем тяжелее мигрени, тем тяжелее проявления климактерического синдрома (и, возможно, наоборот).

При исследовании психического статуса, установлено, что в группе пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома риск клинически выраженной тревоги оказался в 9 раз выше, чем в группе с нетяжелым КС ($OR=9,1$; $p<0,05$), а риск клинически выраженной депрессии – в 6 раз выше ($OR=6$; $p<0,05$). Риск одновременного проявления клинически выраженных тревоги и депрессии оказался в 8 раз выше, среди пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома, по сравнению с нетяжелым течением климактерического синдрома ($OR=8,18$; $p<0,05$). Риск бессонницы у пациенток с

тяжелым течением климактерического синдрома также оказался выше почти в 3 раза ($OR=2,68$, $p<0,05$). В систематическом обзоре, проведенном в 2023 году показано, что менопауза в целом повышает риск тревоги и депрессии [207]. В проведенном же исследовании демонстрируется следующая взаимосвязь: чем тем тяжелее течение климактерического синдрома, тем выше риск психических расстройств (и наоборот). Эта находка указывает на значимость купирования проявлений климактерического синдрома, а также выявления и купирования отклонений в психическом статусе у пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе.

При построении модели множественной линейной регрессии в качестве зависимой переменной были включены данные измерения степени тяжести климактерического синдрома с помощью шкалы Грина, а в качестве независимых переменных, после предварительного корреляционного анализа, были включены показатели MIBS-4, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РФЭС SF-36), психического здоровья (ПЗ SF-36) и показатели HADS. Результаты расчета коэффициентов множественной линейной регрессии показали, что существует статистически значимая взаимосвязь между показателями шкалы Грина и показателями MIBS-4, РФЭС, ПЗ и HADS ($F=25,2$ при $F_{крит.}=2,29$; $p<0,05$). То есть, значения всех этих параметров могут предсказывать, хоть и с ограниченной точностью, значения шкалы Грина. Таким образом, психический статус, тяжесть течения мигрени и климактерического синдрома могут быть взаимосвязаны, и вместе они формируют высокую дезадаптацию и снижение качества жизни пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе.

Было проведено исследование влияние гормональной заместительной терапии на течение мигрени. Не выявлено значимых различий показателей течения мигрени и качества жизни у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе, принимавших и не принимавших гормональную заместительную терапию ($p>0,05$). Данные могут быть ненадежны в связи с малой долей пациенток исследования, принимавших гормональную заместительную терапию:

среди пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома (n=78) лишь треть (21 пациентка, 27%) принимала ГЗТ. И все же, большинство авторов указывают на усугубление течения мигрени на фоне гормональной заместительной терапии [2,14,15,17,18,41,97,98].

Далее будут представлены выводы исследования и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Течение мигрени у пациенток в перименопаузе значительно хуже, чем в репродуктивном периоде. Выявлены существенные отличия течения мигрени у пациенток в перименопаузе, по сравнению с течением мигрени в репродуктивном периоде: риск тяжелого влияния головной на качество жизни (НПТ-6), тяжелого бремени мигрени вне приступов (MIBS-4) значительно выше в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде. Качество жизни пациенток с мигренью в перименопаузе значительно ниже, чем у пациенток в репродуктивном периоде. Течение мигрени и качество жизни пациенток в перименопаузе и в постменопаузе по результатам проведенного исследования значительно не различались.

2. Распространенность мигрени с аурой, мигрени без ауры, хронической мигрени, эпизодической мигрени и ЛИГБ значительно не различалась в репродуктивном периоде, в перименопаузе и в постменопаузе.

3. Паттерны терапии приступов не влияли на показатели течения мигрени у пациенток в репродуктивном возрасте, в перименопаузе и в постменопаузе. Паттерны профилактической терапии не влияли на показатели течения мигрени у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе. Такой результат может свидетельствовать о том, что у разных способов купирования и профилактики приступов нет преимуществ, связанных с периодом репродуктивного старения, и у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе возможно применение тех же лекарственных средств, что и у пациенток в репродуктивном периоде. У приведенных данных есть ограничения, связанные с малым количеством пациенток в каждой группе паттерна купирования приступов и профилактической терапии.

4. Риск хронической мигрени, недостаточного ответа на лечение головной боли (HURT) и потребности в смене терапии приступов (Migraine-ACT), риск частых приступов мигрени (10 и более приступов в месяц), высокой интенсивности боли при приступах (8 баллов и более по шкале ВАШ), тяжелого влияния головной боли на качество жизни (НПТ-6), тяжелой дезадаптации пациентов с мигренью (MIDAS), тяжелого бремени мигрени вне приступов

(MIBS-4) в группе тяжелого течения климактерического синдрома (от 20 баллов по шкале Грина и более) был значимо выше, чем в группе нетяжелого течения. Риск клинически выраженной тревоги, клинически выраженной депрессии, одновременного проявления клинически выраженных тревоги и депрессии, а также бессонницы оказался выше, среди пациенток с тяжелым течением климактерического синдрома, по сравнению с нетяжелым течением климактерического синдрома. При построении модели множественной линейной регрессии выявлено, что существует статистически значимая взаимосвязь между показателями шкалы Грина и показателями MIBS-4, РФЭС, ПЗ и HADS. Таким образом, психический статус, тяжесть течения мигрени и климактерического синдрома могут быть взаимосвязаны, и вместе они формируют высокую дезадаптацию и снижение качества жизни пациенток с мигренью в перименопаузе и в постменопаузе.

5. Не выявлено значимых различий показателей течения мигрени и качества жизни у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе, принимавших и не принимавших гормональную заместительную терапию ($p > 0,05$). Данные могут быть ненадежны в связи с малой долей пациенток исследования, принимавших гормональную заместительную терапию.

6. При исследовании сопутствующей патологии, было установлено, что артериальная гипертензия и заболевания опорно-двигательного аппарата значимо чаще встречались у пациенток в постменопаузе, чем в перименопаузе, а также чаще встречались в перименопаузе, чем в репродуктивном периоде. Заболевания опорно-двигательного аппарата могут быть дополнительным источником боли и дополнительным фактором, снижающим качество жизни у пациенток с мигренью в перименопаузе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендации по диагностике мигрени в перименопаузе

- Для всех пациенток в перименопаузе рекомендовано проведение опроса с целью выявления мигрени.
- Рекомендовано проведение оценки сердечно-сосудистого риска перед подбором препаратов для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе.
- Рекомендован опрос пациенток с мигренью в перименопаузе с целью выявления заболеваний опорно-двигательного аппарата и во избежание применения пациенткой нескольких НПВС.
- Рекомендован опрос пациенток с мигренью в перименопаузе с целью оценки психического статуса и нарушений сна.
- Рекомендован опрос пациенток с мигренью в перименопаузе с целью выявления признаков климактерического синдрома (приливы, ночная потливость, ознобы и т.д.).
- Рекомендована оценка тяжести течения климактерического синдрома у пациенток с мигренью в перименопаузе с помощью шкалы Грина.
- В случае тяжелого течения климактерического синдрома (от 20 баллов по шкале Грина и более) рекомендована консультация гинеколога с целью подбора терапии климактерического синдрома.

2. Рекомендации по купированию приступов мигрени у пациенток в перименопаузе

- Рекомендовано информирование пациенток с мигренью в перименопаузе о повышенном риске возникновения побочных эффектов при одновременном приеме нескольких НПВС.
- Рекомендовано применение селективных агонистов 5HT₁-рецепторов (триптанов) для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе в случае низкого сердечно-сосудистого риска.

- Рекомендовано применение антагонистов рецепторов CGRP (гепантов) для купирования приступов мигрени у пациенток в перименопаузе в случае среднего, высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска.

3. Рекомендации по профилактике приступов мигрени у пациенток в перименопаузе

- Рекомендовано приоритетное рассмотрение моноклональных антител к CGRP и к рецепторам CGRP, ботулинического токсина типа А и антигипертензивных препаратов (бета-блокаторы, кандесартан) для профилактики приступов мигрени в перименопаузе у пациенток, страдающих артериальной гипертензией.

- Рекомендовано приоритетное рассмотрение антидепрессантов в качестве препаратов для профилактики приступов мигрени в перименопаузе у пациенток, страдающих тревогой, депрессией или нарушениями сна.

- Рекомендовано назначение венлафаксина для профилактики приступов у пациенток с хронической мигренью в перименопаузе, страдающих также от тяжелых проявлений климактерического синдрома.

- Рекомендовано рассмотрение антиконвульсантов (вальпроевая кислота, топирамат), а также amitriptyline, в качестве средств «второй линии» для профилактики приступов мигрени у пациенток в перименопаузе.

- Рекомендовано совместное применение фармакологических и нефармакологических методов профилактики мигрени в перименопаузе (физические нагрузки, когнитивно-поведенческая терапия, рефлексотерапия, мануальная терапия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа подтверждает существующие данные литературы о неблагоприятном течении мигрени у женщин в перименопаузе и дополняет их. Головная боль у таких пациенток оказывает выраженное влияние на повседневную активность (работу, учебу, досуг), даже вне приступов. Качество жизни пациенток с мигренью в перименопаузе низкое: головная боль у них ограничивает физическое функционирование (физические нагрузки, уборка, самообслуживание), они чаще испытывают утомляемость, слабость, чаще испытывают трудности во взаимодействии с людьми, поддержании социальных связей. Пациентки с мигренью в перименопаузе более подвержены эмоциональным расстройствам и имеют более низкие показатели психического здоровья, чем пациентки в репродуктивном периоде. В перименопаузе женщины с мигренью чаще сталкиваются с сопутствующей патологией: артериальной гипертензией, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нарушениями сна. Неблагоприятные показатели течения мигрени у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе оказались связаны с тяжелым течением климактерического синдрома и психическим статусом. Так как в настоящем исследовании не было выявлено значимых различий между течением мигрени в перименопаузе и в постменопаузе, есть вероятность, что мигрень будет сопровождать таких пациенток до конца жизни. Все эти проблемы требуется принимать во внимание при работе с пациентками с мигренью в перименопаузе.

Безусловно, у проведенного исследования есть ограничения. Прежде всего, в рамках одномоментного исследования можно лишь описать и сравнить выборки, а также сделать выводы о наличии связей между теми или иными явлениями. Причины наблюдаемых феноменов можно исследовать только в проспективных исследованиях: когортные исследования, исследования случай-контроль. Кроме того, в настоящее время недостаточно изучена фундаментальная составляющая феномена усугубления течения мигрени в перименопаузе:

патогенез мигрени в целом и влияние на него половых гормонов. Это и есть перспективные направления будущих исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юренева, С. В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С. В. Юренева, Л. М. Ильнева, В. П. Сметник // *Акушерство и Гинекология*. – 2014. – №3. – С. 21-27.
2. Migraine in menopausal women: a systematic review / P. Ripa, R. Ornello, D. Degan [et al.] // *International Journal of Women's Health*. – 2015. – Vol. 7. – P. 773-782.
3. Migraine prevalence during menopausal transition / S. J. Wang, J. L. Fuh, S. R. Lu [et al.] // *Headache*. – 2003. – Vol. 43. – № 5. – P. 470-478.
4. Migraine without aura and reproductive life events: A clinical epidemiological study in 1300 women / F. Granella, G. Sances, C. Zanferrari [et al.] // *Headache*. – 1993. – Vol. 33. – P. 385-389.
5. Headaches in middle-aged women during menopausal transition: a headache clinic-based study / K. Oh, K. Y. Jung, J. Y. Choi [et al.] // *European Neurology*. – 2012. – Vol. 68. – № 2. – P. 79-83.
6. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study / V. T. Martin, J. Pavlovic, K. M. Fanning [et al.] // *Headache*. – 2016. – Vol. 56. – № 2. – P. 292-305.
7. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study / T. W. Victor, X. Hu, J. C. Campbell [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – № 9. – P. 1065-1072.
8. Generalized headache among Chinese climacteric women: findings from a prospective cohort / Y. Gao, R. Tang, J. Li. [et al.] // *Climacteric*. – 2021. – Vol. 24. – № 3. – P. 289-296.
9. Максюкова, Е. В. Мигрень у пациентов старшей возрастной группы: клинико-психологический анализ / Е. В. Максюкова, В. В. Осипова // *Российский журнал боли*. – 2011. – № 2. – С. 33.

10. Migraine and sleep quality: does the association change in midlife women? / S. S. Faubion, S. Ghaith, J. M. Kling [et al.] // *Menopause*. – 2023. – Vol. 30. – № 4. – P. 376-382.
11. Alebna, P. Allostatic load in perimenopausal women with migraine / P. Alebna, N. Maleki // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 649423.
12. Longitudinal course of vasomotor symptoms in perimenopausal migraineurs / N. Maleki, Y. C. Cheng, Y. Tu, J. J. Locascio // *Annals of Neurology*. – 2019. – Vol. 85. – № 6. – P. 865-874.
13. Association of Migraine and Vasomotor Symptoms / S. S. Faubion, T. Smith, J. Thielen [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2023. – Vol. 98. – № 5. – P. 701-712.
14. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study / K. L. Aegidius, J. A. Zwart, K. Hagen [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2007. – Vol. 14. – № 1. – P. 73-78.
15. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea / S. Kim, S. B. Lee, Y. J. Hong [et al.] // *Cephalalgia*. – 2022. – Vol. 42. – № 4-5. – P. 376-384.
16. Course of primary headaches during hormone replacement therapy / R. E. Nappi, A. Cagnacci, F. Granella [et al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 38. – № 2. – P. 157-163.
17. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women / F. Facchinetti, R. E. Nappi, A. Tirelli [et al.] // *Headache*. – 2002. – Vol. 42. – № 9. – P. 924-929.
18. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache / A. L. Misakian, R. D. Langer, I. M. Bensenor [et al.] // *Journal of women's health*. – 2003. – Vol. 12. – № 10. – P. 1027-1036.
19. MacGregor, E. A. Migraine in a specialist menopause clinic / E. A. MacGregor, D. Barnes // *Climacteric*. – 1999. – Vol. 2. – № 3. – P. 218-223.

20. Martin, V. T. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part I / V. T. Martin, M. Behbehani // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – № 1. – P. 3-23.
21. Martin, V. T. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2 / V. T. Martin, M. Behbehani // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – № 3. – P. 365-386.
22. Martin, V. T. Migraine and the menopausal transition / V. T. Martin // *Neurological Sciences*. – 2014. – Vol. 35. – № Suppl. 1. – P. 65-69.
23. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles / J. M. Pavlović, A. A. Allshouse, N. F. Santoro [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. – № 1. – P. 49-56.
24. Pavlović, J. M. Evaluation and management of migraine in midlife women / J. M. Pavlović // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25. – № 8. – P. 927-929.
25. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause / R. Ornello, E. De Matteis, C. Di Felice [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 2263.
26. Hormonal management of migraine at menopause / R. E. Nappi, G. Sances, S. Detaddei [et al.] // *Menopause international*. – 2009. – Vol. 15. – № 2. – P. 82-86.
27. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты / М. И. Карпова, А. А. Заряда, В. Ф. Долгушина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 3. – С. 98-107.
28. Брауде, И. Е. Мигрень у женщин: особенности возникновения в период менопаузы / И. Е. Брауде, В. И. Петренко, В. М. Кутькина // *Инновационная наука*. – 2022. – № 11-2. – С. 124-126.
29. Латышева, Н. В. Женская мигрень / Н. В. Латышева // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 22. – № 16. – С. 1182-1187.
30. Климентова, Д. А. Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде / Д. А. Климентова, Г. Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2023. – Т. 15. – № 5. – С. 102-108.

31. Климентова, Д. А. Анализ особенностей течения мигрени в перименопаузе / Д. А. Климентова, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – № 1. – С. 16-23.
32. Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе / Д. А. Климентова, О. В. Косивцова, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 38–44.
33. Климентова, Д. А. Анализ связи течения мигрени и климактерического синдрома в пери- и постменопаузе / Д. А. Климентова, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – № 6. – С. 84-90.
34. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study / I. Neri, F. Granella, R. Nappi [et al.] // *Maturitas*. – 1993. – Vol. 17. – № 1. – P. 31-37.
35. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura / L. M. Cupini, M. Matteis, E. Troisi [et al.] // *Cephalalgia*. – 1995. – Vol. 15. – № 2. – P. 140-144.
36. Mattsson, P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years / P. Mattson // *Headache*. – 2003. – Vol. 43. – № 1. – P. 27-35.
37. Silberstein, S. D. Migraine, menopause and hormonal replacement therapy / S. D. Silberstein, B. de Lignières // *Cephalalgia*. – 2000. – Vol. 20. – № 3. – P. 214-221.
38. Berecki-Gisolf, J. Symptoms reported by women in midlife: menopausal transition or aging? / J. Berecki-Gisolf, N. Begum, A. J. Dobson // *Menopause*. – 2009. – Vol. 16. – № 5. – P. 1021-1029.
39. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women / K. M Makita, M. Inagaki, S. Kitamura, Y. Tatsuoka // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – № 11. – P. 1088-1092.
40. Carturan, P. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms / P.

Carturan, C. Scorcine, Y. D. Fragoso // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2016. – Vol. 74. – № 12. – P. 999-1002.

41. Patterns of Migraine in Postmenopausal Women: A Systematic Review / R. Ornello, V. Caponnetto, I. Frattale, S. Sacco // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – P. 859-871.

42. Severe obesity is associated with increased migraine severity and frequency: A retrospective cohort study / T. M. Saffari, K. Kavanagh, B. Ormseth [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2023. – Vol. 115. – P. 8-13.

43. Association of Migraine With Incident Hypertension After Menopause: A Longitudinal Cohort Study / C. J. MacDonald, D. El Fatouhi, A. L. Madika [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97. – № 1. – P. e34-e41.

44. Wang, L. The Association Between Blood Pressure and Headache in Postmenopausal Women: A Prospective Hospital-Based Study / L. Wang, H. P. Tan, R. Han // *International Journal of General Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – P. 2563-2568.

45. Predictors of change in pain and physical functioning among postmenopausal women with recurrent pain conditions in the women's health initiative observational cohort / J. B. Braden, A. Young, M. D. Sullivan [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 64-72.

46. Relationship between migraine history and breast cancer risk among premenopausal and postmenopausal women / C. I. Li, R. W. Mathes, K. E. Malone [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2009. – Vol. 18. – № 7. – P. 2030-2034.

47. Migraine history and breast cancer risk among postmenopausal women / C. I. Li, R. W. Mathes, E. C. Bluhm [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 6. – P. 1005-1010.

48. Migraine in postmenopausal women and the risk of invasive breast cancer / R. W. Mathes, K. E. Malone, J. R. Daling [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2008. – Vol. 17. – № 11. – P. 3116-3122.

49. Клинические рекомендации. Мигрень / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Всероссийское общество неврологов,

Ассоциация Здоровье Детей, Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». – Москва, 2024. / Рубрикатор клинический рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/169_2. Дата публикации: 15.11.2024.

50. Headaches in women undergoing in vitro fertilization and embryo-transfer treatment / B. Y. Amir, B. Yaacov, B. Guy [et al.] // *Headache*. – 2005. – Vol. 45. – № 3. – P. 215-219.

51. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study / C. B. Johannes, M. S. Linet, W. F. Stewart [et al.] // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – № 6. – P. 1076-1082.

52. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs / W. F. Stewart, R. B. Lipton, E. Chee [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – № 10. – P. 1517-1523.

53. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study / E. A. MacGregor, A. Frith, J. Ellis [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67. – № 12. – P. 2159-2163.

54. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test / E. M. Lichten, J. B. Lichten, A. Whitty, D. Pieper // *Headache*. – 1996. – Vol. 36. – № 6. – P. 367-371.

55. Sex and stress hormone dysregulation as clinical manifestations of hypothalamic function in migraine disorder: A meta-analysis / E. L. Beech, N. Riddell, M. J. Murphy, S. G. Crewther // *European Journal of Neuroscience*. – 2023. – Vol. 58. – № 4. – P. 3150-3171.

56. Association between sex hormones and migraine in young Saudi females / L. I. Al Asoom, M. S. Alajmi, R. R. Alsudairi [et al.] // *Saudi Medical Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 7. – P. 793-797.

57. Role of Estrogens in Menstrual Migraine / R. E. Nappi, L. Tiranini, S. Sacco [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 8. – P. 1355.

58. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus / C. Gundlah, M. Pecins-Thompson, W. E. Schutzer, C. L.

Bethea // Brain research. Molecular brain research. – 1999. – Vol. 63. – № 2. – P. 325-339.

59. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques / M. Pecins-Thompson, N. A. Brown, S. G. Kohama, C. L. Bethea // Journal of Neuroscience. – 1996. – Vol. 16. – № 21. – P. 7021-7029.

60. Aggarwal, M. Effects of estrogen on the serotonergic system and calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglia of rats / M. Aggarwal, V. Puri, S. Puri // Annals of Neurosciences. – 2012. – Vol. 19. – № 4. – P. 151-157.

61. Pecins-Thompson, M. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques / M. Pecins-Thompson, N. A. Brown, C. L. Bethea // Brain research. Molecular brain research. – 1998. – Vol. 53. – № 1-2. – P. 120-129.

62. Herbison, A. E. Estrogen regulation of GABA transmission in rat preoptic area / A. E. Herbison // Brain Research Bulletin. – 1997. – Vol. 44. – № 4. – P. 321-326.

63. Maggi, A. Estrogen-induced up-regulation of gamma-aminobutyric acid receptors in the CNS of rodents / A. Maggi, J. Perez // Journal of Neurochemistry. – 1986. – Vol. 47. – № 6. – P. 1793-1797.

64. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression / A. Amandusson, M. Hallbeck, A. L. Hallbeck [et al.] // Pain. – 1999. – Vol. 83. – № 2. – P. 243-248.

65. Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine / M. De Tommaso, M. Valeriani, M. Sardaro [et al.] // Journal of Headache and Pain. – 2009. – Vol. 10. – № 6. – P. 423-429.

66. Deficiency of female sex hormones augments PGE2 and CGRP levels within midbrain periaqueductal gray / D. Wang, J. Zhao, J. Wang [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2014. – Vol. 346. – № 1-2. – P. 107-111.

67. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender differences in migraine / A. Cetinkaya, E. Kilinc,

C. Camsari, M. N. Ogun // *Experimental Brain Research*. – 2020. – Vol. 238. – № 11. – P. 2625-2639.

68. Female sex hormones and rat dural vasodilatation to CGRP, periarterial electrical stimulation and capsaicin / S. Gupta, C. M. Villalón, S. Mehrotra [et al.] // *Headache*. – 2007. – Vol. 47. – № 2. – P. 225-235.

69. Boes, T. Influence of sex, estrous cycle, and estrogen on intracranial dural mast cells / T. Boes, D. Levy // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – № 12. – P. 924-931.

70. Estradiol Treatment Enhances Behavioral and Molecular Changes Induced by Repetitive Trigeminal Activation in a Rat Model of Migraine / E. Spekker, Z. Bohár, A. Fejes-Szabó [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – P. 3175.

71. Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine / V. Puri, S. Puri, S. R. Svojanovsky [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – № 1. – P. 33-42.

72. Involvement of BDNF/TrkB and ERK/CREB axes in nitroglycerin-induced rat migraine and effects of estrogen on these signals in the migraine / J. Q. Guo, H. H. Deng, X. Bo, X. S. Yang // *Biology Open*. – 2017. – Vol. 6. – № 1. – P. 8-16.

73. Chauvel, V. Influence of ovarian hormones on cortical spreading depression and its suppression by L-kynurenine in rat / V. Chauvel, J. Schoenen, S. Multon // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 12. – P. e82279.

74. Estrogen modulation of cortical spreading depression / C. Kudo, A. M. Harriott, M. A. Moskowitz [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 62.

75. Progesterone Receptor Activation Regulates Sensory Sensitivity and Migraine Susceptibility / S. Joshi, J. Williamson, S. Moosa, J. Kapur // *Journal of Pain*. – 2024. – Vol. 25. – № 3. – P. 642-658.

76. Progesterone receptors regulate susceptibility to spreading depression / S. Joshi, J. Williamson, S. M. Baca, J. Kapur // *Experimental Neurology*. – 2025. – Vol. 385. – P. 115139.

77. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study /

C. Rustichelli, E. Bellei, S. Bergamini [et al.] // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40. – № 12. – P. 1355–1362.

78. Changes in hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in migraine patients / W. Li, X. Diao, C. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 50. – P. 165–171.

79. Dehydroepiandrosterone sulfate, dehydroepiandrosterone, 5 α -dihydroprogesterone and pregnenolone in women with migraine: Analysis of serum levels and correlation with age, migraine years and frequency / C. Rustichelli, E. Monari, R. Avallone [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2021. – Vol. 206. – P. 114388.

80. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis / S. Warhurst, C. J. Rofe, B. J. Brew [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 754-764.

81. Progesterone inhibits mast cell secretion / M. Vasiadi, D. Kempuraj, W. Boucher [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2006. – Vol. 19. – № 4. – P. 787-794.

82. Testosterone pellet implants and migraine headaches: a pilot study / R. Glasser, C. Dimitrakakis, N. Trimble, V. Martin // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 71. – № 4. – P. 385-388.

83. Check, J. H. Dihydrotestosterone may contribute to the development of migraine headaches / J. H. Check, R. Cohen // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2013. – Vol. 40. – № 2. – P. 217-218.

84. Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) and testosterone in women with chronic migraine / F. R. Patacchioli, P. Monnazzi, S. Simeoni [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 90-94.

85. Salivary testosterone levels and pain perception exhibit sex-specific association in healthy adults but not in patients with migraine / L. H. Pan, S. P. Chen, Y. H. Ling [et al.] // *Journal of Pain*. – 2024. – Vol. 25. – № 9. – P. 104575.

86. TRPM8 contributes to sex dimorphism by promoting recovery of normal sensitivity in a mouse model of chronic migraine / D. Alarcón-Alarcón, D. Cabañero, J.

de Andrés-López [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 6304.

87. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice / K. Eikermann-Haerter, M. J. Baum, M. D. Ferrari [et al.] // Annals of Neurology. – 2009. – Vol. 66. – № 4. – P. 564-568.

88. Mattsson, P. Serum levels of androgens and migraine in postmenopausal women / P. Mattsson // Clinical Science. – 2002. – Vol. 103. – № 5. – P. 487-491.

89. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины // Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2025 / Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3. Дата публикации: 22.09.2025.

90. Divens, L. L. Cardiovascular Disease Management in Minority Women: Special Considerations / L. L. Divens, B. N. Chatmon // Critical Care Nursing Clinics of North America. – 2019. – Vol. 31. – № 1. – P. 39-47.

91. Freedman, R. R. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep / R. R. Freedman // American Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 118. – № Suppl. 12B. – P. 124-130.

92. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease / E. Lee, M. Anselmo, C. T. Tahsin [et al.] // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2022. – Vol. 323. – № 6. – P. H1270-H1280.

93. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study / S. Sabia, A. Fournier, S. Mesrine [et al.] // Maturitas. – 2008. – Vol. 60. – № 2. – P. 108-121.

94. Association of migraine and vasomotor symptom severity and duration among naturally menopausal women in Nurses' Health Study II / H. M. Crowe, J. W. Rich-Edwards, K. M. Rexrode, H. Joffe // Menopause. – 2025. – Vol. 32. – № 12. – P. 1103-1110.

95. Migraines, vasomotor symptoms, and cardiovascular disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study / C. Kim, P. J. Schreiner, Z. Yin [et al.] // *Menopause*. – 2024. – Vol. 31. – № 3. – P. 202-208.

96. The severity of vasomotor symptoms and number of menopausal symptoms in postmenopausal women and select clinical health outcomes in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D randomized clinical trial / M. Nudy, X. Jiang, A. K. Aragaki [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27. – № 11. – P. 1265-1273.

97. Kaiser, H. J. Deterioration or onset of migraine under oestrogen replacement therapy in the menopause / H. J. Kaiser, O. Meienberg // *Journal of Neurology*. – 1993. – Vol. 240. – № 3. – P. 195-196.

98. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches / R. E. Nappi, G. Sances, A. Sommacal [et al.] // *Menopause*. – 2006. – Vol. 13. – № 5. – P. 818-825.

99. Mueller, L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs / L. Mueller // *Headache*. – 2000. – Vol. 40. – № 3. – P. 189-193.

100. Nonhormonal Pharmacotherapies for the Treatment of Postmenopausal Vasomotor Symptoms / T. Witten, J. Staszkievicz, L. Gold [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. e52467.

101. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / В. В. Осипова, Е. Г. Филатова, А. Р. Артеменко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2017. – Т. 117. – № 1-2. – С. 28-42.

102. Gabapentin for the treatment of hot flushes in menopause: a meta-analysis / S. H. Yoon, J. Y. Lee, C. Lee [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27. – № 4. – P. 485-493.

103. Rahmanian, M. A crossover study comparing gabapentin and fluoxetine for the treatment of vasomotor symptoms among postmenopausal women / M. Rahmanian, A. Mohseni, R. Ghorbani // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 131. – № 1. – P. 87-90.

104. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis / D. Shan, L. Zou, X. Liu [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 222. – № 6. – P. 564-579.

105. Drewe, J. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients / J. Drewe, K. A. Bucher, C. Zahner // *SpringerPlus*. – 2015 Feb 10; Vol. 4. – P. 65. – DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y.

106. Cimicifuga racemosa isopropanolic extract for menopausal symptoms: an observational prospective case-control study / M. Guida, A. Raffone, A. Travaglini [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2021. – Vol. 37. – № 12. – P. 1132-1137.

107. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis / M. P. Chavez, E. Pasqualotto, R. O. M. Ferreira [et al.] // *Climacteric*. – 2024. – Vol. 27. – № 3. – P. 245-254.

108. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to Menopause: A systematic review and Meta-Analysis / A. A. A. Elnaga, M. A. Alsaied, A. M. Elettrey, A. Ramadan // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2024. – Vol. 297. – P. 142-152.

109. Fezolinetant effect on vasomotor symptoms due to menopause in women unsuitable for hormone therapy / N. Santoro, G. Neal-Perry, P. Stute [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2025. – Vol. 41. – № 2. – P. 375-384.

110. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause / A. Morga, M. Ajmera, E. Gao [et al.] // *Menopause*. – 2024. – Vol. 31. – № 1. – P. 68-76.

111. Safety of Fezolinetant for Treatment of Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Due to Menopause: Pooled Analysis of Three Randomized Phase 3 Studies / R. Kagan, A. Cano, R. E. Nappi [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2025. – Vol. 42. – № 2. – P. 1147-1164.

112. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial / N. D. Barnard, H. Kahleova, D. N. Holtz [et al.] // *Menopause*. – 2023. – Vol. 30. – № 1. – P. 80-87.

113. Aarshageetha, P. Role of Alternate Therapies to Improve the Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review / P. Aarshageetha, P. R. R. Janci, N. D. Tharani // *Journal of Midlife Health*. – 2023. – Vol. 14. – № 3. – P. 153-158.

114. Thomas, A. Women's views about physical activity as a treatment for vasomotor menopausal symptoms: a qualitative study / A. Thomas, A. J. Daley // *BMC Women's Health*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 203.

115. Woldeamanuel, Y. W. What is the efficacy of aerobic exercise versus strength training in the treatment of migraine? A systematic review and network meta-analysis of clinical trials / Y. W. Woldeamanuel, A. B. D. Oliveira // *The Journal of Headache and Pain*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 134.

116. Prescription of therapeutic exercise in migraine, an evidence-based clinical practice guideline / R. La Touche, J. Fierro-Marrero, I. Sánchez-Ruíz [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 68.

117. Mitsikostas, D. D. Evidence-based symptomatic treatment of migraine / D. D. Mitsikostas, T. N. Ward // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2024. – Vol. 199. – P. 203-218.

118. What do patients' efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry / R. Ruscheweyh, T. Dresler, S. Förderreuther [et al.] // *Cephalalgia*. – 2023. – Vol. 43. – № 5. – P. 3331024231174855.

119. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions / R. A. Moore, S. Derry, P. J. Wiffen [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2015. – Vol. 19. – № 9. – P. 1213-1223.

120. Marsico, F. NSAIDs and cardiovascular risk / F. Marsico, S. Paolillo, P. P. Filardi // *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. – 2017. – Vol. 18. – № Suppl. 1. – P. e40-e43.

121. Schjerning Olsen, A. M. The impact of NSAID treatment on cardiovascular risk - insight from Danish observational data / A. M. Schjerning Olsen, E. L. Fosbøl, G. H. Gislason // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2014. – Vol. 115. – № 2. – P. 179-184.

122. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study / R. B. Lipton, D. Serrano, R. A. Nicholson [et al.] // *Headache*. – 2013. – Vol. 53. – № 10. – P. 1548-1563.

123. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / C. Cameron, S. Kelly, S. C. Hsieh [et al.] // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – № Suppl. 4. – P. 221-235.

124. Pharmacologic treatment of acute attacks of episodic migraine: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians / G. Gartlehner, A. Dobrescu, G. Wagner [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2025. – Vol. 178. – № 4. – P. 507–524.

125. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans / H. Xu, W. Han, J. Wang, M. Li // *The Journal of Headache and Pain*. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 113.

126. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis / W. K. Karlsson, E. G. Ostinelli, Z. A. Zhuang [et al.] // *BMJ*. – 2024. – Vol. 386. – P. e080107.

127. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis / K. Thorlund, K. Toor, P. Wu [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – № 10. – P. 965-978.

128. Safety of Triptans in Patients Who Have or Are at High Risk for Cardiovascular Disease: A Target Trial Emulation / Z. Wang, J. H. VanderPluym, R. B. Halker Singh [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2024. – Vol. 99. – № 11. – P. 1722-1731.

129. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies / G. Roberto, E. Raschi, C. Piccinni [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 2. – P. 118-131.

130. Risk of Stroke and Myocardial Infarction Among Initiators of Triptans / C. L. Petersen, A. Hougaard, D. Gaist, J. Hallas // *JAMA Neurology*. – 2024. – Vol. 81. – № 3. – P. 248-254.

131. Association Between Migraine and Ischemic Cardio-Cerebrovascular Disease (CCVD) and Effects of Triptans and Ergotamine on the Risk of Ischemic CCVD in Patients with Migraine in the Korean NHIS-HEALS Cohort / Y. Kim, S. J. Shin, J. W. Lee [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2023. – Vol. 43. – № 7. – P. 541-550.

132. Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults / E. C. McKinley, C. L. Lay, R. S. Rosenson [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 124.

133. Migraine and increased cardiovascular disease risk: interaction with traditional risk factors and lifestyle factors / Y. Huang, W. Yan, Y. Jia [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2025. – Vol. 26. – № 1. – P. 92.

134. Risk of Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Death in Migraine Patients Treated with Triptans / S. Ghanshani, C. Chen, B. Lin [et al.] // *Headache*. – 2020. – Vol. 60. – № 10. – P. 2166-2175.

135. Cardiovascular adverse events associated with triptans for treatment of migraine: a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system (FAERS) / P. Sharma, S. Varghese Gupta, P. Bhatt [et al.] // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2024. – Vol. 102. – № 12. – P. 720-728.

136. Head-to-head relief: ubrogepant, rimegepant, and zavegepant in migraine treatment / L. Pellesi, B. Jedic, F. Barhum [et al.] // *Pain Management*. – 2025. – Vol. 15. – № 5. – P. 279-284.

137. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis / C. P. Yang, C. S. Liang, C. M. Chang [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 10. – P. e2128544.

138. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials / R. E. Shapiro, H. M. Hochstetler, E. B. Dennehy [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 90.

139. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine / P. J. Goadsby, L. A. Wietecha, E. B. Dennehy [et al.] // *Brain*. – 2019. – Vol. 142. – № 7. – P. 1894-1904.

140. The Effect and Safety of 5-HT_{1F} Receptor Agonist Lasmiditan on Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Gu, C. Chen, Q. Wu [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6663591.

141. Safety and efficacy of ubrogepant in participants with major cardiovascular risk factors in two single-attack phase 3 randomized trials: ACHIEVE I and II / S. Hutchinson, S. D. Silberstein, A. M. Blumenfeld [et al.] // *Cephalalgia*. – 2021. – Vol. 41. – № 9. – P. 979-990.

142. True, D. Safety of Rimegepant in Adults with Migraine and Cardiovascular Risk Factors: Analysis of a Multicenter, Long-Term, Open-Label Study / D. True, K. Mullin, R. Croop // *Pain Therapy*. – 2024. – Vol. 13. – № 5. – P. 1203-1218.

143. Efficacy of Lasmiditan Across Patient and Migraine Characteristics in Japanese Patients with Migraine: A Secondary Analysis of the MONONOFU Trial / T. Takeshima, M. Komori, Y. Tanji [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2022. – Vol. 39. – № 11. – P. 5274-5288.

144. Functionality, satisfaction, and global impression of change with ubrogepant for the acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: a post hoc analysis of the ACHIEVE I and ACHIEVE II randomized trials / R. B. Lipton, R. B. H. Singh, D. A. Revicki [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 50.

145. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: systematic review and network meta-analysis / W. Laohapiboolrattana, P. Jansem, P. Anukoolwittaya [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 194.

146. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / H. C. Diener, C. Gaul, W. Lehmacher, T. Weiser // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29. – № 1. – P. 350-357.

147. Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics? / A. Straube, B. Aicher, B. L. Fiebich, G. Haag // *BMC Neurology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 43.

148. Loder, E. Fixed drug combinations for the acute treatment of migraine: place in therapy / E. Loder // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19. – № 9. – P. 769-784.

149. Law, S. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults / S. Law, S. Derry, R. A. Moore // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 4. – № 4. – P. CD008541.

150. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алфёрова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122. – № 1-3. – С. 4-36.

151. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 4: propranolol / J. Versijpt, C. Deligianni, M. Hussain [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 119.

152. TOP-PRO study: A randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine / D. Chowdhury, L. Bansal, A. Duggal, D. Datta [et al.] // *Cephalalgia*. – 2022. – Vol. 42. – № 4-5. – P. 396-408.

153. The effect of blood pressure lowering medications on the prevention of episodic migraine: A systematic review and meta-analysis / C. Carcel, F. Haghdoost, J. Shen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2023. – Vol. 43. – № 6. – P. 3331024231183166.

154. Jeong, E. Association of migraine treatments with reduced ischemic stroke risk: Evidence from two large-scale real-world data analyses / E. Jeong, M. F. Mogos, Y. Chen // *Headache*. – 2025. – Vol. 65. – № 5. – P. 802-814.

155. CandeSpartan Study: Candesaratan Spanish Response-prediction and Tolerability study in migraine / D. García-Azorín, C. Martínez-Badillo, J. Camiña Muñiz [et al.] // *Cephalalgia*. – 2024. – Vol. 44. – № 4. – P. 3331024241248833.

156. Real world effectiveness and tolerability of candesartan in the treatment of migraine: a retrospective cohort study / C. Sánchez-Rodríguez, Á. Sierra, Á. Planchuelo-Gómez [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 3846.

157. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study / L. J. Stovner, M. Linde, G. B. Gravdahl [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34. – № 7. – P. 523-532.

158. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis / X. Y. Cui, S. M. Sun, J. Liu [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol. 24. – № 10. – P. 5734-5741.

159. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis / C. Lampl, A. Maassen-VanDenBrink, C. I. Deligianni [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 56.

160. Ahmed, K. Outcomes of topiramate for prophylaxis of chronic migraine headache / K. Ahmed, H. Rafiq, S. Tariq // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 38. – № 6. – P. 1606-1610.

161. Effectiveness and safety of pharmacological prophylaxis for chronic migraine: a systematic review and network meta-analysis / C. Zhao, C. Li, X. Yu [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – № 9. – P. 5762-5777.

162. Efficacy and Tolerability of Erenumab and Topiramate for Prevention of Chronic Migraine: A Retrospective Cohort Study / E. E. Nebrisi, Z. S. A. Ruwayya, D. I. Alzayori [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60. – № 10. – P. 1684.

163. Levetiracetam as preventive treatment in adults with migraine: an up-to-date systematic review and quantitative meta-analysis / G. Tsaousi, C. Pourzitaki, S. Sifafis [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 161-174.

164. Kashipazha, D. Levetiracetam in Compare to Sodium Valproate for Prophylaxis in Chronic Migraine Headache: A Randomized Double-Blind Clinical Trial / D. Kashipazha, H. S. Ghadikolaei, M. Siavashi // *Current Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 55-59.

165. Dreifuss, F. E. Side effects of valproate / F. E. Dreifuss, D. H. Langer // *American Journal of Medicine*. – 1988. – Vol. 84. – № 1A. – P. 34-41.

166. Chronic migraine prevention with topiramate / M. F. Peres, J. P. Mercante, F. C. Tanuri [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2006. – Vol. 7. – № 4. – P. 185-187.

167. Couch, J. R. Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache / J. R. Couch // *Headache*. – 2011. – Vol. 51. – № 1. – P. 33-51.

168. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline / C. Lampl, J. Versijpt, F. M. Amin [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 39.

169. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults / R. Banzi, C. Cusi, C. Randazzo [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 4. – № 4. – P. CD002919.

170. Venlafaxine can reduce the migraine attacks as well as amitriptyline: A noninferiority randomized trial / M. Hedayat, S. Nazarbaghi, M. Heidari, H. Sharifi // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 214. – P. 107151.

171. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis / F. Wang, J. Wang, Y. Cao, Z. Xu // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2020. – Vol. 45. – № 5. – P. 323-330.

172. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine / J. R. Saper, S. D. Silberstein, A. E. Lake 3rd, M. E. Winters // *Headache*. – 1994. – Vol. 34. – № 9. – P. 497-502.

173. Дулоксетин в лечении хронической мигрени / А. Р. Артеменко, А. Л. Куренков, С. С. Никитин, Е. Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – №1; – С. 49-54.
174. Volpe, F. M. An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache / F. M. Volpe // Journal of Clinical Psychiatry. – 2008. – Vol. 69. – № 9. – P. 1449-1454.
175. Global prevalence of depression in menopausal women: A systematic review and meta-analysis / Y. Jia, Z. Zhou, F. Xiang [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2024. – Vol. 358. – P. 474-482.
176. Amiri, S. Migraine headache and depression in adults: a systematic Review and Meta-analysis / S. Amiri, S. Behnezhad, E. Azad // Neuropsychiatrie. – 2019. – Vol. 33. – № 3. – P. 131-140.
177. Safety of Onabotulinumtoxin A in Chronic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / M. T. Corasaniti, G. Bagetta, P. Nicotera [et al.] // Toxins (Basel). – 2023. – Vol. 15. – № 5. – P. 332.
178. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine / H. C. Diener, D. W. Dodick, C. C. Turkel [et al.] // European Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 21. – № 6. – P. 851-859.
179. Botulinum toxin injection in the management of chronic migraine: the Saudi experience with a proposal for a new protocol / H. Algahtani, B. Shirah, G. Sukkar [et al.] // Acta Neurol Belg. – 2021. – Vol. 121. – № 6. – P. 1783-1787.
180. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data / M. Lanteri-Minet, A. Ducros, C. Francois [et al.] // Cephalalgia. – 2022. – Vol. 42. – № 14. – P. 1543-1564.
181. Артеменко, А. Р. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в лечении хронической мигрени у взрослых: результаты мультицентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования III фазы / А. Р. Артеменко, В. Г. Абрамов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 5. – С. 89–99.

182. Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: An analysis of the pooled Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) randomized controlled trials / S. D. Silberstein, H. C. Diener, D. W. Dodick [et al.] // *Headache*. – 2024. – Vol. 64. – № 7. – P. 838-848.

183. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в преодолении лекарственного злоупотребления у пациентов с хронической мигренью: подгрупповой анализ результатов многоцентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования III фазы / А. Р. Артеменко, В. Г. Абрамов, Т. В. Боженкина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2023. – Т. 123. – № 11. – С. 64–74.

184. Real-world effectiveness of Anti-CGRP monoclonal antibodies compared to OnabotulinumtoxinA (RAMO) in chronic migraine: a retrospective, observational, multicenter, cohort study / L. Grazzi, R. Giossi, D. A. Montisano [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 14.

185. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine / D. Scuteri, P. Tonin, P. Nicotera [et al.] // *Toxins (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 8. – P. 529.

186. Regional Targeted Subcutaneous Injection of Botulinum Neurotoxin Type A in Refractory Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / F. Bono, M. R. Mazza, G. Magro [et al.] // *Toxins (Basel)*. – 2023. – Vol. 15. – № 5. – P. 324.

187. Sevivas, H. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review / H. Sevivas, P. Fresco // *European Journal of Medical Research*. – 2022. – Vol. 27. – № 1. – P. 86.

188. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial / M. Ashina, P. J. Goadsby, U. Reuter [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 28. – № 5. – P. 1716-1725.

189. Impact of CGRP monoclonal antibody treatment on blood pressure in patients with migraine: A systematic review and potential clinical implications / B. W.

H. van der Arend, F. C. van Welie, M. H. Olsen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2025. – Vol. 45. – № 1. – P. 3331024241297673.

190. Medication Overuse Headache, Chronic Migraine and Monoclonal Antibodies Anti-CGRP: A Real-World Study / A. Krymchantowski, C. Jevoux, A. G. Krymchantowski, R. P. Silva-Néto // *Clinical Neuropharmacology*. – 2023. – Vol. 46. – № 5. – P. 181-185.

191. Comparative Efficacy and Safety of Five Anti-calcitonin Gene-related Peptide Agents for Migraine Prevention: A Network Meta-analysis / W. Sun, H. Cheng, B. Xia [et al.] // *Clinical Journal of Pain*. – 2023. – Vol. 39. – № 10. – P. 560-569.

192. Ultra-late response (> 24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study / P. Barbanti, C. Aurilia, G. Egeo [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – № 5. – P. 2434-2443.

193. Evaluation of the concomitant use of prophylactic treatments in patients with migraine under anti-calcitonin gene-related peptide therapies: The PREVENAC study / A. B. Gago-Veiga, N. Lopez-Alcaide, S. Quintas [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 31. – № 5. – P. e16215.

194. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial / P. J. Goadsby, D. I. Friedman, D. Holle-Lee [et al.] // *Neurology*. – 2024. – Vol. 103. – № 2. – P. e209584.

195. Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis / M. Hou, X. Luo, S. He [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 116.

196. Effect of preventive treatment with atogepant on quality of life, daily functioning, and headache impact across the spectrum of migraine: Findings from three double-blind, randomized, phase 3 trials / C. Gottschalk, P. Gandhi, P. Pozo-Rosich [et al.] // *Cephalalgia*. – 2024. – Vol. 44. – № 12. – P. 3331024241300305.

197. Effectiveness and tolerability of atogepant in the prevention of migraine: A real life, prospective, multicentric study (the STAR study) / F. Vernieri, L. F. Iannone, F. Lo Castro [et al.] // *Cephalalgia*. – 2025. – Vol. 45. – № 4. – P. 3331024251335927.

198. The Efficacy of Physical Therapy and Rehabilitation Approaches in Chronic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Onan, E. Ekizoğlu, H. Arıkan [et al.] // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2023. – Vol. 22. – № 5. – P. 126.

199. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Y. Bae, H. K. Sung, N. Y. Kwon [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 58. – № 1. – P. 44.

200. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study / M. Altieri, R. Di Giambattista, L. Di Clemente [et al.] // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29. – № 3. – P. 293-299.

201. Effectiveness of a manual therapy protocol based on articulatory techniques in migraine patients. A randomized controlled trial / E. Muñoz-Gómez, M. Inglés, P. Serra-Añó, G. V. Espí-López // *Musculoskeletal Science and Practice*. – 2021. – Vol. 54. – P. 102386.

202. Efficacy of Acupuncture-Related Therapy for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / Y. Liu, Y. Wang, C. Mi [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2024. – Vol. 17. – P. 1107-1132.

203. Acupuncture for acute migraine attacks in adults: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang, R. Du, H. Cui [et al.] // *BMJ Evidence-Based Medicine*. – 2023. – Vol. 28. – № 4. – P. 228-240.

204. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis / J. Zhong, W. Lan, Y. Feng [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1050090.

205. Anodal transcranial direct current stimulation in chronic migraine and medication overuse headache: A pilot double-blind randomized sham-controlled trial /

R. De Icco, A. Putorti, I. De Paoli [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2021. – Vol. 132. – № 1. – P. 126-136.

206. Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and an excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database / F. Clinard, C. Sgro, M. Bardou [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 60. – № 4. – P. 279-283.

207. Alblooshi, S. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review / S. Alblooshi, M. Taylor, N. Gill // *Australas Psychiatry*. – 2023. – Vol. 31. – № 2. – P. 165–173.

Приложение А. Опросники для оценки течения мигрени

Таблица А.1 – Индекс НІТ-6 (индекс влияния головной боли)

1. Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?				
Никогда	Редко	Часто	Очень часто	Всегда
2. Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учебу, домашние дела и общественные контакты?				
Никогда	Редко	Часто	Очень часто	Всегда
3. Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?				
Никогда	Редко	Часто	Очень часто	Всегда
4. Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшей(им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или 4 повседневные обязанности?				
Никогда	Редко	Часто	Очень часто	Всегда
5. Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя раздраженной(ым), выведенной(ым) из себя своей головной болью?				
Никогда	Редко	Часто	Очень часто	Всегда
6. Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?				
Никогда	Редко	Часто	Очень часто	Всегда

Таблица А.2 – Индекс HURT (индекс ответа на лечение головной боли)

1. Сколько дней за последний месяц у Вас была головная боль?				
Нет	1-2	3-5	6-15	16-30
2. Сколько дней за последние 3 месяца головная боль затрудняла Вашу профессиональную деятельность, учебу или работу по дому?				
Нет	1-5	6-10	11-20	21 и больше

Продолжение Таблицы А.2

3. Сколько дней за последние 3 месяца головная боль нарушала или делала невозможным Ваше участие в семейных, общественных или развлекательных мероприятиях?				
Нет	1-5	6-10	11-20	21 и больше
Если отмечены один или более светло-затемненных, средне-затемненных или темных квадратов, необходимы рекомендации по улучшению лечения. В этом случае, переходите к вопросам 4-8.				
4. Сколько дней за последний месяц Вы принимали лекарства для снятия головной боли? (если вы получаете профилактическое лечение от головной боли, не учитывайте его)				
0	1-2	3-5	6-15	16-30
5. Как часто прием одной дозы препарата полностью избавляет Вас от головной боли?				
Всегда	Часто	Иногда	Редко	Никогда
6. Как часто прием препарата от головной боли НЕ сопровождается побочными эффектами				
Всегда	Часто	Иногда	Редко	Никогда
7. Как часто Вам удается контролировать свою головную боль? (успешно справляться с ней)				
Всегда	Часто	Иногда	Редко	Никогда
8. Вам понятен Ваш диагноз?				
			Да	Нет

Таблица А.3 - Шкала MIDAS (шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность)

<p>Ответьте на следующие вопросы о головных болях, которые Вы испытывали за последние 3 месяца. Запишите ответ после каждого вопроса. Если в течение последних 3-х месяцев Вы не занимались данным видом деятельности, пишите "0".</p>		
1	Сколько учебных или рабочих дней (полных или неполных) Вы пропустили по причине головной боли за последние 3 месяца?	
2	В течение скольких дней за последние 3 месяца Ваша трудоспособность на работе или учёбе была снижена в два и более раза из-за головной боли (не считая тех дней, которые Вы указали в первом вопросе)?	
3	Сколько дней за последние 3 месяца Вы не занимались домашними делами или не делали домашнее задание из-за головной боли?	
4	Сколько дней за последние 3 месяца продуктивность Вашей домашней работы была снижена наполовину и более по причине головной боли (не считая тех дней, которые Вы указали в третьем вопросе)?	
5	В течение скольких дней за последние 3 месяца головная боль препятствовала Вашему участию в семейных и общественных мероприятиях или активному отдыху?	

Таблица А.4 – Шкала MIBS-4 (шкала оценки качества жизни между приступами у пациентов с мигренью)

Между приступами головной боли (во время отсутствия головной боли):					
1. Наличие приступов головной боли влияет на мою работу/учебу, даже когда головной боли нет:					
Затрудняюсь ответить	Никогда	Очень редко	Время от времени	Часто	Большую часть времени

Продолжение Таблицы А.4

Между приступами головной боли (во время отсутствия головной боли):					
2. Мне сложно планировать досуг, так как у меня может развиваться приступ головной боли:					
Затрудняюсь ответить	Никогда	Очень редко	Время от времени	Часто	Большую часть времени
3. Наличие приступов головной боли влияет на мою жизнь, даже когда головной боли нет:					
Затрудняюсь ответить	Никогда	Очень редко	Время от времени	Часто	Большую часть времени
4. Я чувствую себя беспомощно из-за возможности развития приступов головной боли, даже когда головной боли нет:					
Затрудняюсь ответить	Никогда	Очень редко	Время от времени	Часто	Большую часть времени

Таблица А.5 – Опросник Migraine-АСТ (оценка проводимой терапии мигрени)

Когда вы принимаете назначенное лечение:	
1. Препараты, которые вы используете при приступе мигрени, эффективны в большинстве случаев?	
Да	Нет
2. После приема препарата от мигрени головная боль проходит в течение 2 часов?	
Да	Нет
3. Ваша работоспособность восстанавливается в течение 2 часов после приема препарата от мигрени?	
Да	Нет
4. Достаточно ли эффективен ваш препарат от мигрени, чтобы свободно планировать свой день/работу/досуг?	
Да	Нет

Таблица А.6 – Опросник SDS (модифицированная шкала оценки зависимости от лекарственных средств)

1. Как часто вам кажется, что вы не контролируете прием обезболивающих препаратов?			
Никогда	Иногда	Часто	Всегда/Почти всегда
2. Вы когда-нибудь боялись/нервничали при мысли о том, что не сможете принять (купить, получить рецепт на) обезболивающий препарат?			
Никогда	Иногда	Часто	Всегда/Почти всегда
3. Как часто вы беспокоитесь о том, что вы слишком часто употребляете обезболивающие препараты?			
Никогда	Иногда	Часто	Всегда/Почти всегда
4. Вы когда-нибудь хотели прекратить прием обезболивающих препаратов?			
Никогда	Иногда	Часто	Всегда/Почти всегда
5. Как сложно вам было бы обойтись без приема обезболивающих препаратов?			
Не сложно	Достаточно сложно	Очень сложно	Невозможно

Приложение Б. Анкета для оценки качества жизни

Таблица Б.1 – Опросник SF-36 (шкала оценки качества жизни)

Опросник SF-36 (шкала оценки качества жизни)				
1. Как бы Вы в целом оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)				
1 Отличное	2 Очень хорошее	3 Хорошее	4 Посредственное	5 Плохое
2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)				
1 Значительно лучше, чем год назад	2 Несколько лучше, чем год назад	3 Примерно так же, как год назад	4 Несколько хуже, чем год назад	5 Гораздо хуже, чем год назад
3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми сталкиваетесь в течение своего обычного дня.				
Ограничивает ли вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает	
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта	1	2	3	
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3	
В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3	
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3	
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3	
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3	

Продолжение Таблицы Б.1

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми сталкиваетесь в течение своего обычного дня.			
Ограничивает ли вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3
4. Бывало ли за последние 4 недели так, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)		Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела		1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели		1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности		1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)		1	2
5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)		Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела		1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели		1	2
В. Выполнили свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно		1	2

Продолжение Таблицы Б.1

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)						
1 Совсем не мешало	2 Немного	3 Умеренно	4 Сильно	5 Очень сильно		
7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)						
Совсем не испытывал(а)				1		
Очень слабую				2		
Слабую				3		
Умеренную				4		
Сильную				5		
Очень сильную				6		
8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру)						
1 Совсем не мешала	2 Немного	3 Умеренно	4 Сильно	5 Очень сильно		
9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель.						
Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру)	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6

Продолжение Таблицы Б.1

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель.						
Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру)	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6
10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру в каждой строке)						
Все время			1			
Большую часть времени			2			
Иногда			3			
Редко			4			
Ни разу			5			
11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру)	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно	
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5	
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5	

Продолжение Таблицы Б.1

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру)	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение В. Опросники для оценки психического статуса и наличия бессонницы

Таблица В.1 – Опросник ISQ (Опросник для выявления бессонницы)

Ответьте на вопросы о качестве вашего сна в течение последнего месяца:					
1. Испытывали ли вы трудности при засыпании?					
Никогда	Не знаю	Реже, чем 1 раз в неделю	1-2 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-7 раз в неделю
2. Как часто вы чувствовали, что вам сложно поддерживать сон (не просыпаться в течение ночи)?					
Никогда	Не знаю	Реже, чем 1 раз в неделю	1-2 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-7 раз в неделю
3. Замечали ли вы частые пробуждения в течение ночи?					
Никогда	Не знаю	Реже, чем 1 раз в неделю	1-2 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-7 раз в неделю
4. Как часто ночной сон был беспокойным?					
Никогда	Не знаю	Реже, чем 1 раз в неделю	1-2 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-7 раз в неделю
5. Как часто вам казалось, что вы не высыпаетесь?					
Никогда	Не знаю	Реже, чем 1 раз в неделю	1-2 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-7 раз в неделю
Если в течение последнего месяца вас беспокоили симптомы нарушения сна, то ответьте также и на следующие вопросы:					
6. Насколько вас беспокоят проблемы со сном?					
Не беспокоит	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно	
7. Проблемы со сном влияют на вашу работу/учебу?					
Не влияют	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно	
8. Проблемы со сном влияют на вашу социальную активность?					
Не влияют	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно	
9. Проблемы со сном влияют на другие важные составляющие вашей жизни (например: личная жизнь, досуг)?					
Не влияют	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно	

Продолжение Таблицы В.1

10. Бываете ли вы раздражительны из-за проблем со сном?				
Нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
11. Отмечаете ли вы снижение концентрации внимания из-за проблем со сном?				
Нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
12. Чувствуете ли вы себя уставшим из-за проблем со сном?				
Нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
13. Насколько вы сонливы в течение рабочего дня?				
Нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно

Таблица В.2 – Шкала HADS (оценка тревоги и депрессии)

Оценка тревоги	
Выберите один наиболее подходящий ответ	
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе	
3	все время
2	часто
1	время от времени, иногда
0	совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться	
3	определенно это так, и страх очень велик
2	да, это так, но страх не очень велик
1	иногда, но это меня не беспокоит
0	совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	
3	постоянно
2	большую часть времени
1	время от времени и не так часто
0	только иногда

Продолжение Таблицы В.2

4. Я легко могу присесть и расслабиться	
0	определенно, это так
1	наверно, это так
2	лишь изредка, это так
3	совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	
0	совсем не испытываю
1	иногда
2	часто
3	очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться	
3	определенно, это так
2	наверно, это так
1	лишь в некоторой степени, это так
0	совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники	
3	очень часто
2	довольно часто
1	не так уж часто
0	совсем не бывает
Оценка депрессии	
Выберите один наиболее подходящий ответ	
1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	
0	определенно, это так
1	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени, это так
3	это совсем не так

Продолжение Таблицы В.2

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	
0	определенно, это так
1	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени, это так
3	совсем не способен
3. Я испытываю бодрость	
3	совсем не испытываю
2	очень редко
1	иногда
0	практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	
3	практически все время
2	часто
1	иногда
0	совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью	
3	определенно, это так
2	я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1	может быть, я стал меньше уделять этому времени
0	я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	
0	точно так же, как и обычно
1	да, но не в той степени, как раньше
2	значительно меньше, чем обычно
3	совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	
0	часто
1	иногда
2	редко
3	очень редко

Приложение Г. Шкала для оценки течения климактерического синдрома

Таблица Г.1 – Шкала Грина (шкала для оценки течения климактерического синдрома)

Пожалуйста, укажите, в какой степени вас в последнее время беспокоят какие-либо из этих симптомов. Поставьте галочку в соответствующей графе.			
1. Учащенное и сильное сердцебиение			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
2. Чувство напряженности или нервозности			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
3. Нарушения сна			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
4. Возбудимость			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
5. Приступы паники			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
6. Трудности в концентрации			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
7. Чувство усталости или нехватки энергии			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
8. Потеря интереса к большинству вещей			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
9. Чувство несчастья или депрессия			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
10. Плаксивость			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит

Продолжение Таблицы Г.1

Пожалуйста, укажите, в какой степени вас в последнее время беспокоят какие-либо из этих симптомов. Поставьте галочку в соответствующей графе.			
11. Раздражительность			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
12. Ощущение головокружения или обморочности			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
13. Давление или стеснение в голове или теле			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
14. Онемение или покалывание в частях тела			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
15. Головные боли			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
16. Боли в мышцах или в суставах			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
17. Потеря чувствительности в руках или стопах			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
18. Затрудненное дыхание			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
19. Приливы жара			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
20. Ночная потливость			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит
21. Потеря интереса к сексу			
Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Сильно беспокоит	Очень сильно беспокоит