Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против

Кириянова Е.А., Табеева Г.Р.

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

Около 60% женщин отмечают менструально-ассоциированные приступы мигрени, которые характеризуются более высокой интенсивностью и длительностью, а также более выраженной резистентностью к лечению. Зачастую у данных пациенток профилактическое лечение с помощью препаратов для купирования менструальных приступов — нестероидных противовоспалительных средств и триптанов — затруднено вследствие высокого риска развития лекарственно-индуцированной головной боли. В связи с наличием гормонального триггера в виде перименструального снижения эстрогена длительное время изучается влияние гормональных контрацептивов на приступы мигрени. В статье обсуждаются результаты исследований, указывающие на успешное применение определенных схем гормональной терапии, особенно у пациенток с сопутствующей гинекологической патологией или у женщин, применяющих данные гормональные препараты в целях контрацепции.

Ключевые слова: менструально-ассоциированная мигрень; менструальная мигрень; мигрень без ауры; эстроген; гормональные контрацептивы.

Контакты: Екатерина Андреевна Кириянова; terraaeternita@mail.ru

Для ссылки: Кириянова ЕА, Табеева ГР. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75

Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

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

About 60% of women report menstrual-associated migraine attacks, characterized by a higher intensity and duration and more pronounced treatment resistance. Often, preventive treatment with drugs aimed to relieve menstrual attacks — non-steroidal anti-inflammatory drugs and triptans — is difficult in these patients due to a high risk of medication-overuse headache. In addition, due to a hormonal trigger — a perimenstrual decrease in estrogen — the effect of hormonal contraceptives on migraine attacks has been studied for a long time. This article discusses the results of studies indicating the successful administration of specific hormone therapy regimens, especially in patients with concomitant gynecological pathology or in patients using these drugs for contraception.

Keywords: menstrual-associated migraine; menstrual migraine; migraine without aura; estrogen; hormonal contraceptives.

Contact: Ekaterina Andreevna Kiryanova; terraaeternita@mail.ru

For reference: Kiryanova EA, Tabeeva GR. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75

Мигрень — частое хроническое заболевание, максимальная распространенность которого наблюдается у женщин репродуктивного возраста [1]. Дебют мигрени нередко отмечается во время пубертата, менархе; известно негативное влияние на симптомы мигрени изменений уровня эстрогена во время беременности, в послеродовом периоде, во время перименопаузы. Данные явления связывают с особенностями физиологии репродуктивной системы: во время пубертата происходит повышение уровней половых гормонов, во время менструального цикла — значительные колебания уровня эстрадиола с 10–100-кратным повышением и снижением, во время

беременности — 1000-кратное повышение, а затем снижение уровня эстрадиола, в перименопаузе отмечается нарушение регулярности менструального цикла и секреции половых гормонов с постепенным снижением репродуктивной функции [2–4]. При менструально-ассоциированной мигрени (МАМ) триггером приступов в перименструальном окне (2 дня до и 3 дня после начала менструации) является физиологическое снижение эстрогена в позднюю лютеиновую фазу менструального цикла. Флуктуации эндогенных яичниковых гормонов модулируют ноцицептивные и антиноцицептивные механизмы, участвующие в патогенезе мигрени, и приводят к нара-

танию и ослаблению симптомов во время гормонально-активных событий. Применение системных гормональных контрацептивов обеспечивает относительно низкий постоянный уровень циркулирующих гормонов (уровень эстрадиола около 25 пг/мл), поэтому их использование у женщин с мигренью, особенно при сопутствующей гинекологической патологии и наличии резистентных менструально-ассоциированных приступов, может рассматриваться как возможная стратегия лечения головной боли [5–9].

Влияние гормональных препаратов на течение мигрени

Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может иметь различный эффект у женщин с мигренью: в 18–50% случаев наблюдается агgravация симптомов, в 3–35% — улучшение, у 39–65% пациенток изменения отсутствуют. Анализ назначения КОК при мигрени с аурой (МА) продемонстрировал ухудшение симптомов в большей степени (56,4%), нежели при мигрени без ауры (МБА; 25,3%). Более того, женщины могли отмечать появление ауры во время инициации терапии КОК [10].

Если головная боль появляется или ухудшается после инициации гормональной контрацепции, то обычно она быстро регрессирует. В рандомизированном контролируемом исследовании побочных эффектов приема КОК показано, что при появлении головной боли или мигрени в первом цикле их приема только в 1/3 случаев присутствует риск возникновения головной боли во втором цикле, в 1/10 — в третьем цикле. Согласно рекомендациям, необходимо переоценить метод гормональной контрацепции и прервать прием КОК у женщин с увеличением интенсивности/частоты приступов головной боли, после дебюта МА или при наличии немигренозной головной боли, которая персистирует >3 мес на фоне использования КОК [11]. Также описана головная боль, связанная с отменой эстрогенов, которая обычно появляется в первые 5 дней после отмены ежедневного использования экзогенного эстрадиола, которое продолжалось ≥3 нед.

Опубликовано много исследований, свидетельствующих о возможном урежении приступов мигрени на фоне приема гормональных контрацептивов [7]. Например, на базе крупнейшей клиники головной боли в Германии проведено ретроспективное когортное исследование оценки характеристик мигрени при использовании оральных контрацептивов женщинами репродуктивного возраста. В сравнении с пациентками, не использующими оральные контрацептивы, пациентки, принимающие их, были моложе ($27,4 \pm 7,0$ года против $32,8 \pm 7,9$ года; $p < 0,001$), чаще отмечали менструально-ассоциированное ухудшение приступов мигрени (52,3% против 42,4%; $p = 0,012$), имели меньшее количество дней с головной болью в месяц ($11,1 \pm 7,5$ против $12,3 \pm 8,8$; $p = 0,03$) и реже отмечали осмозобию (47,3% против 54,4%; $p = 0,033$). Значимых различий в отношении других характеристик головной боли между двумя группами не выявлено [12].

Особого внимания заслуживает исследование K. Dalton и соавт. [13] ($n = 886$), в котором участвовали женщины и девушки (возраст от 15 до 45 лет), распре-

ленные на три группы в зависимости от приема КОК (прием КОК в настоящее время; в анамнезе; отсутствие приема препарата). В течение 3 мес они вели дневник головной боли и заполняли опросники. Согласно результатам исследования, приступы мигрени обычно учащались и/или усиливались на фоне приема КОК при оценке пациенток, использующих их на момент исследования, в 34% случаев, а при ретроспективной оценке — в 60% случаев, причем при отмене КОК значительное улучшение отмечалось в 39% случаев. Во время первых 4 дней менструации 35% приступов мигрени отмечались у женщин, принимающих КОК, 32% — у женщин, принимавших КОК ранее, и 27% — у женщин, вовсе не использующих КОК. Значительное учащение приступов отмечено в середине цикла (на 13–14-й день) у пациенток, принимающих КОК, причем выявлены ассоциация с ухудшением течения мигрени на фоне данных препаратов и ассоциация с наличием более интенсивных приступов. Интересная особенность заключалась в том, что из 122 пациенток, в прошлом использовавших КОК и в течение всех 3 мес заполнивших дневники головной боли, 60% женщин, которые не отмечали ухудшения на фоне приема КОК, имели длительность менструального цикла 27–30 дней, в то время как среди отмечавших ухудшение при приеме КОК аналогичную длительность менструального цикла имели лишь 44% пациенток. Ухудшение мигрени при использовании КОК было ассоциировано с возрастом (особенно старше 30 лет), количеством родов, длиной менструального цикла, наличием менструальных атак, облегчением мигрени в поздний период беременности и дебютом во время беременности.

Учитывая приведенные данные, создается впечатление о значительных трудностях в преодолении бремени именно менструальных приступов мигрени, связанных с использованием по показаниям гормональных контрацептивов, тем более что чаще ухудшение течения МАМ отмечается на фоне гормональной контрацепции. Тем не менее в настоящее время имеются результаты успешной терапии, обусловленные определенными особенностями подбора режима дозирования гормональных препаратов.

Стратегии использования гормональной терапии при менструальной мигрени (преимущественно с сопутствующей гинекологической патологией) — результаты исследований

В настоящее время в мире увеличивается количество женщин, использующих гормональные контрацептивы, и количество предлагаемых вариантов гормональной терапии [14]. За последнее время накопился большой опыт их применения у пациентов с мигренью (преимущественно МБА), показаны особенности дозирования гормональных препаратов, способных влиять на урежение приступов, поэтому были разработаны и опубликованы в 2017 г. междисциплинарные рекомендации Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья, указывающие на возможность применения данной терапии при мигрени [7]. Например, за рубежом при менструальной мигрени при наличии показаний у молодых пациенток

используются формуляры низкодозированных контрацептивов с постепенным снижением уровня эстрогена, тогда как в нашей стране они только появляются на фармацевтическом рынке.

Ниже представлены данные перспективных исследований с разными вариантами гормональной терапии и различным ее влиянием на характеристики головной боли.

Пролонгированный режим дозирования КОК. В кросс-секционном исследовании A. L. Coffee и соавт. [15] участвовали 32 женщины с МАМ без ауры. Перед лечением пациентки наблюдались в течение двух циклов, причем некоторые из них принимали КОК с режимом дозирования 21/7. Во время пролонгированного режима дозирования КОК в течение 168 дней (этинилэстрадиол 30 мкг/сут в комбинации с левоноргестрелом 150 мкг/сут) пациентки были рандомизированы на две группы в зависимости от купирования приступа мигрени фроватриптаном или плацебо. Оказалось, что средний балл интенсивности головной боли по ВАШ на фоне длительного режима дозирования КОК снизился в сравнении с исходными данными ($1,29 \pm 0,10$ против $1,10 \pm 0,14$; $p=0,03$), причем без значимых различий в зависимости от приема КОК перед рандомизацией. Фроватриптан эффективнее, чем плацебо, влиял на интенсивность боли во время безгормонального интервала, но после отмены фроватриптана интенсивность боли достоверно усиливалась ($p>0,01$), несмотря на возобновление приема КОК.

КОК с укороченным безгормональным интервалом. В рандомизированном исследовании V. De Leo и соавт. [16], включавшем 60 женщин с истинной менструальной мигренью (ИММ) без ауры, режим этинилэстрадиола 20 мкг + дроспиренона 3 мг в течение 24 дней и 4 дней с применением плацебо (24/4) сравнивался с применением этинилэстрадиола 20 мкг + дроспиренона 3 мг в течение 21 дня и 7 дней плацебо (21/7) на протяжении 3 мес. Оба варианта терапии были ассоциированы с уменьшением интенсивности приступов и количества дней с мигренью по сравнению с исходными характеристиками приступов мигрени за 3 мес до начала терапии, но в более значительной степени улучшение наблюдалось в группе использования КОК в режиме 24/4.

В обсервационном исследовании R.E. Nappi и соавт. [17] (32 женщины с МАМ) пациентки были разделены на две группы в зависимости от анамнестического приема КОК: 1) женщины, никогда не использовавшие КОК; 2) женщины, использовавшие КОК, но прекратившие прием из-за утяжеления/учащения приступов мигрени минимум за 3 мес до включения в исследование. На фоне лечения комбинацией эстрадиола валерат + диенгест в режиме 26/2 количество дней с мигренью уменьшилось с $2,7 \pm 0,9$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p<0,001$) к третьему циклу и до $2,0 \pm 0,7$ ($p<0,001$) к шестому циклу. Длительность головной боли уменьшилась с $44,7 \pm 13,5$ до $24,7 \pm 10,1$ ч ($p<0,001$) к третьему циклу и до $24,1 \pm 9,2$ ч ($p<0,001$) к шестому циклу. Количество часов с интенсивной мигренозной болью уменьшилось с $21,9 \pm 7,4$ до $15,4 \pm 4,9$ ($p<0,001$) к третьему циклу и до $15,0 \pm 5,0$ ($p<0,001$) к шестому циклу. Значительно уменьшилось употребление анальгетиков: с $4,7 \pm 1,1$ до $3,3 \pm 0,7$ таблетки ($p<0,001$) к третьему циклу и до $2,9 \pm 0,6$ к шестому циклу ($p<0,001$ при сравнении тре-

тьего цикла с шестым). Улучшение зафиксировано в обеих группах. Интересно, что длительность и интенсивность головной боли значимо коррелировали с количеством дней с дисменореей к третьему циклу ($r=0,89$; $p=0,000$ и $r=0,67$; $p=0,02$ соответственно) и к шестому циклу ($r=0,76$; $p=0,000$ и $r=0,62$; $p=0,04$ соответственно) у женщин без достижения полной ремиссии относительно боли внизу живота.

КОК с использованием перорального эстрогена во время безгормонального интервала. В исследовании 11 женщин с МБА, ассоциированной с менструацией, и с мигренью, ассоциированной с ежемесячной отменой КОК (переход на безгормональный интервал и начало маточного кровотечения), A.H. Calhoun и соавт. [18] изучали эффект этинилэстрадиола 20 мкг (с 1-го по 21-й день) в комбинации с конъюгированным лошадиным эстрогеном 0,9 мг (с 22-го по 28-й день). Авторы обнаружили 50% редукцию количества дней с головной болью, на 77,9% уменьшилась интенсивность головной боли на фоне 1 мес активной терапии.

КОК с использованием пластыря с эстрогеном во время безгормонального интервала. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании E.A. MacGregor и соавт. [19] у 14 женщин, принимающих КОК и страдающих мигренью, использовалось трансдермальное лечение с помощью 50 мкг эстрадиола в виде пластыря в течение 24 ч во время безгормонального интервала приема КОК. Несмотря на хороший результат в виде снижения частоты и интенсивности головной боли, из 20 включенных в исследование женщин только 12 полностью завершили исследование и заполнили дневники головной боли, в связи с чем ожидается подтверждение полученных результатов на более крупной выборке.

Трансдермальные КОК. В проспективном обсервационном исследовании K.D. LaGuardia и соавт. [20], включавшем 239 женщин, при оценке эффективности применения пластыря, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг + норэлгестромин 150 мкг / 24 ч, рассматривался циклический режим его применения (4 цикла, состоящих из трех еженедельных аппликаций пластыря и 1 нед без пластыря) в сравнении с длительным режимом дозирования (12 нед с аппликацией пластыря, 1 нед — перерыв, 3 нед аппликаций). Авторы обнаружили, что при обоих режимах аппликации среднее количество дней с мигренью в неделю во время терапии составляло 0,63, в то время как без терапии — 1,19 ($p<0,001$), значимо снизилась частота головной боли ($p=0,0002$); во время 1-недельного безгормонального интервала после длительного периода аппликации пластыря не обнаружилось учащения приступов мигрени до исходных значений (перед началом терапии).

Контрацептивы в виде вагинального кольца. В ретроспективном обсервационном исследовании A.H. Calhoun и соавт. [21] показан эффект применения вагинального кольца (этинилэстрадиол 15 мкг + этоноргестрел 0,120 мг) у 28 женщин, страдающих МАМ. Восемь женщин использовали данное лечение без перерывов, 15 — использовали в течение 12 нед кольцо и 1 нед 0,075 мг трансдермально пластырь с эстрадиолом, пять женщин отказались от терапии по ходу исследования. Авторы обнаружили, что среднее время наблюдения составило 7,8 мес, в течение которо-

го элиминация МАМ наблюдалась у 91,3% пациенток. Среди пяти пациенток, которые прекратили исследование, отмечались тошнота ($n=2$), трудности с правильным расположением кольца ($n=2$), отек лица и боль в животе ($n=1$). Несмотря на повышение сердечно-сосудистого риска у пациенток с МА на фоне приема КОК, связанных с этим риском событий не зарегистрировано, что, возможно, ассоциировано с малой выборкой и кратковременным периодом наблюдения.

Трансдермальный эстроген в виде геля. В. De Lignieres и соавт. [22] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (20 женщин с менструальной мигренью), в котором активная терапия представляла собой использование геля с эстрадиолом 1,5 мг в течение 7 дней. Авторы указывают на уменьшение количества и интенсивности атак и частоты использования аспирина. Менструальные атаки зарегистрированы в 30,8% случаев при активной терапии и в 96,3% — на фоне терапии с применением плацебо ($p<0,01$). Одна пациентка после отмены геля с эстрадиолом отмечала приступы мигрени в течение 3 дней.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании L. Dennerstein и соавт. [23] (22 женщины с менструальной мигренью) использовался гель с эстрадиолом 1,5 мг в течение семи перименструальных дней. Авторы сообщили об отсутствии урежения приступов мигрени, случающихся на фоне терапии, но отметили уменьшение их интенсивности на фоне активной терапии ($t=2,67$; $p<0,05$), уменьшение использования обезболивающих препаратов за время терапии с применением геля, содержащего эстрадиол.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании E.A. MacGregor и соавт. [24] (37 женщин с ИММ или МАМ) при применении геля с эстрадиолом 1,5 мг в течение шести перименструальных дней обнаружено уменьшение количества дней с мигренью в среднем на 22%, уменьшение интенсивности атак ($p=0,03$) в сравнении с группой использующих плацебо. К сожалению, отмечалось учащение приступов мигрени в первые 5 дней после использования эстрадиола в сравнении с плацебо: отношение шансов (ОШ) 1,40; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,92 ($p=0,03$). Предположительно, мигрень, связанная с отменой геля, содержащего эстроген, обусловлена неадекватным дозированием, коротким интервалом воздействия, подавлением физиологического повышения эндогенных эстрогенов в фолликулярной фазе менструального цикла. В связи с этим планируется более длительное дозирование эстрогенов в фолликулярной фазе в последующих исследованиях.

Трансдермальный эстрадиол в виде пластыря. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования A. Almen-Christensson и соавт. [25] (38 женщин с ИММ), применение эстрадиола в виде трансдермального пластыря 100 мг / 24 ч за 7 дней до предполагаемой менструации в течение 2 нед в каждом из трех последовательных менструальных циклов не ассоциировано с уменьшением частоты мигренозных атак, уменьшением тяжести и интенсивности мигренозной боли.

В обсервационном проспективном исследовании M. Guidotti и соавт. [26] (38 женщин с менструальной миг-

ренью) оценивалось влияние трансдермального эстрадиола 25 мг в виде пластыря в сочетании с фроватриптаном и напроксеном натрия. Лечение начиналось за 2 дня до ожидаемой менструальной головной боли и продолжалось в течение 6 дней. В результате на фоне мини-профилактической терапии фроватриптаном отмечалось улучшение в виде урежения приступов мигрени и уменьшения их тяжести, в то время как во время применения эстрадиола не зарегистрирован положительный эффект.

A. Pradalier и соавт. [27] провели рандомизированное исследование, включавшее 24 женщин с менструальной мигренью, сравнивая эффективность трансдермального эстрадиола в дозах 25 и 100 мг / 24 ч (в виде пластыря) в течение 2 мес. Оказалось, что более высокая доза чаще ассоциирована с уменьшением количества мигренозных атак в сравнении с дозой 25 мг, менструальная мигрень отмечалась на фоне лечения с помощью пластыря с эстрадиолом 25 мг у 11 из 12 пациенток, в то время как на фоне терапии пластырем с эстрадиолом 100 мг — у 6 из 12 пациенток. Значимо чаще купирующую терапию приступов мигрени использовали пациентки на фоне низкодозной терапии эстрадиолом ($p<0,05$).

В рандомизированном исследовании V.G. Smite и соавт. [28] (20 женщин с ИММ) перименструальное 6-дневное применение 25 мг трансдермального эстрадиола в виде пластыря не обнаружило значимых изменений частоты, длительности и интенсивности мигренозных атак в сравнении с плацебо.

Подкожные импланты с эстрогеном и циклический прием прогестагенов. A. Magos и соавт. [29] проведено ретроспективное обсервационное исследование 24 женщин с менструальной мигренью с применением импланта, содержащего 100 мг эстрадиола, и 7-дневным назначением 5 мг/сут норэтистерона для индуцирования менструального кровотечения в качестве активной терапии. Среднее время терапии составило 2,5 года; 46% пациенток отметили полный регресс головной боли, 37,5% — значительное урежение приступов, только одна пациентка (4%) не отметила положительного эффекта данной терапии.

Сложности выбора гормональной терапии при МАМ

Главным препятствием для широкого использования гормональной терапии у пациенток с мигренью является значительное увеличение сердечно-сосудистого риска. Опубликованные обсервационные исследования показывают, что риск ишемического инсульта среди страдающих мигренью практически в 2 раза выше, чем у людей без мигрени. Многие результаты исследований случай-контроль обнаружили значимую ассоциацию между наличием мигрени, использованием гормональной контрацепции и ишемическим инсультом [30–37]. В американском популяционном исследовании по принципу случай-контроль на основе базы данных отобрано 25 887 случаев ишемического инсульта среди женщин в возрасте 15–49 лет за период 2006–2012 гг. При сравнении с женщинами, не страдающими мигренью и использующими комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), ОШ для ишемического инсульта среди женщин с МАМ, использующих КГК, составляло 1,8 (95% ДИ 1,1–2,9). При сравнении с женщинами, не страдающими мигренью и не пользующимися

КГК, ОШ для женщин с МБА, не использующих КГК, равнялось 2,2 (95% ДИ 1,9–2,7). Для женщин, страдающих МА, ОШ для ишемического инсульта без использования КГК составило 2,7 (95% ДИ 1,9–3,7) в сравнении с референсными данными, с использованием КГК – 6,1 (95% ДИ 3,1–12,1) в сравнении с женщинами без мигрени, принимающими КГК [30].

Эти особенности можно связать с тем фактом, что этинилэстрадиол индуцирует синтез факторов коагуляции, что приводит к дозозависимому увеличению риска венозной тромбоэмболии. Кроме того, оказалось, что прогестагены хоть и не влияют на увеличение риска тромбообразования, но могут потенцировать действие этинилэстрадиола: например, в 6 раз повышается риск тромбоэмболии при сочетании этинилэстрадиола с дезогестрелом, дроспиреноном или ципротерона ацетатом [38]. Многие результаты исследований, сопряженные с увеличением сердечно-сосудистого риска, оценивают влияние КОК, содержащих ≥ 50 мкг этинилэстрадиола [31, 33, 34]. В настоящее же время используются препараты с более низким дозированием этинилэстрадиола (10–20–30 мкг), но даже при использовании 10 мкг отмечен прокоагулянтный эффект [38]. В 2009 г. на мировом рынке появился КОК, содержащий эстрадиола валерат вместо этинилэстрадиола, и в настоящее время существует предположение, что у данного препарата прокоагулянтная активность несколько ниже [39]. Тем не менее, учитывая исходно увеличенный сердечно-сосудистый риск при МА, рекомендуется не использовать в данных случаях любые КГК, содержащие этинилэстрадиол и эстроген, в частности КОК [40].

При менструальной мигрени, как правило, пациенток беспокоят приступы МБА. Тем не менее, учитывая возможность наличия приступов с аурой вне перименструального окна, обязательным является подробный анализ всех имеющихся приступов мигрени у пациентки. Согласно существующим рекомендациям, при рассмотрении благоприятного эффекта гормональной терапии с помощью КОК на течение МБА и сопутствующей гинекологической патологии в целях контрацепции необходимо оценивать сердечно-сосудистый риск (курение, артериальная гипертензия, ожирение, диабет, дислипидемия, тромбофилия, наследственность), особенно у тех, чей возраст старше 35 лет.

При выявлении вышеуказанных факторов или при наличии мигренозной ауры следует отдать предпочтение негормональной контрацепции или контрацептивным препаратам, содержащим только прогестаген, который не потенцирует риск сердечно-сосудистых событий и аналогичным образом способен уменьшать количество мигренозных атак. В целом, абсолютный риск, ассоциированный с приемом гормональных контрацептивов, довольно низкий в группе женщин молодого возраста без дополнительных факторов риска и в большей степени зависит от дозирования эстрогена [40, 41].

В соответствии с результатами представленных исследований, аменорея, индуцированная длительным дозированием КОК без таблеток-плацебо в нескольких циклах, в значительной степени снижает бремя менструальной мигрени [42]. Также показано благоприятное влияние индивидуального дозирования оральных контрацептивов с укороченным безгормональным интервалом, комбинированным назначением препаратов или форм КОК, воспроизводящих плавное снижение уровня эстрогенов.

Если ежедневное использование 30–50 мкг этинилэстрадиола часто ухудшает течение МАМ, то дозирование 20 мкг этинилэстрадиола в течение 21 дня и далее 0,9 мг конъюгированного лошадиного эстрогена в течение 7 дней (что эквивалентно 10 мг синтетического этинилэстрадиола) может минимум до 50% уменьшить тяжесть менструально-ассоциированных приступов на фоне КОК. Следует заметить, что снижение уровня эстрадиола в позднюю лютеиновую фазу нормального менструального цикла эквивалентно прекращению приема 20 мкг этинилэстрадиола в КОК, что как раз может являться триггером МАМ. А снижение уровня эстрадиола, эквивалентное таковому при отмене 10 мкг этинилэстрадиола, способно благоприятно повлиять на МАМ. В связи с этим важны и величина, и скорость падения концентрации эстрогена, которые могут спровоцировать появление приступов в период перименструального окна.

Заключение

Таким образом, аргументами за использование гормональной терапии у пациентов с менструальной мигренью являются: 1) данные исследований, подтверждающих главную роль снижения уровня эстрогена в триггировании менструальных приступов мигрени; 2) при наличии менструальной экзацербации стандартная терапия часто бывает резистентной; 3) менструальная мигрень в основном является МБА, при которой ниже сердечно-сосудистый риск; 4) современное использование гормональных препаратов обеспечивает менее значительное увеличение сердечно-сосудистого риска во время их приема, а также возможно использование препаратов, вовсе не увеличивающих сердечно-сосудистый риск; 5) накопленный опыт применения гормональных контрацептивов свидетельствует в пользу уменьшения количества мигренозных атак при использовании индивидуального режима дозирования.

Аргументация против использования гормональной терапии КОК при менструальной мигрени, по сути, основывается на повышении индивидуального сердечно-сосудистого риска. Поэтому у женщин, имеющих приступы МА или МБА (с сопутствующими курением, артериальной гипертензией, ожирением, диабетом, дислипидемией, тромбофилией, отягощенной наследственностью), существуют противопоказания для использования КОК, поэтому в данном случае при необходимости подбора гормональной контрацепции предпочтение отдают препаратам, содержащим только прогестаген.

Несмотря на низкий уровень доказательности влияния приема экзогенных гормональных препаратов на течение мигрени [7, 40], существует необходимость их назначения в связи с сопутствующей гинекологической патологией либо с целью контрацепции или с резистентным течением менструальной мигрени, поэтому следует применять индивидуально подобранные схемы терапии, учитывая накопленный мировой опыт ведения данных пациенток, изложенный в виде рекомендаций консенсуса Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолуция совета экспертов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):124-8. doi: 10.17116/jnevro201811861124 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Ways of optimizing the management of patients with migraine in Russia (resolution of the council of experts). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(6):124-8. doi: 10.17116/jnevro201811861124 (In Russ.)].
2. Borsook D, Erpelding N, Lebel A. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis*. 2014 Aug;68:200-14. doi: 10.1016/j.nbd.2014.03.008. Epub 2014 Mar 21.
3. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*. 2015 Feb;20(1):48-59. doi: 10.1017/S1092852914000480. Epub 2014 Sep 29.
4. Карева ЕН, Олейникова ОМ, Панов ВО и др. Эстрогены и головной мозг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(2):48-59. [Kareva EN, Oleynikova OM, Panov VO, et al. Estrogens and brain. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(2):48-59 (In Russ.)].
5. Wilson H, Tashani O. Hormonal contraceptive pill effect on pain sensitivity response. *Int J Clin Exp Physiol*. 2016;3(4):166-9. doi: 10.4103/2348-8832.196894
6. Martelletti P, Guglielmetti M. Approaching the appropriate pharmacotherapy of menstrual migraine. *Expert Rev Neurother*. 2020 Jan;20(1):1-2. doi: 10.1080/14737175.2020.1693265. Epub 2019 Nov 18.
7. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):76. doi: 10.1186/s10194-018-0896-5
8. Екушева ЕВ, Карпова МИ, Осипова ВВ. Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):11-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15 [Ekusheva EV, Karpova MI, Osipova VV. Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women with migraine: a new international consensus. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):11-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15 (In Russ.)].
9. MacGregor EA. Migraine management during menstruation and menopause. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015 Aug;21(4 Headache):990-1003. doi: 10.1212/CON.0000000000000196
10. Nappi RE. Hormonally Related Headaches. In: Berga S, Genazzani A, Naftolin F, Petraglia F, eds. *Menstrual Cycle Related Disorders*. Switzerland: Springer; 2019. P. 93-100. doi: 10.1007/978-3-030-14358-9
11. O'Neal MA, Mittal LP, eds. *Neurology and Psychiatry of Women: A Guide to Gender-based Issues in Evaluation, Diagnosis, and Treatment*. Switzerland: Springer; 2019. doi: 10.1007/978-3-030-04245-5_4
12. Peng K-P, May A. Oral contraceptive use and its association with symptomatology in migraine patients. *Cephalal Rep*. 2019;2(5):1-6. doi: 10.1177/2515816319856007
13. Dalton K. Migraine and oral contraceptives. *Headache*. 1976 Jan;15(4):247-51. doi: 10.1111/j.1526-4610.1976.he1504247.x
14. McKenna R. Increasing use of long-acting contraception in primary care. *Primary Health Care*. 2018. doi: 10.7748/phc.2018.e1410
15. Coffee AL, Sulak PJ, Hill AJ, et al. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Women's Health (Larchmt)*. 2014 Apr;23(4):310-7. doi: 10.1089/jwh.2013.4485. Epub 2014 Jan 22.
16. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):917-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089. Epub 2011 Aug 16.
17. Nappi RE, Terreno E, Sances G, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Sep;88(3):369-75. doi: 10.1016/j.contraception.2013.02.001. Epub 2013 Feb 28.
18. Calhoun AH. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J*. 2004 Sep;97(9):819-22. doi: 10.1097/01.SMJ.0000129924.15619.D9
19. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002 Jan;28(1):27-31. doi: 10.1783/147118902101195974
20. LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, et al. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1875-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.048
21. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*. 2012 Sep;52(8):1246-53. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02211.x. Epub 2012 Jul 12.
22. DeLignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Dec 13;293(6561):1540. doi: 10.1136/bmj.293.6561.1540
23. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, et al. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988 Jun;2(2):113-20. doi: 10.3109/09513598809023619
24. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2159-63. doi: 10.1212/01.wnl.0000249114.52802.55
25. Almen-Christensson A, Hammar M, Lindh-Astrand L, et al. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17- β -estradiol: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):498-500.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.089. Epub 2011 Jun 24.
26. Guidotti M, Mauri M, Barilla C, et al. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8(5):283-8. doi: 10.1007/s10194-007-0417-4. Epub 2007 Oct 23.
27. Pradalier A, Vincent D, Beaulieu P, et al. Correlation between estradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. In: Rose F, editor. *New advances in headache research*. London: Smith-Gordon; 1994. P. 129-32.
28. Smite VG, van der Meer YG, Pfeil JPJM, et al. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache*. 1994 Feb;34(2):103-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402103.x
29. Magos A, Zilkha KJ, Studd JW. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Nov;46(11):1044-6. doi: 10.1136/jnnp.46.11.1044
30. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):489.e1-489.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.019. Epub 2016 Dec 26.
31. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *BMJ*. 1999 Jan 2;318(7175):13-8. doi: 10.1136/bmj.318.7175.13

32. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2438-45. doi: 10.1161/STROKEA-HA.107.488395. Epub 2007 Aug 9.
33. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995 Apr 1;310(6983):830-3. doi: 10.1136/bmj.310.6983.830
34. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):718-22. doi: 10.1001/jama.1975.03240190022010
35. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*. 1998 Nov;29(11):2277-84. doi: 10.1161/01.str.29.11.2277
36. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Feb;102(2):153-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09070.x
37. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1805-11. doi: 10.1212/wnl.57.10.1805
38. Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? *Open Access J Contracept*. 2018 Nov 8;9:75-9. doi: 10.2147/OAJC.S179673
39. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 Oct;94(4):328-39. doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010. Epub 2016 Jun 22.
40. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108. doi: 10.1186/s10194-017-0815-1. Erratum in: *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):81.
41. 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 Apr;13(3):177-89. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y. Epub 2012 Feb 26.
42. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*. 2014 May 17;15(1):30. doi: 10.1186/1129-2377-15-30

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.09.2021/30.10.2021/16.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Кирьянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>

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