

# Эстроген-ассоциированная мигрень и гормональная контрацепция



Пустотина О.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

В работе дано определение мигрени, ее эпидемиология, диагностика и патогенез. Также затронута тема лечения и подробно описаны меры профилактики эстроген-ассоциированной мигрени. В число последних входят: пролонгированный режим приема комбинированных гормональных контрацептивов (КГК); дополнительное назначение эстрогенов во время безгормонального интервала (БГИ) приема КГК или в перименструальном периоде естественного менструального цикла; сокращение БГИ при циклическом режиме приема КГК; чисто гестагенные контрацептивы с дезогестрелом.

## Ключевые слова:

эстроген, мигрень, головная боль, половые гормоны, комбинированные гормональные контрацептивы

## Estrogen-associated migraine and hormonal contraception

*Pustotina O.A.*

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

In this paper migraine definition, its epidemiology, diagnosis and pathogenesis are given. Also treatment was touched on the topic and preventive services of estrogen-associated migraine are specified. The latter comprises: prolonged combined hormonal contraceptives (CGC) intake regime; additional estrogens administration during hormone-free interval (HFI) of CGC intake or in perimenstrual period of natural menstrual cycle; HFI reduction in case of cyclic mode of CGC administration; pure hormonal contraceptives with desogestrel.

## Keywords:

estrogen, migraine, headache, sex hormones, combined hormonal contraceptives

**М**игрень – одна из тяжелых форм головной боли, характеризующаяся периодически повторяющимися приступами интенсивной пульсирующей боли преимущественно в одной половине головы. В большинстве случаев боль сопровождается тошнотой, иногда рвотой, фоно- и фотофобией, усиливается при физической активности [45]. Мигренозный приступ длится от 2 ч до 3 сут, причиняя не только тяжелые страдания, нередко приводящие к депрессии и потере трудоспособности, но и снижающие качество жизни, оказывающие негативное воздействие на семейную и общественную жизнь, а также на трудовую деятельность [1].

## Эпидемиология

Мигренозной головной болью страдает более 12% населения во всем мире, при этом у женщин она встречается

в 3 раза чаще, чем у мужчин [27]. Более 70% случаев мигрени у женщин ассоциировано с менструальным циклом: первые приступы появляются в период менархе, достигают максимальной распространенности в 20–55 лет и проходят после менопаузы [26, 32, 53]. Строгая корреляция частоты головных болей с флюктуацией гормонов во время менструального цикла показывает, что определяющим фактором в развитии мигрени у женщин является циклическое снижение уровня эстрогенов. Эстроген-ассоциированная, или менструальная, мигрень проявляется в периоды резкого падения уровня эстрогенов после достижения ими пиковых концентраций: как правило, перед менструацией и после овуляции [31]. Причем к менструальной мигрени приводит именно резкое снижение, а не дефицит эстрогенов. Значимые колебания уровня женских половых гормонов начинаются еще в препубертатном возрасте, поэтому приступы циклических головных болей могут появиться и до насту-

пления менархе. Анализ состояния здоровья у подростков показал, что ежемесячными головными болями страдают 25% девочек 9–12 лет, и только у половины из них отмечены менструации [14]. Пик распространенности мигренозных головных болей приходится на перименопаузальный период и достигает 41% среди женщин 40–50 лет, что обусловлено выраженной нестабильностью работы яичников в этом возрасте [25]. Частота мигрени значительно уменьшается после стабилизации уровня эстрогенов в постменопаузальном периоде [25], а также во время беременности и лактации [42].

Согласно классификации Международного общества головной боли (International Headache Society) [21], истинной менструальной мигренью называют приступы головной боли, возникающие в промежутке между 2 днями до и первыми 3 днями начала менструации, в течение не менее двух из трех циклов. Она встречается у 7–21% женщин, страдающих мигренозными головными болями [32]. Более часто – у 35–56% женщин [32] – приступы возникают не только в перименструальном периоде, но и в другие дни цикла и называются менструально-ассоциированной мигренью.

### Эстроген-ассоциированная мигрень при приеме эстрогенсодержащих препаратов

Эстроген-ассоциированную головную боль также могут вызвать циклический прием комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), прекращение терапии эстрогенсодержащими препаратами или нарушение режима их приема.

### Диагностика мигренозных головных болей и ауры (по материалам WHO, Family Planning, 2011) [55]

Если женщина сообщает о периодическом появлении сильных головных болей, необходимо установить их отношение к мигрени путем опроса. При ответе «да» хотя бы на 2 вопроса устанавливая диагноз «мигрень».

*За последние 3 мес сопровождалась ли головная боль следующими симптомами:*

- тошнотой или рвотой;
- непереносимостью света и звуков;
- ограничивала ли головная боль работоспособность, учебу или повседневные дела как минимум на 1 день?

Если женщина утвердительно отвечает и на нижеприведенный вопрос, устанавливают диагноз «мигренозная аура».

*Были ли у вас случаи, когда в глазах появлялось яркое пятно, сохранявшееся на протяжении 5–60 мин со снижением четкости зрения (обычно односторонним), после которого появлялась головная боль?*

### Патогенез

Патогенез мигрени сложен и полностью не изучен. В последние годы накоплены научные и экспериментальные данные о важной патогенетической роли различных биологически активных веществ, и среди них наибольшее значение придается нарушению обмена серотонина [15]. Серотонин выполняет в организме многообразные функции:

поддерживает тонус гладкомышечных волокон (в сосудах, кишечнике, матке), будучи одновременно медиатором центральной нервной системы (ЦНС) (нейротрансммитером). Центральное действие серотонина проявляется снижением болевой чувствительности, блокировкой центра отрицательных эмоций и антидепрессивным эффектом, а также успокаивающим действием за счет подавления мозговой возбудимости и обеспечения баланса между сном и бодрствованием [31, 32].

Во время приступа мигрени количество серотонина в крови резко падает, вызывая расширение и перерастяжение сосудов твердой мозговой оболочки, в иннервации которых участвуют тригемино-вазкулярные волокна тройничного нерва. Активация тригемино-вазкулярной системы занимает центральное место в патогенезе мигрени. Она сопровождается нейрогенным воспалительным отеком сосудистой стенки с выделением большого количества воспалительных нейропептидов: кальцитонин-ген-связанного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP), нейрокина А (NK-A), субстанции Р (SP) и др., усилением активности циклооксигеназы и синтеза простагландинов. Снижение уровня серотонина в ЦНС нарушает центральную регуляцию боли и повышает чувствительность болевых рецепторов тригемино-вазкулярной системы [4, 41].

Одним из триггеров аномальной сенсibilизации мозга является флюктуация женских половых гормонов, которые, воздействуя на нейротрансммитерные и тригемино-вазкулярную системы, а также на обмен простагландинов, ионов магния и оксида азота, активно включаются в патогенез менструальной мигрени [31, 32]. Резкое снижение концентрации эстрогенов в конце лютеиновой и начале фолликулярной фазы менструального цикла тормозит активность серотонинергической, опиатной и глутаматергической систем и стимулирует симпатическую нервную систему. В результате подавляется энергетический обмен, в то время как нейрональная возбудимость остается высокой, вызывая феномен распространяющейся корковой депрессии. Она характеризуется нарушением трансмембранных ионных потоков и увеличением внутриклеточного кальция на фоне накопления в синаптической щели внеклеточного калия, глутамата, арахидоновой кислоты и оксида азота, что усиливает сенсibilизацию (возбудимость) тригемино-сосудистых нейронов, вызывающих пульсирующую боль [40, 55]. В исследовании, опубликованном в 2017 г., было показано, что снижение серотонинергической активности и развитие мигренозного приступа обусловлено не только падением уровня серотонина, но также и временной резистентностью его церебральных рецепторов, возникшей в результате предшествовавшей их стимуляцией высокой концентрацией серотонина в ответ на пиковый подъем секреции эстрогенов в середине второй фазы менструального цикла [16].

Еще в начале 1970-х гг. В.В. Somerwille [46, 47] доказал, что введение эстрогена в предменструальный период существенно откладывало мигренозный приступ у женщин с тяжелой менструальной мигренью, но не влияло на время возникновения менструации. И напротив, введение прогестерона откладывало начало менструации, но не влияло на время возникновения приступов мигрени.

## Лечение эстроген-ассоциированной мигрени

Лечение приступов эстроген-ассоциированной мигрени не отличается от других видов мигренозной головной боли. С этой целью используются триптаны, нестероидные противовоспалительные средства, препараты магния, эрготамины и различные комбинации лекарственных средств [56]. При этом следует учитывать, что менструальная (эстроген-ассоциированная) мигрень протекает более тяжело: приступы головной боли более интенсивные и длительные, редко ассоциированы с аурой и значительно чаще резистентны к специфической терапии [39, 56]. Эффективность используемых препаратов при купировании приступа менструальной мигрени варьирует от 32 до 73% [56].

## Профилактика эстроген-ассоциированной мигрени

### Гормональная контрацепция и эстроген-ассоциированная мигрень

Доказанная триггерная роль эстрогенов в развитии менструальной мигрени дает широкие возможности для профилактики мигренозных приступов с использованием КГК, механизм действия которых обусловлен стабилизирующим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и предотвращением колебаний уровня женских половых гормонов, связанных с менструальным циклом [11, 20]. Так, 81% женщин, страдающих менструальной мигренью, отметили исчезновение мигренозных приступов после применения методов гормональной контрацепции [8]. В то же время, учитывая возможные сосудистые осложнения, ассоциированные с мигренью, необходимо дифференцированно подходить к назначению КГК. Так, по данным эпидемиологического анализа 25 887 случаев ишемического инсульта среди женщин 15–49 лет [12], мигренозная головная боль, с аурой или без нее, является независимым фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения.

Было показано, что прием КГК у женщин, страдающих мигренью с аурой, увеличивает риск инсульта еще в 2 раза [ОР 6,06 (3,07–12,05) и 2,65 (1,91–3,67) соответственно], поэтому, согласно критериям безопасности методов контрацепции (ВОЗ, 2015) [54], любые виды эстроген-содержащих препаратов (таблетки, пластырь, кольцо) им противопоказаны. В то же время авторы систематизированного обзора, опубликованного в 2017 г. [10], подвергают сомнению такую концепцию, основанную в основном на публикациях 1970-х годов с использованием высокодозированных КГК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ). По данным исследований с низкодозированными КГК, средства, содержащие 20–25 мкг ЭЭ, не влияют на риск артериальных тромбозов у женщин, страдающих мигренью с аурой, а пролонгированный ежедневный прием КГК с 10–15 мкг ЭЭ может снизить частоту мигренозных приступов и риск инсульта [43, 7].

Назначение КГК женщинам с мигренозными головными болями без ауры, характерной для большинства менструально-ассоциированных приступов, не только не повышает,

а наоборот, достоверно снижает риск инсульта в сравнении с теми, кто не использует гормональную контрацепцию [ОР 1,77 (95% ДИ 1,09–2,88) и 2,24 (95% ДИ 1,86–2,69) соответственно]. Но, несмотря на отсутствие противопоказаний к применению КГК при менструальной мигрени без ауры, нужно учитывать их неоднозначное влияние на течение заболевания, напрямую зависящее от используемого режима. По данным систематического обзора Massiou H. и соавт. [33] при стандартном циклическом режиме приема КГК 39–65% женщин не обнаруживают каких-либо изменений течения мигрени, 3–35% – отмечают улучшение и 18–50% – ухудшение. Симптомы мигрени могут также впервые появиться при приеме КГК, хотя у многих женщин постепенно уменьшаются с увеличением длительности использования контрацептива [2]. Популяционное исследование с участием 46 506 женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), показало, что частота головных болей при приеме КОК увеличивается с возрастом. Если в 20–24 года ей страдают 22% женщин, в 25–29 – 28%, то в 30–34 – 33% и в 35–39 – более 37%. При этом была выявлена прямая корреляционная зависимость от дозы ЭЭ и отсутствие связи с чистогестагенными контрацептивами (ЧГК) [48].

Головная боль, ассоциированная с КГК, как правило, возникает в свободный от приема гормонов период, когда первоначально сывороточный уровень стероидов резко снижается и затем происходит кратковременный выброс эндогенных эстрогенов и прогестерона. Так, падение уровня эстрогенов в течение 4–7-дневного безгормонального интервала (БГИ) в приеме КГК сопоставимо со снижением, наблюдаемым при естественном менструальном цикле [28].

Для уменьшения частоты и выраженности приступов циклических эстроген-ассоциированных головных болей как в течение естественного менструального цикла, так и во время приема КГК международные эксперты рекомендуют:

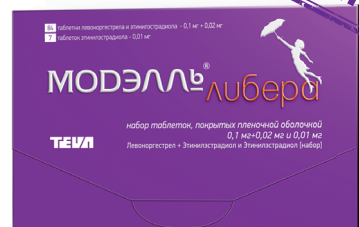
- пролонгированный режим приема КГК;
- дополнительное назначение эстрогенов во время БГИ при приеме КГК или в перименструальном периоде естественного менструального цикла;
- сокращение БГИ при циклическом режиме приема КГК;
- ЧГК с дезогестрелом.

### Пролонгированный режим приема комбинированных гормональных контрацептивов

Пролонгированный режим приема КГК с отсутствием БГИ позволяет исключить ежемесячное снижение уровня эстрогенов, характерное как для естественного менструального цикла, так и для циклического приема КГК, и предотвратить большинство неблагоприятных проявлений, связанных с этим периодом [35]. Так, после перехода с циклического (21/7) на пролонгированный режим (168/7) приема КОК, содержащего дроспиренон и 30 мкг ЭЭ, у 102 женщин значительно уменьшились количество и выраженность приступов головной боли [49]. Аналогичные результаты были получены при пролонгированном использовании трансдермального пластыря и вагинального кольца [50].



РЕВОЛЮЦИОННАЯ!  
НОВИНКА



# МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА

Революционный<sup>1</sup> контрацептив, который сокращает количество менструаций до 4 раз в год<sup>2</sup>.

- Применяется в мире уже более 8 лет, являясь одним из лидеров на рынке контрацептивов США<sup>3, 4</sup>.
- Обеспечивает **пролонгированную<sup>5</sup> защиту** от незапланированной беременности<sup>2, 6, 7</sup> за счет подавления овуляции и отсутствия безгормональных промежутков<sup>2, 8</sup>.

**Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. Регистрационный номер:** ЛП-003921. Торговое название: МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** левоноргестрел + этинилэстрадиол и этинилэстрадиол [набор]. **Лекарственная форма:** набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген). **Показания к применению:** Пероральная контрацепция. **Противопоказания:** тромбозы и тромбозоидии; состояния, предшествующие тромбозу; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами; неконтролируемая артериальная гипертензия; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени; опухоли печени; тяжелая дислипотеинемия; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременное применение с препаратами зверобоя продырявленного; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; период постменопаузы. **Полная информация – см. инструкцию по применению. Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь непрерывно в течение 91 дня по 1 таблетке в сутки в одно и то же время в порядке, указанном на упаковке. Каждый последующий цикл приема препарата длительностью 91 день начинают без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. **Полная информация – см. инструкцию по применению. Побочное действие:** наиболее частые побочные эффекты – грибковые инфекции, назофарингит, депрессия, головная боль, мигрень, тошнота, боль в области живота, акне, боль в спине, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения, метроррагия, чувствительность молочных желез, увеличение массы тела. **Полная информация – см. инструкцию по применению. Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

TEVA

1. Первый препарат на Российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня [girls.rosminzdrav.ru](http://girls.rosminzdrav.ru) 22.11.2016. 2. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. 3. Препарат впервые зарегистрирован в США 24.10.2008 г. с торговым наименованием LoSeasonique. 4. IMS retail audit data base, 2016. 5. Препарат принимают в непрерывном режиме 91 день. 6. При правильном режиме приема. 7. Индекс Перля был посчитан с учетом беременностей, возникших в результате нарушения режима приема препарата и составил 2,74. 8. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception*. 2008;77(3):162–170.

Отпускается по рецепту, предназначено для информирования специалистов здравоохранения, не предназначено для демонстрации пациентам. Подробную информацию по препаратам линейки МОДЭЛЛЬ вы можете найти на сайте: [www.модельотностей.рф](http://www.модельотностей.рф). Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35; тел.: +7(495) 644 22 34 (35), ММAM-RU-00259-DOK-PHARM

Реклама

Пролонгированный режим приема эстроген-содержащих ГК не имеет дополнительных противопоказаний к использованию [54] и ассоциирован с такими медицинскими рисками, что и циклический режим [22]. В исследованиях по безопасности пролонгированного режима в сравнении с циклическим не обнаружено изменения риска развития венозных или артериальных тромбозов, изменений показателей артериального давления, липидного и углеводного обмена, а также периода восстановления фертильности после отмены [35, 23]. Кохрановский обзор 216 исследований показал, что пролонгированный и циклический режимы приема КГК сопоставимы по эффективности и количеству продолжающих пользователей, а также не отличаются по длительности кровотечений отмены и частоте нерегулярных кровотечений [17].

#### **Дополнительное назначение эстрогенов во время БГИ приема КГК или в перименструальном периоде естественного менструального цикла**

Снижение сывороточной концентрации эстрадиола в конце лютеиновой фазы естественного менструального цикла эквивалентно его снижению после прекращения использования КОК, содержащих 20–25 мкг ЭЭ, поэтому традиционные КГК, используемые циклически, не предотвращают менструальную мигрень, а ЭЭ, содержащие 30–35 мкг, могут ее даже ухудшить. Предупреждение мигренозных приступов при приеме КГК у большинства женщин происходит при снижении уровня эстрогенов не более чем на 10 мкг. Поэтому женщинам с эстроген-ассоциированной мигренью при приеме КГК, содержащих 20–25 мкг ЭЭ, в БГИ рекомендуется дополнительно принимать 10 мкг эстрадиола ежедневно, тогда как при приеме КГК с 30–35 мкг ЭЭ –  $\geq 20$  мкг [18]. В одном исследовании было показано, что применение 0,9 мг конъюгированных эстрогенов, что соответствует 10 мкг эстрадиола, в течение 7 дней БГИ после 21-дневного цикла приема КОК с 20 мкг ЭЭ на 78% снизило число дней головной боли в месяц [9]. При использовании контрацептивного пластыря, содержащего 20 мкг ЭЭ с норэргестромином, в БГИ назначается однократная доза 0,1 мг трансдермального 17 $\beta$ -эстрадиола [51].

Еще более эффективной профилактикой менструальной мигрени, как и других менструально-ассоциированных побочных эффектов, является сочетание пролонгированного режима КОК с дополнительным приемом низкой дозы эстрогена в БГИ.

Модэлли Либера – первый микродозированный КОК, зарегистрированный в нашей стране, для пролонгированного применения в течение 91 дня, сокращающий число менструаций до 4 в год. Каждая упаковка контрацептива содержит 84 активных таблетки с 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг ЭЭ вместо плацебо [3, 18]. Такой режим обеспечивает не только лучшую фолликулярную супрессию и, возможно, контрацептивный эффект, но и предотвращает значимое снижение эстрадиола после окончания приема активных таблеток, являющееся триггером приступа эстроген-ассоциированной мигрени. По мнению международных экспертов, применение пролонгированного режима КОК с дополнительной дозой ЭЭ вместо БГИ – не только безо-

пасный и надежный метод контрацепции, но и эффективный способ снижения проявлений предменструального синдрома, в том числе приступов головной боли, эндометриоза и дисменореи [5, 24].

У женщин, страдающих менструальной мигренью и имеющих абсолютные противопоказания к использованию КГК, можно использовать трансдермальные формы эстрадиола в виде пластыря (0,1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола однократно) или геля (1,5 мг 17 $\beta$ -эстрадиола ежедневно) в течение первых 7 дней менструального цикла [3].

#### **Сокращение БГИ при циклическом режиме приема КГК**

подразумевает замену КГК с 4–7-дневными перерывами на новый циклический КОК с 2-дневным БГИ. В его состав входит 26 таблеток, содержащих эстрадиола валерат и диенгест с динамическим режимом дозирования, и 2 таблетки плацебо. Последние активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата (эквивалентно 10 мкг эстрадиола), что незначительно снижает уровень эстрогена в БГИ и предотвращает приступы менструальной мигрени у большинства женщин [37].

#### **Чисто гестагенные контрацептивы с дезогестрелом**

Прогестерон является агонистом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и обладает выраженным нейропротективным эффектом, оказывая в том числе противосудорожное, антидепрессивное и противомигренозное действие [19, 34]. Доказана эффективность контрацепции на основе только синтетического гестагена в профилактике мигрени с аурой, не связанной с эстрогенами [34], тогда как при эстроген-зависимой мигрени имеют значение вид гестагена и его механизм действия. В частности, пероральные ЧГК, содержащие 75 мкг дезогестрела в одной таблетке, не только не повышают риск сосудистых осложнений и поэтому могут безопасно назначаться при мигрени с аурой [54], но и достоверно уменьшают тяжесть менструальных мигренозных головных болей (длительность, интенсивность, число дней приема анальгетиков), в том числе у женщин с прогрессирующей мигренью на фоне приема КОК [34, 36]. Более того, при замене КОК на ЧГК с дезогестрелом купируется большинство других эстроген-зависимых побочных эффектов: тошнота – у 92%, нагрубание молочных желез – у 90%, отеки – у 74% и дисменорея – у 93% женщин [44]. Данные эффекты можно распространить и на подкожный имплантат, содержащий метаболит дезогестрела – этоногестрел.

Другие пероральные ЧГК, так же как и внутриматочный контрацептив с левоноргестрелом, механизм действия которых не связан со стойким ингибированием гормональных колебаний в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, не будут эффективны при профилактике эстроген-ассоциированных мигренозных головных болей. Внутримышечные инъекции депо-медроксипрогестерона ацетата, хотя и блокируют флюктуацию половых гормонов, могут повышать риск тромботических осложнений, поэтому женщинам с мигренью их назначать не рекомендуется [54].

## Заключение

Таким образом, эстроген-ассоциированная мигренозная головная боль, несмотря на высокую распространенность, выраженность клинических симптомов и частую резистентность к специфической терапии, имеет широкие воз-

можности профилактики с использованием современных методов гормональной контрацепции. Наиболее перспективными в этом плане являются микродозированные КГК в пролонгированном режиме с дополнительным приемом низкой дозы ЭЭ вместо плацебо и ЧГК с дезогестрелом.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Пустотина Ольга Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва  
E-mail: pustotina@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Headache disorders. Fact sheet. Updated April 2016. № 277, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/ru/> (in Russian)
2. Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K., et al. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology* 2006; 66: 349–53.
3. Almen-Christensson A., Hammar M., Lindh-Astrand L., et al. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17- $\beta$ -estradiol: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril*. 2011; 96 (2): 498–500.
4. Bernstein C., Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012; 8: 89–99.
5. Bonnema R.A., Spencer A.L. The new extended-cycle Levonorgestrel-ethinyl estradiol oral contraceptives. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2011; 5: 49–54
6. Burstein R., Jakubowski M., Rauch S.D. The science of migraine. *J Vestib Res*. 2011; 21: 305–14.
7. Calhoun A., Ford S., Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*. 2012; 52: 1246–53.
8. Calhoun A., Ford S. Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse. *Headache*. 2008; 48: 1186–93.
9. Calhoun A.H. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J*. 2004; 97 (9): 819–22.
10. Calhoun A.H. Hormonal contraceptives and migraine with aura — is there still a risk? *Headache*. 2017; 57: 184–93.
11. Calhoun A. Four hypotheses for understanding menstrual migraine. *Female Patient*. 2004; 29: 38–43.
12. Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M., et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 489.e1–7.
13. Couturier E.G., Bomhof M.A., Neven A.K., van Duijn N.P. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia*. 2003; 23 (4): 302–8.
14. Crawford M.J., Lehman L., Slater S., et al. Menstrual migraine in adolescents. *Headache*. 2009; 49 (3): 341–7.
15. Deen M., Christensen C.E., Hougaard A., et al. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia*. 2017; 37: 251–64.
16. Deen M., Hansen H.D., Hougaard A., et al. Low 5-HT<sub>1B</sub> receptor binding in the migraine brain: A PET study. *Cephalalgia*. 2017 March 15. doi: 10.1177/0333102417698708.
17. Edelman A. et al. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29 (7): CD004695.
18. Edlow A.G., Bartz D. Hormonal contraceptive options for women with headache: a review of the evidence. *Rev Obstet Gynecol*. 2010; 3: 55–65.
19. Finocchi C., Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neuro Sci*. 2011; 32 (S1): S31–5.
20. Grow D.R. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002; 29: 425–36.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3<sup>rd</sup> ed. *Cephalalgia*. 2013; 33: 629–808.
22. Jacobson J.C., Likis F.E., Murphy P.A. Extended and continuous combined contraceptive regimens for menstrual suppression. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57: 585–92.
23. Klipping C., Duijkers I., Fortier M.P., et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20  $\mu$ g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012; 38 (2): 73–83.
24. Kroll R., Reape K.Z., Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinylestradiol. *Contraception*. 2010; 81: 41–8.
25. Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*. 1999; 53 (3): 537–42.
26. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68 (5): 343–9.
27. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41 (7): 646–57.
28. Ludicke F., et al. Dose finding in a low-dose 21-day combined oral contraceptive containing gestodene. *Contraception*. 2001; 64 (4): 243–8.
29. Maasumi K., Tepper S.J., Kriegler J.S. Menstrual migraine and treatment options. Review. *Headache*. 2016 Dec 2. doi: 10.1111/head.12978.

30. Macone A.E., Perloff M.D. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (4): 387–97.
31. Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – pt I. *Headache.* 2006; 46 (1): 3–23.
32. Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – pt 2. *Headache.* 2006; 46 (3): 365–86.
33. Massiou H., MacGregor E.A. Evolution and treatment of migraine with oral contraceptives. *Cephalalgia* . 2000, 20: 170–4.
34. Merki-Feld G.S., Imthurn B., Langner R., et al. Positive effects of the progestin desogestrel 75 µg on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. *J Headache Pain.* 2015; 16: 39.
35. Nappi R., et al. Extended regimen combined oral contraception: a review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016; 21 (2): 106–15.
36. Nappi R.E., Merki-Feld G.S., Terreno E. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain.* 2013; 14 (1): 66.
37. Nappi R.E., Terreno E., Sances G., Martini E., et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception.* 2013; 18: 117–23.
38. Olesen J., Burstein R., Ashina M., Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 679–90.
39. Pavlovic J.M., Stewart W.F., Bruce C.A., et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study. *J Headache Pain.* 2015; 16: 24.
40. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15: 379–93.
41. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75: 365–91.
42. Sances G., Granella F., Nappi R.E., et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia.* 2003; 23: 197–205.
43. Schwartz S.M., Petitti D.B., Siscovick D.S., et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998; 29: 2277–84.
44. Shulman L.P. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 205: S9–13. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.057.
45. Smetana G.W. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2729–37.
46. Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology.* 1972; 22: 355–65.
47. Somerville B.W. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology.* 1971; 21: 853–9.
48. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L., et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008; 28: 1170–8.
49. Sulak P., Willis S., Kuehl T., et al. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007; 47: 27–37.
50. Sulak P.J., Scow R.D., Preece C., et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000; 95 (2): 261–6.
51. Tassorelli C., Greco R., Allena M., Terreno E., et al. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? *Curr Pain Headache Rep.* 2012, 16: 467–73.
52. Teichmann A.T., Kluff C., Grubb G., et al. Comparative trial of continuous-use and 21-day cyclic levonorgestrel and ethinyl estradiol oral contraceptive. *Obstet Gynecol.* 2006; 107 (Suppl.): 125.
53. Vetvik K.G., Macgregor E.A., Lundqvist C., Russell M.B. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia.* 2014; 34: 280–8.
54. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5<sup>th</sup> ed. 2015: 125 p.
55. WHO/RHR. Family Planning: A Global Handbook for Providers. Baltimore; Geneva: CCP and WHO, 2011.
56. Zhang X., Levy D., Kainz V., Nosedá R., et al. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol.* 2011; 69: 855–65.