



A nők és a migrén

ÁFRA JUDIT

WOMEN AND MIGRAIN

A migrén a lakosság 14%-át érintő betegség, előfordulása a 20–64 év közötti, aktívan dolgozó és nagyrészt reprodukzív korban lévő nők körében a legmagasabb, közel 20%. Migrénes nők 18–25%-ában jelentkezik roham a menses idejében is, de 7%-uknak csak a menseszhez kapcsolódóan van migrénroham. Ezen rohamok kiváltásában az ösztrogénszint változásának van döntő szerepe a kezelésben, a menses idejében alkalmazott kúraszerű NSAID, hosszú hatású triptánok, ösztrogénpótlás, csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátlók jönnek szóba. Hormonális fogamzásgátlás nem ellenjavallt migrénben. Kombinált fogamzásgátló csak aura nélküli migrénes nőkben javasolt, de ha a rohamok jelentősen gyakoribbá és/vagy erősebbé válnak vagy aura jelenik meg, el kell hagyni a kombinált készítményt. Körültekintéssel javasolt fokozott stroke-rizikó esetén. Aurával bevezetett migrénben csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátló adása javasolt. Terhesség idején a migrén a nők 55–91%-ában javul vagy megszűnik, legtöbbször az aurás migrén jelentkezik ebben az időszakban. A rohamkezelésben a nem gyógyszeres kezelést kell előnyben részesíteni, a haszon/kockázat arány mérlegelése alapján paracetamol, metamizol vagy a triptánok alkalmazhatók. A menses elmaradásával csak a nők 2/3-ában javul a migrén, de a jelentős hormonszint-ingadozás miatt rosszabbodhat is. A hormonpótlás nem ellenjavallt migrénekben, de előfordul, hogy a kezelés megkezdése után a migrén rosszabbodik.

Migraine is a headache disorder affecting 14% of general population, being even more prevalent (20%) among women in the 20–64 age group, who are actively working and are mainly at reproductive age. 18–25% of migrainous women have an attack related to menstrual cycle, 7% of them having an attack only at this period. Fluctuation of estrogen level may be responsible for these attacks, we can use NSAIDs, slowly acting triptans or progestin-only treatment as short-term prophylaxis. Hormonal contraception is not contraindicated in migraine. Combined (estrogen+progestin) treatment is proposed only in migraine without aura, but in case of more frequent and/or severe attacks or the appearance of an aura treatment should be stopped. In migraineurs with elevated risk of stroke combined hormonal contraception should be used with caution. In migraine with aura patients progestin-only contraception is possible. During pregnancy in 55–91% of migraineous women attacks disappear or are less severe. In most cases migraine with aura attacks occur during this period. Non-pharmacological treatments should be considered as first in the treatment of attacks, with consideration of risk/benefit ratio paracetamol, metamizol or triptans may be used. With the menopause in 2/3 of patients migraine gets better but because of the fluctuation of hormone levels it can be worse than before. Hormonal replacement therapy is not contraindicated in migrainous women but it can result in worsening of migraine.

**nők egészsége,
migrén, menses,
fogamzásgátlás,
terhesség, menopauza**

**womens' health,
migraine, menstruation,
hormonal contraception,
pregnancy, menopause**

dr. ÁFRA Judit (levelezési cím/correspondence): Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet/National Institute of Mental Health, Neurology and Neurosurgery; H-1145 Budapest, Amerikai út 57.
E-mail: ajudit1@gmail.com

Érkezett: 2023. október 24.

Elfogadva: 2024. január 9.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0119>

Az orvosi alapellátásban jelentkező betegek körében a fejfájás a 7. leggyakoribb panasz, a köhögés, fáradtság, derék/hát-fájás, láz, nehézlégzés és generalizált hasi fájdalom után következik a sorban, megelőzve a szédülést, mellkasi fájdalmat és oedemát (1). Lehet önálló betegség, de lehet más betegség tünete is. Az önálló fejfájásbetegségek közül a legismertebb, bár nem a leggyakoribb a migrén. A jellegzetes rohamok jól azonosíthatóak az ókori idők-ből származó leírásokban is, azonban a jól felismerhető klinikai képet magyarázó folyamatokat máig sem azonosították minden részletében. A migrén patomechanizmusára vonatkozóan sok elmélet látott napvilágot az idők során, régebben a rohamokat a testnedvek változásával, „idegi viharokkal” magyarázták és nagyon sokáig a lélek betegségének tartották. Ez utóbbi elméletre számos irodalmi mű is „támaszkodott”, gondoljunk csak arra, milyen gyakran menekültek a hősnők ájulás kíséretében vagy anélkül heves fejfájásra, esetleg egyenesen migrénre hivatkozva a számukra kényes helyzetekből. Ma már azonban a genetikai és funkcionális vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy a migrén genetikailag meghatározott, visszatérő komplex agyi működészavarban megnyilvánuló betegség. A trigeminovasculáris rendszer aktiválódása, a neurogén gyulladás biztosan szerepet játszik a rohamok kialakulásában. A szerotonin szerepe régóta ismert, a rohamkezelésben „gold standard”-ként számon tartott sumatriptan is a szerotoninreceptorok 1 B/D altípusain hat, azonban számos más neurotranszmitter szerepe is igazolódott a kutatások során. Az utóbbi években jelentek meg a szerotonin-1F-receptor-agonista ditánok, valamint a kalcitonin gén-relációs peptid (CGRP) útvonalon ható, migrénrohamban (gepántok) és megelőző kezelésben (rimegepánt, monoclonális CGRP-ellenes antitestek) is használható gyógyszerek, melyek az 1959-ben bevezetett, de mellékhatásai miatt már nem használatos metysergid (2) óta az első hatásmechanizmus alapján alkalmazott gyógyszerceportot jelentik a megelőző kezelésben (3).

Epidemiológiai adatok

A migrén előfordulása a teljes lakosságra vonatkoztatva 14%, nőkben a betegség gyakoribb, különösen a 20–64 év közötti, aktívan dolgozó és nagyrészt reprodukív korosztályban (4). Kilenc év alatti gyermekek között a különbség még nem számottevő (1. táblázat), a lányok aránya a meneses megjelenésével emelkedik, fiúkban a kor elő-

1. táblázat. A migrén előfordulása korcsoportok szerint (4)

Korcsoport	Férfiak	Nők
0–9 év	4,5%	5,6%
10–19 év	10,2%	15,3%
20–64 év	8,7%	18,6%
≥ 65 év	4,5%	10,6%
Összesen	8,6%	17%

rehaladtával a migrén sokszor egyre ritkábban jelentkezik.

Klinikai kép

A migrén rohamokban jelentkező fejfájás, melynek diagnosztikus kritériumrendszerét 1988-ban fogalmazták meg először, jelenleg a Fejfájások Nemzetközi Osztályozásának 2018-ban megjelent 3. kiadása az irányadó (ICHD 3). A rohamok gyakorisága lehet évi 1–2, de heti 2–3 is, időtartama 4–72 óra. Legalább öt roham szükséges a diagnózis felállításához. A fájdalom általában féloldali, lüktető; hányinger, de legalább az étvágy csökkenése, ezenkívül hányás, a külvilág ingerei iránti túlérzékenység (photo-phono- és osmophobia) kísérheti. A mindennapos tevékenységgel járó fizikai aktivitás, ami akár csak a fej megmozdítását jelenti, a fejfájást fokozza, sokszor a betegek ágynyugalomra szorulnak emiatt.

A betegek 20–25%-ában a rohamot aura vezet be, ami fokozatosan alakul ki és szűnik meg, általában 10–20 percig tart, időtartama 5–60 perc lehet. A fejfájás legfeljebb 1 órával követi az aurát, de előfordul, hogy az auratünetek még nem szűnnek meg, amikor elkezdődik a fejfájás. Leggyakoribb a vizuális aura, megkülönböztetünk pozitív (fénylő pontok, csillagok, vonalak) és negatív jelenségeket (kvadráns vagy hemianopsia, csőlátás). Ennél jóval ritkábban jelentkezhet végtagzsibbadás, gyengeség, száj körüli zsibbadás és beszédzavar is. Klinikai szempontból feltétlenül fontos megemlíteni, hogy az aurával járó migrén megjelenése és ismétlődése sokszor jóval kiszámíthatatlanabb, mint az aura nélküli migréné. Szintén gyakran fordul elő, hogy auratünetek akár fejfájás nélkül is a terhesség alatt jelentkeznek és az aurával járó migrén ritkábban javul terhesség alatt. Ez a migrénforma valamivel magasabb kockázatot jelent az ischaemiás kórképek (szívinfarktus, stroke, verőérszűkület) szempontjából, ezért fontos az egyéb kockázati tényezők (elhízás, dohányzás, hypertonia, diabetes) lehe-

tőség szerinti csökkentése és az ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók kerülése. Vannak migrénesek, akik már a roham előtti napon „megérzik” a közeledő rohamot, de ez nem aura (átmeneti idegrendszeri működészavar), hanem prodroma (thalamus-, hypothalamusaktiválódás). A prodroma tünetei sokban hasonlítanak a premenstruációs szindróma tüneteihez: lehet hangulat- és/vagy aktivitásváltozás, bizonyos ételek (például csokoládé) utáni fokozott vágy, szomjúságérzés, vízviszataratás, esetleg ájsítozás. A migrénrohamot leggyakrabban a stressz, fáradtság, rendszertelen alvás és étkezés, hormonális változások provokálják, de bizonyos ételek, italok, színezőanyagok és az időjárás változása is kiválthat rohamot. A kiváltó tényezők azonban semmiképpen sem tarthatók a betegség okának, sok olyan roham is van, amit semmilyen kiváltó tényezőhöz nem lehet kapcsolni.

Speciális szempontok migrénes nőknél

Migrén és menstruáció

Migrénes nők 18–25%-ában jelentkezik roham a menses idejében is, de 7%-uknak csak a menseshez kapcsolódóan van migrénrohama (6). Sokáig nem definiálták egyértelműen, mit is értünk menstruációs migrén alatt, ezért egymástól nagyon különböző adatok is napvilágot láttak gyakoriságával és jellemzőivel kapcsolatban. A menstruációs migrén nem szerepel külön diagnózisként a klasszifikáció jelenleg használatos 3. kiadásában sem, de az Appendixben megfogalmazták a tisztán menstruációs migrén, a menstruációhoz kapcsolódó migrén és a menstruációtól független migrén diagnosztikus kritériumait (2. táblázat). Ezen rohamok közül jóval gyakoribb a migrén aura nélkül, mint aurával. A menstruációs migrén kórisméjének felállításához szükséges a fejfájásnapló vezetése, amiben a rohamokat és a menstruációs időszakát is feltünteti a beteg. Ennek alapján menstruációs rohamnak tartjuk a menses előtti 2. naptól a menses 3. napjáig tartó időszakban jelentkező rohamokat. A menses előtti rohamokat a hirtelen ösztrodiolszint-csökkenés, míg a menses alatt kezdődő rohamokat az endometriumtól a menses első 48 órájában felszabaduló prosztaglandinok váltják ki legnagyobb valószínűséggel. Fontos hangsúlyozni, hogy a normális hormonszint-ingadozás is elegendő arra érzékeny migrénesekben a rohamok kiváltásához.

A menstruációs migrén rohamkezelésében ugyanazokat a gyógyszereket alkalmazzuk, mint

2. táblázat. A menstruációs migrén diagnosztikus kritériumai (5)

- | | |
|---------|--|
| A1.1.1. | Tisztán menstruációs migrén aura nélkül. |
| A. | Migrénrohamok menstruáló nőkben, melyek megfelelnek a migrén aura nélkül (1.1) kritériumainak. |
| B. | dokumentált és prospektíven követett három menstruációs ciklus alapján a rohamok kizárólag a menstruáció első napján ± 2 nappal jelentkeznek (azaz -2 és $+3$ nap között), három ciklus közül legalább két esetben, és nem fordulnak elő a ciklus más napjain. |
| A1.1.2. | Menstruációhoz kapcsolódó migrén aura nélkül. |
| A. | Migrénrohamok menstruáló nőkben, melyek megfelelnek a migrén aura nélkül (1.1) kritériumainak. |
| B. | Dokumentált és prospektíven követett három menstruációs ciklus alapján a rohamok jelentkeznek a menstruáció első napján ± 2 nappal (azaz -2 és $+3$ nap között), három ciklus közül legalább két esetben, emellett előfordulnak a ciklus más napjain is. |
| A1.1.3. | Menstruációtól független migrén aura nélkül. |
| A. | Migrénrohamok menstruáló nőkben, melyek megfelelnek a migrén aura nélkül (1.1) kritériumainak. |
| B. | A rohamok nem felelnek meg az A1.1.1 vagy A1.1.2 kritériumoknak. |

a nem menstruációs rohamokban, de szóba jön a menses idejére időzített rövid profilaxis is. Ez azt jelenti, hogy a menses időszakában mindennapos gyógyszereszedést javasolunk, aminek célja az, hogy a menstruációs migrént „kivédjük” és/vagy könnyebben kezelhetővé tegyük. Fontos a gyógyszereszedés idejének időzítése: abban az esetben, ha fogamzásgátlót szed a beteg, azokon a napokon javasolt a rövid profilaxis, amikor azt nem szedi, ha a menses kiszámítható, akkor előtte 2-3 nappal kezdve és a menses végéig folytatva. Kivételesen ettől némileg eltérhetünk, például olyan esetben, ha a migrén a menses 2. felében jelentkezik. Három ciklus alapján dönthetünk arról, hogy érdemes-e folytatni az adott kezelést. Használhatunk NSAID készítményeket (2×550 mg naproxen, $2-3 \times 200-400$ mg ibuprofen) vagy a migrén rohamkezelésében használt triptánok közül azokat, melyeknek hatása lassan alakul és hosszabb (frovatriptan, naratriptan) (7). Ezek off-label alkalmazásnak felelnek meg, Magyarországon jelenleg nincsenek forgalomban ezek a készítmények, de külföldön elérhetők.

Mivel a menstruációs rohamok nagy részének kialakulásában az ösztrogénszint csökkenése döntő szerepet játszik, nőgyógyász segítségével próbálkozhatunk a hormonszint stabilizálásával. Szóba jön ösztrogéntartalmú tapasz alkalmazása az érzékeny időszakban 6 napon át. Fogamzásgátlót szedő nőkben elegendő a fogamzásgátlóval megegyező mennyiségű ösztrogént tartalmazó tapasz, azoknál, akik nem szednek ilyet, napi 100 mg ösztrogént tartalmazó tapaszt javasolnak. További lehetőség kombinált fogamzásgátló használatkor a hormonmentes periódus rövidítése, esetleg folyamatos szedés. Az ösztrogén

3. táblázat. Terhességben és szoptatás alatt alkalmazható rohamgyógyszerek (12, 13)

Gyógyszer	Magzati kockázat		Szoptatás
	FDA	TERIS	
paracetamol	B	nincs	óvatosan
dihydroergotamin	X	minimális	ellenjavallt
ergotamin	X	bizonytalan	ellenjavallt
triptánok	C	bizonytalan	vs. lehetséges
acetilszalicilsav	C*	minimális	lehetséges
koffein	B	nincs	lehetséges
ibuprofen	B*	minimális	lehetséges
naproxen	B*	bizonytalan	lehetséges

FDA: Food and Drug Administration (USA), TERIS: Teratogen Information System.

FDA-értékelések:

A – kontrollált vizsgálatok alapján nincs kockázat.

B – nincs bizonyított kockázat emberi alkalmazás során.

C – a kockázat nem zárható ki / használható, ha a várható nyereség igazolja a használatot a lehetséges kockázat ellenére.

D – bizonyított kockázat / használható, ha a várható nyereség meghaladja a kockázatot.

X – ellenjavallt terhességben.

*D értékelés a terhesség 3. trimeszterében alkalmazva.

4. táblázat. Terhességben és szoptatás alatt alkalmazható rohamgyógyszerek (12, 13)

Gyógyszer	Magzati kockázat		Szoptatás
	FDA	TERIS	
metoprolol	C**	bizonytalan	lehetséges
propranolol	C**	bizonytalan	lehetséges
gabapentin	C	bizonytalan	vs. lehetséges
topiramát	C	bizonytalan	óvatosan
valproát	D	mérsékelt	lehetséges
flunarizin	nincs adat	nem meghatározott	ellenjavallt
amitriptylin	C	valószínűtlen	aggályos

FDA: Food and Drug Administration (USA), TERIS: Teratogen Information System.

FDA értékelések:

A – kontrollált vizsgálatok alapján nincs kockázat.

B – nincs bizonyított kockázat emberi alkalmazás során.

C – a kockázat nem zárható ki / használható, ha a várható nyereség igazolja a használatot a lehetséges kockázat ellenére.

D – bizonyított kockázat / használható, ha a várható nyereség meghaladja a kockázatot.

X – ellenjavallt terhességben.

**D értékelés túlhordás vagy terminus esetén.

azonban egyértelműen növeli a stroke-rizikót, aurával járó migrénben egyáltalán nem javasolt. Aura nélküli migrénben is fokozott körültekintéssel szabad alkalmazni egyéb stroke-rizikót fokozó tényezők (elhízás, dohányzás, hypertonia, diabetes) fennállása esetén. Nem emeli a stroke-

rizikót a csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátló, ennek használata jelentős javulást hozhat menstruációs migrénben (8).

Fontos a beteg figyelmét felhívni a provokáló tényezők lehetőség szerinti elkerülésére is. A menstruációhoz kapcsolódó hormonális ingadozás már önmagában a legtöbb nőben elegendő a roham provokálásához, de ha egyéb, kiiktatható provokáló tényezők is egyidejűleg jelen vannak (például túl kevés vagy túl sok alvás, étkezés kimaradása, az adott betegben migrént provokáló ételek/italok), akkor a roham biztosabban megjelenik, a szokottnál erősebb/hosszabb lehet.

Migrén és terhesség

A migrént sokáig a terhesség során rizikótényezőként tartották számon (9). A terhesség alatt, amikor a ciklusos hormonműködés szünetel, a migrén a nők 55–91%-ában javul vagy megszűnik, 5–30%-ban nem változik, 4–8%-ban azonban rosszabbodik vagy éppen a terhesség alatt jelenik meg. Az aura nélküli migrén gyakrabban javul, mint az aurával bevezetett migrén (10). Előfordul azonban, hogy a terhesség alatt megváltozik a migrénes aura és gyakoribb az is, hogy csak aura jelentkezik fejfájás nélkül. Ilyen esetben szükséges a sinus thrombosis és arteriovenosus malformatio kizárása (11). A terhesség során a migrén kezelésének lehetősége korlátozott, azonban az erős és főként ismétlődő hányással járó rohamok az anyára és a magzatra nézve is veszélyt jelenthetnek, így a kezelés szükségessé válik.

Ebben az időszakban előtérben állnak a nem gyógyszeres kezelés lehetőségei, még fontosabb a kiváltó tényezők kerülése, szóba jöhet relaxáció vagy autogén tréning. Népszerűek a gyógynövények, azonban fontos felhívni a kismamák figyelmét arra, hogy ami természetes, az nem feltétlenül veszélytelen is, például a kerti székfű abortuszt is okozhat. A migrén kezelését már a terhesség tervezésekor szükséges módosítani, sajnos a kezelésben használt gyógyszerek többsége veszélyt jelent a magzatra, különösen igaz ez a megelőzésben használt készítményekre. A rohamban és a megelőző kezelésben használható gyógyszereket terhesség és szoptatás időszakában a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

A szülést követő első hétben a nők 30–40%-ában jelentkezhet fejfájás, különösen akkor, ha a családban van migrénes. A migrénes nőkben ebben az időszakban általában enyhébb roham jelentkezik. Előfordul az is, hogy élete első migrénrohamát ebben az időszakban éli át valaki, de ez még nem jelenti azt, hogy feltétlenül migrénes lesz, hiszen a diagnózis felállításához öt roham szükséges aura nélküli migrén esetében. A szülést

követő héten jelentkező migrénrohamok kiváltásában szerepelhet a terhesség alatti magas ösztrogénszint csökkenése, a terhesség során a szertoninmetabolizmus változása, esetleg a 2–3. trimeszter során emelkedő endorfinszint (10).

Migrén és fogamzásgátlás

Fogamzásgátló szedése többféleképpen befolyásolhatja a migrént: a migrénesek harmadában észlelhető rosszabbodás, másik harmadukban javulás és a harmadik harmadban pedig nincs változás. Előfordul, hogy a migrén vagy a migrénes aura fejfájással vagy a nélkül a fogamzásgátló szedésekor jelenik meg. A fogamzásgátlók önmagukban is növelhetik a thromboemboliás betegségek kialakulásának esélyét, ezt a kockázatot az aurával (különösen a komplex vagy elhúzódó) járó migrén, valamint a dohányzás, elhízás és hypertonia kicsit tovább emeli. Korábban ezért aurás migrénben fokozott körülménnyel javasolták a kombinált fogamzásgátlók adását, ma már egyértelműen ellenjavallt. Az aura nélküli migrénben is minél alacsonyabb hormontartalmú tabletta használatát javasolják. A kezelés felfüggesztése javasolt, ha az aura nélküli migrén jelentősen romlik a fogamzásgátló szedése alatt (gyakoribb és/vagy erősebb rohamok) vagy aura jelenik meg. Amennyiben nem lehetséges a kombinált fogamzásgátlás, csak progeszteront tartalmazó készítmények javasolhatók, ezek nem emelik a stroke rizikóját (14).

Menopauza és migrén

A menstruáció a migrént provokáló tényezők között előkelő helyet foglal el, a menses elmárádásával csak a nők 2/3-ában javul a migrén, a férfi:nő arány a menopauza időszakában is 1:2,5. A javulás megnyilvánulhat a rohamok ritkulásában, enyhébb lefolyásában, illetve aurával járó migrénben lehet, hogy a menopauza után csak az auratünetek ismétlődnek fejfájás nélkül. A migrénes nők egy része azonban életében először a menopauza időszakában jelentkezik fejfájásambulancián a migrén jelentős rosszabbodása, változása vagy esetleg az újonnan jelentkező migrén miatt (10).

A menopauza során észlelhető rosszabbodás hátterében a jelentős hormonszint-ingadozás állhat. Ez a sebészi menopauza esetén még kifejezettebb lehet, ami a migrén rosszabbodását idézheti elő. A hormonpótlás nem ellenjavallt migrénesekben, de előfordul, hogy a kezelés megkezdése után a migrén rosszabbodik. Ilyen esetekben alkalmazhatunk hagyományos profilaxist, nőgyógyász bevonásával a menstruációs migrén kezeléséhez hasonlóan szóba jöhet folyamatos ösztrogénadás. A plazma ösztrogénszintje jóval egyenletesebb transzdermalis, mint orális adagolás esetén, ezért inkább ez a forma javasolt. A migrén javulása leginkább a transzdermalis ösztrogén és progesztogén együttes alkalmazásakor tapasztalható. Kedvező tapasztalatokról számoltak be tibolonkezelés mellett is (15).

Irodalom

- Ponka D, Kirlaw M. Top 10 differential diagnoses in family medicine. *Headache Can Fam Physician* 2007;53:1733.
- Edmeads JG. Migraine. *CMAJ* 1988;138:107-13.
- Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain* 2022;23(1):67. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
- Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain* 2022;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: A distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol* 2021;20:304-15. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30482-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30482-8)
- Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013;14:1-9. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-7>
- Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 2012; 13(3):177-89. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0424-y>
- Philipp EE. Obstetrics in general practice. Minor disorders of pregnancy. *BMJ* 1964;i:749-52. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5385.749>
- MacGregor A. Migraine in women. *United Kingdom: Martin Dunitz*; 1999. <https://doi.org/10.4324/9780203427187>
- Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ* 2008;336:1502-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.39559.675891.AD>
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*; 2005.
- Friedman JM, Polifka JE. Teratogenic effects of drugs. *Baltimore: Johns Hopkins Press*; 2000.
- Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco RC. Role of estrogens in menstrual migraine. *Cells* 2022;8:1355. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
- Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause* 2006;13:818-25. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000227399.53192.f5>