

Комбинированные оральные контрацептивы с укороченным безгормональным интервалом. Доказанные преимущества режима

Г.Б. Дикке✉, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М

Резюме

Цель: определить преимущества КОК в режиме 26/2 по сравнению с традиционным 21/7 в снижении частоты побочных эффектов.

Основные положения. Побочные эффекты – основная причина отказов женщин от приема КОК – возникают преимущественно в дни приема таблеток без гормонов вследствие падения уровня эстрадиола. Сокращение безгормонального интервала КОК (режим 26/2) уменьшает частоту головной и тазовой боли, других симптомов.

Заключение. КОК с режимом 26/2 могут быть перспективным вариантом для пользователей, которые испытывают побочные симптомы.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, безгормональный интервал, режим 26/2, эстрадиола валерат, диеногест

Для цитирования: Дикке Г.Б. Комбинированные оральные контрацептивы с укороченным безгормональным интервалом. Доказанные преимущества режима. *Медицинский совет*. 2019;(13):56-62. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-56-62.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Bayer.

Combined oral contraceptives with shortened hormone-free interval. Proven advantages of the therapy regime

Galina B. Dikke✉, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named after Fyodor Ivanovich Inozemtsev; 22, liter M, Moskovsky Prospekt Saint-Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Objective: To determine the benefits of COC in the 26/2 mode compared with the traditional 21/7 in reducing the frequency of side effects.

Main provisions. Side effects – the main cause of women's refusals to take COCs – occur predominantly on days of taking pills without hormones due to a drop in estradiol levels. Reduction of the hormone-free COC interval (mode 26/2) reduces the frequency of headache and pelvic pain and other symptoms.

Conclusion. COC, with regimen 26/2, may be a promising option for users who experience adverse symptoms.

Keywords: combined oral contraceptives, hormone-free interval, 26/2 mode, estradiol valerate, dienogest

For citing: Dikke G.B. Combined oral contraceptives with shortened hormone-free interval. Proven advantages of the therapy regime. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):56-62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-56-62.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Bayer.

ВВЕДЕНИЕ

Многие женщины во всем мире прекращают использование выбранного метода контрацепции по тем или иным причинам, однако этот показатель наиболее высок в популяции российских женщин и достигает 68% в течение 1 года, что в два раза превышает аналогичный показатель в США и Великобритании [1].

По данным нашего исследования, приверженность молодых женщин к КОК составляет не более 6–7 мес. [2]. И хотя при социологическом опросе 1007 женщин из разных регионов России 30% из них сообщили, что

в настоящее время принимают КОК, количество женщин, регулярно их использующих на протяжении 13 циклов в год, рассчитанных исходя из общего количества упаковок таблеток, проданных за 12 мес., оказалось всего 4%.

Среди причин, по которым женщины прекращают использование гормональных контрацептивов, на первом месте стоят побочные эффекты – 42 и 23% по данным зарубежных и российских исследователей соответственно¹ [1, 3].

¹ Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. 2-е изд. М., 2011. 448 с.

Колебания уровня гормонов, возникающие во время естественного овуляторного менструального цикла, связаны со значительным количеством физиологических и патологических симптомов [4]. Подобные симптомы также могут возникать при приеме КОК и интерпретируются как побочные эффекты, характерные для многих схем контрацепции [5]. Они включают тошноту, рвоту, болезненность молочных желез, вздутие живота, отек, головные боли, мигрень, дисменорею, тазовую боль и изменения настроения [4–7].

В 1997 г. Sulak P.J. с соавт. опубликовали работу, в которой на небольшом количестве женщин ($n = 50$) привели свидетельства существования взаимосвязи между использованием КОК, 7-дневного безгормонального интервала (БГИ) и появлением побочных эффектов, и продемонстрировали, что во время БГИ частота таких симптомов увеличивается по сравнению с 3 неделями приема активных (содержащих гормоны) таблеток [8].

Через три года в проспективном обсервационном исследовании с участием 262 женщин, принимающих КОК, те же авторы показали, что 70% из них испытывают боль в области таза во время БГИ по сравнению с 21% в течение 21 дня приема гормонсодержащих/активных таблеток ($p < 0,001$), головную боль – 70 и 53% ($p < 0,001$), боль в молочных железах – 38 и 16% ($p < 0,001$), вздутие живота или отечность – 58 против 19% ($p < 0,001$) соответственно, 69% женщин вынуждены были принимать обезболивающие средства по сравнению с 43% соответственно [9]. В последующие годы другими авторами также было отмечено, что почти все побочные эффекты, встречающиеся при применении КОК, в большей степени выражены именно в течение 7-дневного перерыва в приеме таблеток [9–12]. Авторы назвали это явление симптомами отмены (*рис. 1*).

Объясняя механизм возникновения этих симптомов, в 2002 г. Sulak P.J. с соавт. [9] сообщают, что уровень эстрадиола (Э2) в сыворотке крови начинает расти в конце 7-дневного БГИ и достигает пика в первой половине цикла, затем наблюдается снижение в течение последней недели приема активных таблеток. Снижение уровня эстрогенов во второй половине гормонального цикла может вызвать появление побочных эффектов в течение последней недели приема активных таблеток, которые продолжают усиливаться во время БГИ. Действительно, было установлено, что мигрени у женщин, использующих традиционные КОК (в режиме 21/7), чаще встречаются во время БГИ – эффект, который был приписан выводу эстрогенов из организма [12]. По сравнению со всеми другими фазами менструального цикла частота головной боли (мигрени без ауры) наиболее высока в течение 5-дневного периода, который начинается за 2 дня до начала менструации и продолжается в течение первых 3 дней менструации [13]. Пациенты, страдающие менструальной мигренью, особенно чувствительны к применению КОК, а сокращение периода без таблеток связано с уменьшением ее частоты [14].

Эстрогены могут модулировать возбудимость нейронов посредством регуляции серотонина, норэпинефрина, дофамина и эндорфина и взаимодействуют с эндотелием сосудов головного мозга. Падение уровня эстрогена в

7-дневный БГИ при приеме КОК приводит к уменьшению концентрации серотонина – важного нейромедиатора, который способен повышать порог болевой чувствительности и тем самым защищать человека от болевых ощущений и негативных эмоций. Это может объяснять возникновение головной и тазовой боли в БГИ [15–17].

Также эстроген оказывает вазодилатирующее действие на сосуды. Этот механизм опосредован его действием как на сосудистую гладкую мышцу, так и на эндотелиальные клетки, где были идентифицированы рецепторы эстрогена путем стимуляции синтеза простаглицина и оксида азота, а также путем снижения выработки сосудосуживающих агентов, таких как метаболиты циклооксигеназы, активных форм кислорода, ангиотензина II и эндотелина-1 [18]. Следовательно, падение концентрации эстрогена в крови в 7-дневный БГИ при приеме КОК может приводить к спазму сосудов и, соответственно, к ишемии и болевому синдрому.

С другой стороны, менструация рассматривается как воспалительный процесс, который сопровождается выделением медиаторов воспаления (простагландины, циклооксигеназа, тучные клетки) и развитием болевых ощущений. Это подтверждается исследованиями, которые показали, что у людей с мигренью вероятность возникновения головной боли во время менструации почти в три раза выше, чем у пациентов с головной болью, связанной с напряжением (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,33–5,85, $p = 0,006$), и наблюдается улучшение течения мигрени во время менопаузы (15,8 против 2,4% соответственно, $p = 0,05$) [19]. Известна также эффективность ингибиторов циклооксигеназы (например, напроксена) в профилактике менструальной мигрени [20]. Механизм возникновения тазовой боли на фоне БГИ при приеме КОК с режимом 21/7 и во время предменструальной фазы естественного цикла аналогичен (*рис. 2*) [21].

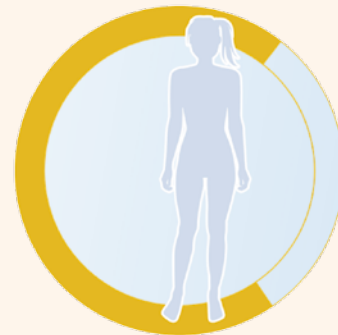
● **Рисунок 1.** Симптомы, возникающие во время безгормонального интервала, на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов

● **Figure 1.** Symptoms that develop during hormone-free interval while using combined oral contraceptives

При приеме КОК во время безгормонального интервала многих женщин беспокоят симптомы, возникающие во время менструации^{1,2}

Симптомы БГИ включают:

- Головную боль
- Тазовую боль
- Вздутие, метеоризм, колики
- Болезненность молочных желез
- Тошноту, рвоту
- Отеки
- Изменение настроения



КОК – комбинированные оральные контрацептивы; БГИ – безгормональный интервал

¹ Sulak P.J., Cressman B.E., Waldrop E. et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol.* 1997;89:179–183.

² Sulak P.J., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000;95:261–266.

Диагностические критерии эстроген-абстинентной головной боли (коды: G44.8 – по МКБ-10, 8.4.3 – по Международному классификатору головной боли) определяют это состояние как головную боль или мигрень, которая развивается в течение 5 дней после прекращения ежедневного использования экзогенного эстрогена на протяжении не менее 3 недель и которая разрешается в течение 3 дней [22].

Варианты устранения побочных эффектов, связанных с БГИ, заключаются в модифицировании схемы приема КОК: пролонгированный режим (снижение количества запланированных кровотечений в год путем непрерывного приема в течение 3–4 мес. или «укороченный БГИ» – режим 24/4 или 26/2) позволяет уменьшить побочные эффекты и повысить приверженность и удовлетворенность женщин методом контрацепции [21]. Результаты удовлетворенности пользователей в отношении использования модифицированных схем были положительными, и женщины сообщали об улучшении их состояния и качества жизни [9, 23–25].

Однако режим дозирования КОК 24/4 по сравнению с режимом 21/7 не показал статистически значимой разницы в облегчении симптомов безгормонального интервала. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 594 с наличием ≥ 2 симптомов БГИ: группа «этинилэстрадиол (ЭЭ)/дроспиренон (ДРСП)» 24/4, n = 290, и группа «ЭЭ/дезогестрел (ДЗГ)» 21/7, n = 304, прием в течение 3 мес.), проведенном в 34 странах (Азия, Европа, Латинская Америка), было показано, что изменение интенсивности симптомов БГИ (головная боль, тазовая боль и вздутие живота), определяемых с 22-го по 28-й день цикла от исходного, к 4-му циклу по 7-балльной шкале Лайкерта составило -30,3 и -27,7 балла соответственно (p = 0,21) [26].

Фармакокинетическое исследование КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест в режиме 26/2 (Э2В/ДНГ, препарат Клайра®), продемонстрировало стабильные уровни Э2 в сыворотке в течение 28 дней цикла². Было показано, что этот препарат превосходит трехфазный ЭЭ/норгестимат (НГМ) (p = 0,05) и монофазный ЭЭ 30/левоноргестрел (ЛНГ) 150 (p = 0,001) в снижении тяжести головной или тазовой боли у женщин, жалующихся на эти симптомы во время 7-дневного БГИ^{3,4} [27, 28].

В крупном исследовании HARMONY I (n = 396) [27] каждая женщина регистрировала интенсивность головной и тазовой боли в течение 22–28 дней цикла исходно, на 3-м и 6-м циклах, используя 100-миллиметровую шкалу ВАШ (от отсутствия боли = 0 мм до невыносимой боли = 100 мм). Было показано, что к шестому циклу прием Э2В/ДНГ уменьшает симптомы головной и тазовой боли в значительно большей степени, чем ЭЭ/НГМ (среднее снижение по ВАШ произошло на 43,6 против 35,5 мм соответственно; p = 0,002).

Авторы объясняют эти результаты тем, что уровни Э2 остаются стабильными на протяжении всего 28-дневного цикла, в том числе в интервале без гормонов, и сопоставимы с теми, которые наблюдаются во время первой недели фолликулярной фазы спонтанного менструального цикла (рис. 3).

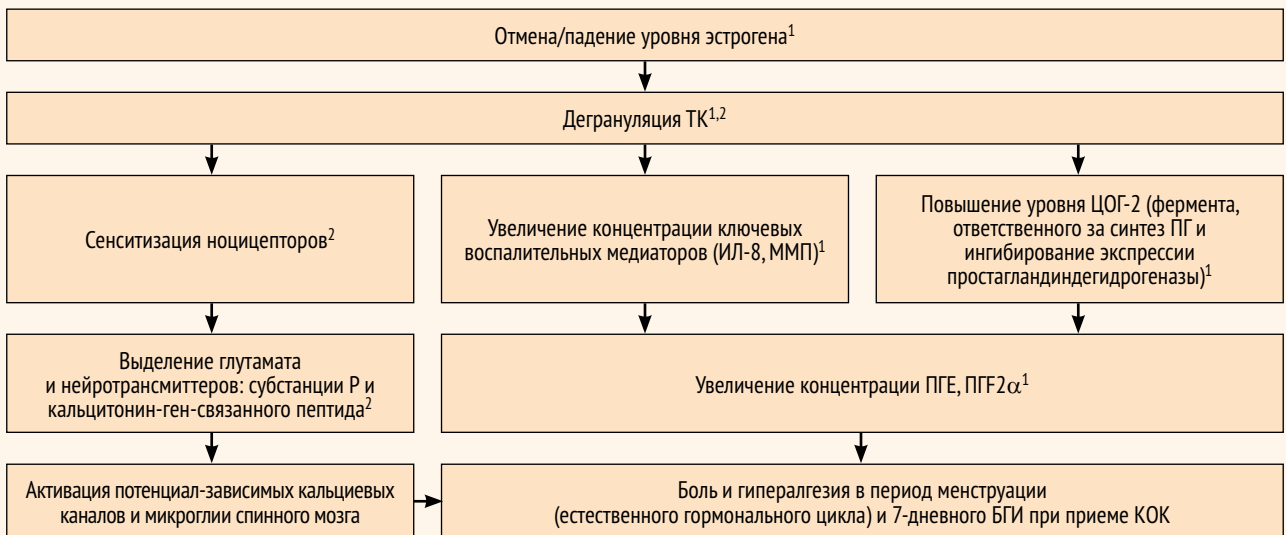
² Mabey Jr. R.G., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Jensen J.T. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. Abstract plus poster presentation at the 60th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012 May(5–9); San Diego, CA.

³ Там же.

⁴ Macias G., Merki-Feld G.S., Parke S. et al. Hormone withdrawal-associated symptoms in women taking combined oral contraceptives: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Abstract plus poster presentation at the 15th World Congress on Gynecological Endocrinology. 2012 March(7–10); Firenze, Italy.

- **Рисунок 2.** Механизм возникновения тазовой боли на фоне безгормонального интервала при приеме комбинированных оральных контрацептивов
- **Figure 2.** Mechanism underlying the onset of pelvic pain during hormone-free interval while using combined oral contraceptives

Механизм возникновения тазовой боли на фоне БГИ при приеме КОК и во время предменструальной фазы естественного цикла аналогичен



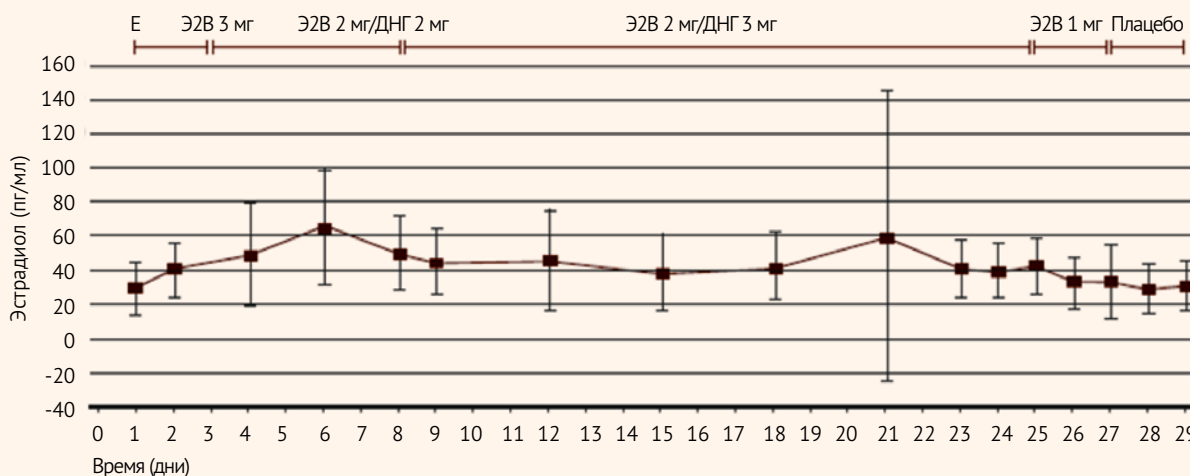
КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ТК – тучные клетки; БГИ – безгормональный интервал; ИЛ – интерлейкин; ММП – матриксная металлопротеиназа; ЦОГ – циклооксигеназа; ПГЕ – простагландин E2.

¹ Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):93-105. doi: 10.3109/13625187.2015.1077380. ² Graziottin A. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jul 8;30(7):472-477. Epub 2014.

- **Рисунок 3.** Уровень эстрадиола на протяжении 28-дневного цикла при приеме комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест
- **Figure 3.** Estradiol levels over a 28-day cycle while using a combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest

Стабильный уровень эстрадиола поддерживается в течение всего 28-дневного цикла приема Э2В/ДНГ, включая безгормональный интервал^{1,2}

Средние минимальные концентрации эстрадиола во время однократного цикла назначения препарата Клайра® (Э2В = эстрадиола валерат, ДНГ = диеногест)



¹ Zeun S. et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2009;14(3):221–32. ² Fruzzetti F., Trémo-lières F., Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol. 2012;28(5):400–408

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое с активным контролем в параллельных группах исследование HARMONY II (n = 441) [28], проведенное в 6 европейских странах, оценило результаты применения КОК с составом Э2В/ДНГ (26/2) и ЭЭ 30/ЛНГ 150 (21/7). Изменение, определяемое как среднее значение трех наибольших показателей по шкале ВАШ, к 6-му циклу для головной боли составило $-44,2 \pm 28,6$ против $-32,8 \pm 26,2$ ($p = 0,01$) соответственно, для тазовой боли: $-51,7 \pm 30,0$ против $-36,3 \pm 24,7$ балла ($p = 0,001$) соответственно. К 6-му циклу на фоне приема препаратов происходило снижение среднего числа дней, во время которых женщины испытывали симптомы БГИ: в среднем $-2,3 \pm 2,2$ против $-1,5 \pm 2,1$ дней соответственно, и было существенно ниже количество принятых таблеток ибупрофена 200 мг: $-3,5 \pm 6,3$ против $-1,8 \pm 6,0$ ($p < 0,05$) [28].

Кокрановский анализ подтвердил, что пролонгированные и/или непрерывные схемы были связаны со сниженной частотой и выраженностью симптомов отмены гормонов по сравнению со стандартными циклическими схемами [29].

Некоторые исследователи считают, что 7-дневный БГИ должен стать «историей» еще и по причине возможной потери эндокринной супрессии и спорадических овуляций из-за значительных меж- и внутрииндивидуальных различий в абсорбции и метаболизме КОК, и особенно среди женщин, допускающих ошибки в соблюдении режима приема [30, 31].

Возможным объяснением неполного подавления фолликулов, наблюдаемого в современных КОК, является выведение стероидных гормонов во время 7-дневного БГИ. Гормональные события, которые происходят во

время длительного БГИ, подобны тем, которые наблюдаются в начале фолликулярной фазы спонтанных менструальных циклов, когда и происходит отбор доминантного фолликула. Эти физиологически отобранные доминантные фолликулы выделяют эстрадиол, который стимулирует их созревание и тормозит рост подчиненных фолликулов. Доминирующие фолликулы (обычно ≥ 10 мм) имеют наибольший потенциал для дальнейшего развития и овуляции. Данные свидетельствуют о том, что 86% доминантных фолликулов появляются именно во время 7-дневного БГИ. У женщин, которые начинают использовать КОК после 7 дней перерыва, уже имеет место доминантный фолликул, который может продолжать развиваться и, возможно, овулировать. Поэтому пропущенные таблетки в конце упаковки или поздно начатая следующая упаковка для КОК с режимом 21/7 увеличивают риск овуляции и нежелательной беременности [32].

На сегодняшний день нет никаких научных доказательств в поддержку 7-дневного БГИ, и его, как считают исследователи, следует заменить на пролонгированный режим с укороченным БГИ. У женщин, предпочитающих ежемесячное кровотечение, 2-дневный БГИ обеспечивает больший запас прочности в предотвращении овуляции, когда таблетки пропускаются по причине ошибок пользователей [21]. Эти научные данные уже получили подтверждение в крупном наблюдательном исследовании реальной клинической практики INAS SCORE. В нем приняли участие 50 203 женщины (105 761 женщин-лет), из которых 10 191 (20,3%) получала Э2В/ДНГ (препарат Клайра®), а остальные 40 012 (79,7%) – любые другие КОК, из которых отдельно

для анализа была выделена подгруппа из 5 796 (11,5%) женщин, принимавших КОК, содержащих ЛНГ. Относительный риск контрацептивных неудач был достоверно ниже для ЭВ/ДНГ по сравнению как с другими КОК, так и КОК с ЛНГ: 0,5 (95% ДИ 0,3–0,7) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,5) соответственно. Авторы исследования поясняют, что укороченный БГИ (2 дня, режим 26/2), стабильный уровень эстрогена в течение всего цикла связаны с более выраженным и последовательным подавлением активности яичников, что и приводит к лучшей контрацептивной эффективности и меньшему числу нежелательных беременностей [33].

В целом эстрадиола валерат с диеногестом в динамическом режиме дозирования имеет высокую контрацептивную эффективность, его отлично переносят женщины различного возраста, что подтверждают результаты наблюдательного исследования CONTENT (n = 3 152). Участницы, принимавшие КОК с этинилэстрадиолом по собственному желанию, были переведены на эстрадиола валерат с диеногестом (препарат Клайра®) или на чисто прогестиновые оральные контрацептивы; удовлетворен-

ность новым препаратом оценивали через 3–5 мес. Примечательно, что 80,2% молодых пациенток (возраст 18–25 лет) описали свои ощущения как «удовлетворена» и «очень удовлетворена»; 78,4% испытуемых 26–50 лет оценили препарат также высоко [34].

ВЫВОДЫ

Таким образом, сокращение безгормонального интервала в КОК уменьшает возникновение связанных с менструальноподобным кровотечением болевых и других симптомов. Самый короткий интервал с доказательством пользы для репродуктивного здоровья обеспечивается режимом 26/2. КОК, содержащий ЭВ/ДНГ с указанным режимом, может быть перспективным вариантом для пользователей КОК, которые испытывают такие симптомы.



Поступила / Received 10.06.2019
Отрецензирована / Review 26.06.2019
Принята в печать / Accepted 30.06.2019

Список литературы

- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig.* 2010;30(11):749–63. doi: 10.2165/11538900-000000000-00000.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;1(5):63–71. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-5/25159>.
- Жук С.И., Захурдаева Л.Д. Особенности современного консультирования по вопросам контрацепции. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;(4). Электронный ресурс. Режим доступа: <http://fetalmedic.com/kontracepciya/osobennosti-sovremenno-go-konsultirovaniya-po-voprosam-kontracepcii.html>.
- Premenstrual syndrome: Overview. In: *Informed Health Online.* Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279265/>
- Cooper D.B., Adigun R. Oral Contraceptive Pills. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
- Nappi R.E., Nappi G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Mar;28(Suppl 1):37–41. doi: 10.3109/09513590.2012.651931.
- Allais G., Gabellari I.C., Airola G., Borgogno P., Schiapparelli P., Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurool Sci.* 2009; 30(Suppl 1):15–17. doi: 10.1007/s10072-009-0051-9.
- Sulak P.J., Cressman B.E., Waldrop E., Holleman S., Kuehl T.J. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol.* 1997;89(2): 179–183. doi: 10.1016/S0029-7844(96)00488-7.
- Sulak P.J., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):261–266. doi: 10.1016/S0029-7844(99)00524-4.
- LaGuardia K.D., Fisher A.C., Bainbridge J.D., LoCoco J.M., Friedman A.J. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1875–1877. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.048.
- Loder E.W., Buse D.C., Golub J.R. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache.* 2005;45(3):224–231. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05049.x.
- Chai N.C., Peterlin B.L., Calhoun A.H. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):315–24. doi: 10.1097/WCO.0000000000000091.
- 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. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y.
- De Leo V., Scolaro V., Musacchio M.C., Di Sabatino A., Morgante G., Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril.* 2011;96(4):917–920. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089.
- Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5-6):390–404. doi: 10.1097/FBP.0b013e328349aae4.
- Allais G., Chiarle F., Sinigaglia S., Airola G., Schiapparelli P., Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurool Sci.* 2018;39(Suppl 1):11–20. doi: 10.1007/s10072-018-3333-2.
- Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol.* 2017;31(9):1091–120. doi: 10.1177/0269881117725915.
- Modena M.G. Estrogens and the Heart: Do they Help or Hurt? How Estrogen impacts the Cardiovascular System. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health.* 2016;2(1):8. doi: 10.15226/2381-2915/2/1/00108.
- Karli N., Baykan B., Ertas M., Zarifoğlu M., Siva A., Saip S., Ozkaya G. Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal A.E. Turkish headache prevalence study group. impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain.* 2012;13(7):557–565. doi: 10.1007/s10194-012-0475-0.
- Shaik M.M., Gan S.H. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int.* 2015;469529. doi: 10.1155/2015/469529.
- Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(2):93–105. doi: 10.3109/13625187.2015.1077380.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 3d edition. *Cephalgia.* 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Bitzer J. Hormone withdrawal-associated symptoms: overlooked and under-explored. *Gynecological Endocrinology.* 2013;29(6):530–5. doi: 10.3109/09513590.2012.760194.
- Hauck B.A., Brown V. A primer on the hormone-free interval for combined oral contraceptives. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(10):1941–8. doi: 10.1185/03007995.2015.1082989.
- Grandi G., Napolitano A., Xholli A., Tirelli A., Di Carlo C., Cagnacci A. Effect of oral contraceptives containing estradiol and norgestrel acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(10):774–778. doi: 10.3109/09513590.2015.1063118.
- Bitzer J., Banal-Silao M.J., Ahrendt H.J., Restrepo J., Hardtke M., Wissinger-Graefenhahn U., Trummer D. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) versus ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen). *Int J Womens Health.* 2015;7:501–509. doi: 10.2147/IJWH.S77942.
- Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Mabey R.J. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013;18(4): 274–83. doi: 10.3109/13625187.2013.785516.
- Macias G., Merki-Feld S., Parke S., Mellinger U., Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(6):591–6. doi: 10.3109/01443615.2013.800851.
- Edelman A., Micks E., Gallo M.F., Jensen J.T., Grimes D.A. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7): CD004695. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
- MacGregor E.A., Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. *BMJ Sex Reprod Health.* 2018;pii:bmjsh-2017-200036. doi: 10.1136/bmjsh-2017-200036.

31. Read C.M. New regimens with combined oral contraceptive pills – moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(Suppl 2):32–41. doi: 10.3109/13625187.2010.529969.
32. London A., Jensen J.T. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *J Obstet Gynaecology*. 2016;134(1):8–12. doi: 10.1016/j.jigo.2015.10.028.
33. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(1):17–23. doi: 10.1080/13625187.2016.1241991.
34. Briggs P., Serrani M., Vogtlander K., Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int. J. Womens Health*. 2016;(8):477–487. doi: 10.2147/IJWH.S107586.

References

1. Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Invest*. 2010;30(11):749–63. doi: 10.2165/11538900-000000000-00000.
2. Dikke G.B., Erofeeva L.V. Modern features of national contraception: awareness, use and effectiveness. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;1(5):63–71. (in Russ.). Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-5/25159>.
3. Zhuk S.I., Zakhurdaeva L.D. Features of modern counseling on contraception. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny = Medical aspects of women's health*. 2011;(4). Electronic resource. (In Russ.). Available at: <http://fetalmedic.com/kontracepciya/osobennosti-sovremennogo-konsultirovaniya-po-voprosam-kontracepcii.html>.
4. Premenstrual syndrome: Overview. In: *Informed Health Online*. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279265/>.
5. Cooper D.B., Adigun R. Oral Contraceptive Pills. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>.
6. Nappi R.E., Nappi G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Mar;28(Suppl 1):37–41. doi: 10.3109/09513590.2012.651931.
7. Allais G., Gabellari I.C., Airola G., Borgogno P., Schiapparelli P., Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci*. 2009;30(Suppl 1):15–17. doi: 10.1007/s10072-009-0051-9.
8. Sulak PJ., Cressman B.E., Waldrop E., Holleman S., Kuehl TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol*. 1997;89(2):179–183. doi: 10.1016/S0029-7844(96)00488-7.
9. Sulak PJ., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):261–266. doi: 10.1016/S0029-7844(99)00524-4.
10. LaGuardia K.D., Fisher A.C., Bainbridge J.D., LoCoco J.M., Friedman A.J. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1875–1877. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.048.
11. Loder E.W., Buse D.C., Golub J.R. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache*. 2005;45(3):224–231. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05049.x.
12. Chai N.C., Peterlin B.L., Calhoun A.H. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315–24. doi: 10.1097/WCO.000000000000091.
13. 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. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y.
14. De Leo V., Scolaro V., Musacchio M.C., Di Sabatino A., Morgante G., Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917–920. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089.
15. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol*. 2011;22(5–6):390–404. doi: 10.1097/FBP.0b013e328349aae4.
16. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S., Airola G., Schiapparelli P., Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurol Sci*. 2018;39(Suppl 1):11–20. doi: 10.1007/s10072-018-3333-2.
17. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091–120. doi: 10.1177/0269881117725915.
18. Modena M.G. Estrogens and the Heart: Do they Help or Hurt? How Estrogen impacts the Cardiovascular System. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health*. 2016;2(1):8. doi: 10.15226/2381-2915/2/1/00108.
19. Karli N., Baykan B., Ertaş M., Zarifoğlu M., Siva A., Saip S., Ozkaya G. Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal A.E. Turkish headache prevalence study group. impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain*. 2012;13(7):57–65. doi: 10.1007/s10194-012-0475-0.
20. Shaik M.M., Gan S.H. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int*. 2015;469529. doi: 10.1155/2015/469529.
21. Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):93–105. doi: 10.3109/13625187.2015.1077380.
22. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 3d edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
23. Bitzer J. Hormone withdrawal-associated symptoms: overlooked and under-explored. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(6):530–5. doi: 10.3109/09513590.2012.760194.
24. Hauck B.A., Brown V. A primer on the hormone-free interval for combined oral contraceptives. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(10):1941–8. doi: 10.1185/03007995.2015.1082989.
25. Grandi G., Napolitano A., Xholli A., Tirelli A., Di Carlo C., Cagnacci A. Effect of oral contraceptives containing estradiol and nomegestrol acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):774–778. doi: 10.3109/09513590.2015.1063118.
26. Bitzer J., Banal-Silao M.J., Ahrendt H.J., Restrepo J., Hardtke M., Wissinger-Graefenhahn U., Trummer D. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) versus ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen). *Int J Womens Health*. 2015;7:501–509. doi: 10.2147/IJWH.S77942.
27. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Mabey R.J. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(4):274–83. doi: 10.3109/13625187.2013.785516.
28. Macias G., Merki-Feld S., Parke S., Mellinger U., Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(6):591–6. doi: 10.3109/01443615.2013.800851.
29. Edelman A., Micks E., Gallo M.F., Jensen J.T., Grimes D.A. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD004695. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
30. MacGregor E.A., Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. *BMJ Sex Reprod Health*. 2018;pii:bmjsrh-2017-200036. doi: 10.1136/bmjsrh-2017-200036.
31. Read C.M. New regimens with combined oral contraceptive pills – moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(Suppl 2):32–41. doi: 10.3109/13625187.2010.529969.
32. London A., Jensen J.T. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *J Obstet Gynaecology*. 2016;134(1):8–12. doi: 10.1016/j.jigo.2015.10.028.
33. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(1):17–23. doi: 10.1080/13625187.2016.1241991.
34. Briggs P., Serrani M., Vogtlander K., Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int. J. Womens Health*. 2016;(8):477–487. doi: 10.2147/IJWH.S107586.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева»; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М; e-mail: galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. of Sci. (Med), associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of reproductive medicine of the Private Educational Institution of Additional Professional Education Academy of Medical Education named after Fyodor Ivanovich Inozemtsev; 22, liter M, Moskovsky Prospekt Saint-Petersburg, 190013, Russia; e-mail: galadikke@yandex.ru