

Migréna a hormonální antikoncepce

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologie Brno, s. r. o., a II. neurologická klinika LF a FN Brno

Užívání hormonální antikoncepce (HAK) v posledních desetiletích narůstá. U žen s migrénou může užívání HAK významně pozitivně, ale i negativně ovlivnit průběh onemocnění. U žen s cévními riziky může vést užívání nevhodné HAK k vyšší pravděpodobnosti rozvoje ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). U migrény bez aury je možno nasadit jak kombinovanou, tak čistě gestagenní HAK, u záchvatů s aurou pouze čistě gestagenní typ. U menstruační migrény lze za účelem snížení záchvatů vázaných na menses podat kombinovanou orální antikoncepci (COC) v rozšířeném cyklu, resp. kontinuálně, nebo nasadit čistě gestagenní HAK. U žen s rizikem iCMP a po proběhlé iCMP je COC kontraindikována. U žen s rizikovými faktory pro CMP, u nichž CMP neproběhla, je možno podat čistě gestagenní HAK, po proběhlé iCMP je tento typ relativně kontraindikován.

Klíčová slova: migréna, hormonální antikoncepce, ischemická cévní mozková příhoda.

Migraine and hormonal contraception

The use of hormonal contraception (HC) has been increasing in recent decades. In women with migraine, the use of HC can significantly positively as well as negatively affect the course of the disease. In women with vascular risks, the use of inappropriate HC can make them more likely to develop ischaemic stroke. In migraine without aura, it is possible to prescribe both combined and gestagen-only HC; in migraine with aura, it is the gestagen-only type only. In menstrual migraine, in order to reduce menstruation-related migraine attacks, extended-cycle or continuous-cycle combined oral contraceptives (COCs), or gestagen-only HC can be administered. COCs are contraindicated in women with a risk of ischaemic stroke and in those with a history of ischaemic stroke. In women with risk factors of ischaemic stroke, but with no history of ischaemic stroke, it is possible to administer gestagen-only HC, with this type being relatively contraindicated after having ischaemic stroke.

Key words: migraine, hormonal contraception, ischaemic stroke.

Úvod

Vynález antikoncepční pilulky se považuje za jeden z největších vynálezů 20. století. Nejdříve s touto myšlenkou přišel pravděpodobně ve dvacátých letech 20. století Ludwig Haberlandt. První kombinovanou antikoncepční pilulku vyvinuli Pincus a Chang z Worcester Foundation for Experimental Biology mezi roky 1951 a 1956, kdy zahájili klinické zkoušky na Portoriku, a roku 1960 byl na trh uveden první přípravek kombinované hormonální antikoncepce Enovid s obsahem 150 µg mestranolu a 9,58 mg noretynodrelu (Fait, 2008; Křepelka, 2013).

V průběhu následujících desetiletí probíhal vývoj hormonální antikoncepce (HAK) další pokrok. Preparáty se postupně stávaly bezpečnějšími a od devadesátých let 20. století se i u nás staly široce dostupnými kvalitní antikoncepční přípravky. Podíl žen v reprodukčním věku, užívajících HAK na předpis, se mezi roky 1990 a 2001 zvýšil ze 17 na 39 % (Fait, 2008) a v současnosti dosahuje až 50 % žen fertilního věku (European Contraception Policy Atlas, 2020). Protože HAK poskytuje ženám nejen výhody, ale současně přináší i určitá rizika, je nutno se v anamnéze na užívání HAK cíleně ptát, neboť některé ženy HAK za lék nepovažují. U neurologických pacientek

může užívání HAK významně pozitivně ale i negativně ovlivnit průběh a výskyt některých záchvatových onemocnění, ke kterým patří migréna, ale i katameniální epilepsie. U žen s cévními riziky může vést užívání nevhodné HAK k vyšší pravděpodobnosti rozvoje iCMP.

Ženské pohlavní hormony a centrální nervový systém – patofyziologie

Ženské pohlavní hormony (estrogen a progesteron) mají výrazný vliv na centrální nervový systém (CNS) a tedy i na percepci bolesti, náladu nebo na záchvatovou pohotovost. Tyto účinky ovariálních hormonů jsou zprostřed-



MUDr. Ingrid Niedermayerová
Neurologie Brno, s. r. o., a II. neurologická klinika LF a FN Brno
ingrid.niedermayerova@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):116-120

Článek přijat redakcí: 12. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2023

kovány serotoninergním, noradrenergním, glutamatergním a GABAergním neurotransmiterovým systémem a endogenními opioidy. V průběhu menstruačního cyklu dochází ke změnám hladiny estrogenu a progesteronu a současně se mění i aktivita neurotransmiterových systémů (Martin et Behbehani, 2006). Stimulační efekt estrogenu je zprostředkován především aktivací glutamátového a serotoninergního systému a inhibicí noradrenergních receptorů. Z hlediska rozvoje migrenózního záchvatu je důležité ovlivnění mediátorů serotoninu a jeho receptorů (5-HT receptorů) a calcitonin gen-related peptidu (CGRP), které se uplatňují významně v patogenezi migrény.

Estrogen může modulovat působení 5-HT v CNS (MacGregor, 2008):

- zvýšenou expresi tryptofan hydroxylázy,
- sníženou expresi serotonin reuptakového transportéru,
- modulaci exprese 5-HT receptorů, včetně 5-HT_{1B/1D}.

Pokles hladiny estrogenu vede ke snížení serotoninu a to vlivem:

- snížené produkce serotoninu,
- zvýšené eliminace serotoninu,
- zvýšeného reuptaku serotoninu.

Dále bylo zjištěno, že imunoreaktivní hladina CGRP u zdravých jedinců:

- je signifikantně vyšší u žen, než u mužů,
- zvyšuje se vlivem užívání kombinované HAK,
- snižuje se u postmenopauzálních žen.

Klinicky pak při nárůstu hladiny estrogenů, a to jak endogenních, tak exogenních, může dojít k provokaci migrenózní aury, naopak jejich pokles je provokujícím faktorem rozvoje migrény bez aury.

Progesteron a jeho metabolity (allopregnanolon, epipregnanolon a další) mají všeobecně inhibiční účinek, který se projevuje sedativním, protizáchvatovým a anestetickým působením a stabilizací nálady. Spočívá v aktivaci gama-aminomáselné kyseliny (GABA). Vliv progesteronu a jeho metabolitů i dalších syntetických progestinů na migrénu je v různých částech cyklu i v různých hormonálních obdobích odlišný (Hutchinson et Peterlin, 2008).

Hormonální antikoncepce

HAK je založena na principu navození stavu reverzibilní neplodnosti podáváním exogenních pohlavních hormonů typu estrogenů, progestinů nebo jejich kombinací. Nejčastějším typem je kombinovaná orální antikoncepce (COC), která je tvořena kombinací syntetického estrogenu etinylestradiolu (EE) v různé dávce a jedním z mnoha progestinů, které se v současnosti užívají (norethisteron, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát, cyproteronacetát, chlormadinonacetát, dienogest, drospirenon). Od roku 2008 se využívá také estradiolvalerát, který má charakter přirozeného 17beta-estradiolu (Kolektiv autorů, 2011). Hlavním mechanismem účinku je inhibice ovulace zablokováním hypofýzo-ovariální vazby v důsledku působení estrogenu a vlivu progestinu na motilitu vejcovodů, trofiku sliznice endometria a hlen cervixu.

Nejčastěji používaná perorální HAK se liší dávkou a typem použitého estrogenu a progestinu, konstrukcí přípravku (monofázová, třífázová kontraceptiva) a zařazením tzv. „hormon-free intervalu“ (HFI), období bez podávání aktivních látek, kdy nastává plánované děložní krvácení.

Podle denní dávky EE dělíme COC do tří skupin: 40–50 µg EE (střední dávka), 30–35 µg EE (nízká dávka) a 10–20 µg EE (velmi nízká dávka). Spolehlivost kontracepčního efektu je u uvedených skupin přípravků srovnatelná (Kolektiv autorů, 2020).

Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti jsou u nás v současnosti dostupné preparáty jen nízkou dávkovanou 30–35 µg a velmi nízkou dávkovanou.

Nejčastěji se podává COC v režimu 21 aktivních tablet, po nichž následuje sedmidenní pauza – HFI. Některé velmi nízkou dávkované preparáty mají režim s 24 aktivními tabletami a 4 placebovými tabletami. Preparát obsahující estradiolvalerát je konstruován v odlišném režimu než ostatní COC (tzv. dynamickém režimu) s 26 aktivními a 2 placebovými tabletami.

Mimo perorální způsob podání existují kombinované preparáty ve formě náplasti a vaginálního kroužku (Kolektiv autorů, 2020).

Dalším typem HAK jsou čistě progestinové preparáty, které se odlišují typem progestinu a způsobem aplikace. Mechanismus účinku spočívá v supresi sekrece luteinizačního hormonu (navození anovulace) a folikulostimulačního hormonu (narušení folikulogeneze). Dochází

také ke zvýšení viskozity cervikálního hlenu, ke změnám motility vejcovodů a změnám endometria, které neumožní nidaci vejce. U perorálního podání jsou tablety desogestrelu užívány 1× denně v kontinuálním režimu. V injekční formě je aplikován medroxyprogesteron acetát 1× za 12 týdnů a podle typu preparátu buď intramuskulárně, nebo subkutánně. Jinou možností jsou subkutánní implantáty s depotním progestinem (např. etonorgestrel) nebo zavedení nitroděložního tělíska s levonorgestrem (Křepelka, 2013).

Účinnost HAK může snížit užívání léků, které jsou silnými induktory mikrozomálních jaterních enzymů. V praxi se jedná zejména o antikonvulziva fenytoin, karbamazepin, barbituráty, primidon, topiramát nebo oxkاربازepin, kdy preparáty kombinované HAK dosahují nižších plazmatických koncentrací a ženám, které uvedená antikonvulziva užívají, by neměly být doporučovány antikoncepční přípravky s velmi nízkou dávkou ethinylestradiolu (Kolektiv autorů, 2020).

Dlouhodoběji užívaná kombinovaná HAK s obsahem estrogenu může vést k poklesu proteinu S a k získanému trombofilnímu stavu s vývojem trombózy žilního systému.

Migréna a HAK

K tomu, abychom pochopili možný vliv HAK na rozvoj záchvatu migrény, je důležité si uvědomit její závislost na hladinách ženských pohlavních hormonů.

Migréna a hormonální aktivita

Výskyt migrény narůstá u žen od puberty. Záchvaty se typicky objevují v období menses a frekvenci migrén ovlivňuje také období hormonálních zvrátů (gravidita, laktace, premenopauza, perimenopauza, menopauza). Zatímco se v graviditě migréna s aurou objevuje se stejnou frekvencí nebo se dokonce vyskytne poprvé v životě, frekvence migrény bez aury se ve druhém a třetím trimestru významně redukuje. V laktaci pak výskyt migrén závisí na přítomnosti, resp. absenci anovulačních cyklů. V premenopauze a perimenopauze mohou nově vzniknout migrény z důvodu kolísání hormonálních hladin. V období menopauzy dojde ke zlepšení u 8–36 % žen, ke zhoršení 9–42 % žen, u 27–64 % žen se stav nemění a nově se migréna vyskytne u 9–13 % žen. Chirurgická

menopauza může z důvodu náhlého snížení hladiny estrogenů rovněž vyvolat migrénu (Martin et Behbehani, 2006).

Menstruační migréna (MM) je specifickým typem záchvatu, který je vázán na perimenstruační období. Obvykle se jedná o záchvaty bez aury. Podle aktuální 3. verze Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) z roku 2018 rozlišujeme dva typy MM. Prvním typem je tzv. pravá menstruační migréna, která vzniká výhradně v období 1. dne menstruace a v rozmezí dvou dnů před a dvou dnů po tomto dni ($D1 \pm 2$ dny, tj. období 5 dní), a to nejméně ve dvou nebo třech menstruačních cyklech za sebou. Pravou MM má asi 10 % pacientek, které trpí migrénou. Druhým typem je tzv. nepravá menstruační migréna neboli migréna asociovaná s menstruací; je charakterizována záchvaty jednak v perimenstruačním období ($D1 \pm 2$ dny), ale i dále v průběhu či po ukončení menses. Tímto typem MM trpí více než 50 % žen s migrénou (MacGregor, 1996).

Migréna a COC

Migréna postihuje 15–20 % (Rasmussen et al., 1991) žen a ve fertilním období tento výskyt dále stoupá, a protože až 50 % žen užívá HAK (European Contraception Policy Atlas, 2020), je velmi pravděpodobné, že pacientky s migrénou budou současně i uživatelkami HAK. Nejčastěji ženy užívají COC.

Výskyt migrény u žen, které dosud migrénou netrpěly, není u uživatelek COC ve srovnání s kontrolní skupinou vyšší. Pokud nasadíme COC u žen, které migrénou trpí, je důležitým faktem rozdílný vliv COC na výskyt záchvatů u typu s aurou a typu bez aury. Tato odlišnost je dána vlivem estrogenů na migrenózní záchvat. Provedené studie ukazují, že výskyt migrény bez aury je nezměněn u 44–67 % uživatelek, zhoršen u 24–35 % a zlepšen pouze u 5–8 % uživatelek COC (Martin et Behbehani, 2006). Rozvoj bolestí hlavy je u nových uživatelek COC vyšší, pokud jsou starší 35 let (Loder, Buse et Golub, 2005). Pokud se migréna vyskytuje, pak je to nejčastěji v období HFI po vysazení estrogenů, dle klasifikace ICHD-3 8. 3. 3 bolest hlavy z vysazení estrogenů. Záchvat vzniká v průběhu 5 dnů po poslední užití dávce estrogenu a odezní do 3 dnů. Musí předcházet minimálně 3 týdny trvající užívání estrogenu (Martin et Behbehani, 2006).

U žen s migrénou s aurou se mohou vlivem COC vyskytovat záchvaty častěji než u migrény bez aury. Studie ukazují, že na rozdíl od pacientek s migrénou bez aury je dokonce 50–57 % žen zhoršeno (Martin et Behbehani, 2006). Proto je u ženy s migrénou důležitá správná volba HAK. Některé pacientky mohou při léčbě svého typu migrény z užívání HAK dokonce profitovat, ale při nevhodně voleném preparátu může dojít k významnému zhoršení stavu.

Doporučení u migrény

V roce 2018 bylo vydáno společné prohlášení odborníků European Headache Federation (EHF) a European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH) se závěry hodnotícími vliv exogenních estrogenů a progestinů na průběh migrény během reprodukčního období ženy. Systematicky byly posouzeny a revidovány výsledky celkem 21 studií (do května 2018). V 11 studiích byla léčba použita přímo pro profylaxi bolesti hlavy (MM nebo migrény bez vazby na menses), v ostatních studiích se jednalo o ženy, které vyžadovaly HAK z jiných důvodů a efekt léčby na bolesti hlavy byl hodnocen jako vedlejší parametr. Závěrem bylo vydáno doporučení, jak postupovat při podávání a aplikaci různých typů a způsobů dostupné HAK s ohledem na typ migrény. Celková kvalita současných důkazů je stále ještě nízká a bude třeba dalšího výzkumu (Sacco et al., 2018).

Doporučení u migrény bez aury

Těmto ženám může být v zásadě podán jak typ kombinovaný, tak typ čistě gestageniní. U COC preferujeme monofázové preparáty, protože rozdílná hladina EE v jednotlivých fázích cyklu u vícefázové HAK může provokovat záchvaty.

Optimální je podávání nízkých dávek EE. Aplikace velmi nízkých dávek EE, tj. 20 µg a méně, může nedostatečně suprimovat ovulaci, a tím způsobit zvýšenou produkci endogenního estrogenu a kolísání hladin estrogenu, což může být důvodem zhoršení bolestí hlavy (Loder, Buse et Golub, 2005).

Doporučení u menstruační migrény

Hormonální léčba MM vychází z patofyziologie a spočívá v navození stabilní hladiny estrogenů (Mastík, 2008).

Navození stabilně vysoké hladiny estrogenů

Ženy trpící MM mohou profitovat z nasazení COC, která je podávána buď kontinuálně po dobu 12 měsíců (20 µg EE a 90 µg levonorgestrelu), nebo v režimu s rozšířeným cyklem, spočívajícím v aplikaci trvající 84 dní, po níž následuje obvyklý 7denní HFI (Kolektiv autorů, 2020). V obou režimech byla prokázána redukce MM, ale i příznaků premenstruačního syndromu. Tato dávkovací schémata se nedoporučují ženám s přidatnými vaskulárními rizikovými faktory. Pokud by žena výše uvedený režim netolerovala, je alternativou léčba COC s kratším HFI. De Leo se spolu-pracovníky v r. 2011 prokázal, že kombinace 20 µg EE s 3 mg drospirenonu v režimu 24/4 snižuje délku a intenzitu záchvatů pravé MM (De Leo et al., 2011). Podobné výsledky prokazují i pozdější studie, avšak není jednoznačný průkaz o léčebném efektu režimu 24/4 na MM (Sacco et al., 2018).

Jinou možností hormonální léčby MM je perimenstruační aplikace estrogenu formou tablet, gelu nebo náplasti s obsahem EE, a tím se zabráni prudkému poklesu estrogenů v období menses. Je vhodný u žen s pravidelnou menstruací a předvídatelnou migrénou. U některých je efektivita nízká, protože může dojít ke vzniku opožděných bolestí hlavy. U této substituce navíc nejsou důkazy o optimální dávce (Sacco et al., 2018). Někteří odborníci v léčbě migrény tuto formu vůbec nevyužívají.

Tuto variantu je nutno vždy konzultovat s gynekologem a rovněž vyloučit kontraindikace podání estrogenů (hluboká žilní trombóza a plicní embolie v anamnéze, těžká hepatopatie, karcinom prsu).

Navození stabilní nízké hladiny estrogenů

U některých žen lze u MM s výhodou podat čistě gestageniní preparáty, které inhibují ovulaci, a tím navodí hypoestrinní stav. Studie s desogestremem 75 µg denně prokázala evidentní vliv na průběh migrény. Z hlediska kardiovaskulárního rizika je také nejbezpečnější formou a může zlepšit frekvenci a tíži také migrény bez aury nebo s aurou bez vazby na menstruaci (Sacco et al., 2018).

Vzhledem ke stejnému mechanismu účinku ostatních progestinů závisí výběr preparátu

včetně lékové formy na rozhodnutí gynekologa a přání pacientky. Typ progestinu v COC nemá vliv na výskyt migrény.

Doporučení u bolesti hlavy indukované vysazením estrogenu

Rozvoji tohoto typu MM můžeme opět bránit využitím buď kontinuálního podávání COC, nebo režimu s rozšířeným cyklem. Další možností je zkrácení HFI s placebo tabletou ze 7 dní na 4 nebo 2 dny.

Podobně jako u MM bylo také u bolesti hlavy indukované vysazením estrogenu testováno podávání estrogenu formou tablet, gelu nebo náplasti s obsahem EE v HFI, ale nebyl prokázán jednoznačný efekt (Sacco et al., 2018).

Doporučení u migrény s aurou

U žen s migrénou s aurou dochází vlivem COC ke zvýšení výskytu záchvatů, jak bylo výše uvedeno. U některých žen může vzniknout aura nově nebo se vyskytnou opakované izolované aury či dokonce migrenózní infarkt. Příčinou je stimulační působení exogenního estrogenu. Proto je podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO, 2015) i České gynekologické a porodnické společnosti (Unzeitig, 2012) podávání COC či jiné kombinované antikoncepce u migrény s aurou kontraindikováno. U těchto žen je možné nasadit pouze čistě gestagenní preparáty (perorální, injekční, implantáty, nitroděložní tělísko) nebo antikoncepci nehormonální. Z praktického hlediska to znamená, že by se měl gynekolog aktivně zajímat, zda žena trpí migrénou, a pokud ano, pak zjistit, jestli se nejedná o typ s aurou. Tato problematika je částí gynekologů bohužel opomíjena. Ukazují to i výsledky finské studie z r. 2010, která se zabývala preskripčními zvyklostmi gynekologů a prokázala, že až 41 % dotazovaných neodlišilo u svých patientek migrénu s aurou jako kontraindikaci pro podávání COC (Sannisto et Kosunen, 2010). Pokud skutečnost, že žena trpí migrénou s aurou, ve volbě HAK gynekolog opomine, měl by neurolog aktivně upozornit na nutnost změny typu preparátu.

Ischemická cévní mozková příhoda a HAK

Dostupné údaje prokazují, že kombinovaná HAK může zvyšovat riziko iCMP u žen s migrénou. V roce 2017 byla publikována meta-analýza,

na základě které bylo vypočítáno absolutní riziko iCMP u žen ve věku 20–44 let ve vztahu k užívání HAK a typu migrény. Absolutní riziko pro iCMP u mladých žen, které neužívají HAK, je 2,5/100 000 ročně, zatímco u uživatelek HAK je 6,3/100 000. U žen s migrénou s aurou, které neužívají HAK, je riziko iCMP 5,9/100 000 ročně, zatímco u skupiny uživatelek HAK je 36,9/100 000 ročně. U žen s migrénou bez aury, které neužívají HAK, je riziko iCMP 4,0/100 000 ročně, zatímco u skupiny uživatelek HAK je 25,4/100 000 ročně (Sacco et al., 2017) (Tab. 1).

Přítomnost dalších cévních rizikových faktorů u žen uživatelek COC pravděpodobnost vzniku iCMP dále zvyšuje. Ženy kuřačky mladší 35 let mají riziko zvýšené 2,4× (CI 0,9–6,4), starší 35 let 3,9× (CI 1,5–9,9). Významná je rovněž přítomnost arteriální hypertenze při nasazení COC. V Transnational Study ženy bez kontroly krevního tlaku před nasazením COC měly relativní riziko pro iCMP 4,6 (CI 2,2–9,5) oproti 2,1 (CI 1,3–4,3) u žen prokazatelně normotenzních (Fait, 2008). Riziko iCMP narůstá u uživatelek COC se zvyšující se dávkou estrogenu (30–50 µg). Někteří autoři uvádějí vyšší riziko iCMP také u 2. a 3. generace progestinů (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát), jiné studie toto riziko u progestinů obsažených v COC nepotvrzují. Čistě gestagenní kontracepce není asociována se zvýšeným výskytem iCMP (Lidegaard et Kreiner, 2002; Lidegaard et al., 2012). Existují práce, že přípravky obsahující levonorgestrel představují mírné zvýšení arteriální kardiovaskulární morbidity ve srovnání s HAK obsahujícími gestoden a desogestrel. Jiné práce tuto závislost neprokázaly (Kolektiv autorů, 2020).

Doporučení k předepisování HAK u žen s migrénou s ohledem na riziko iCMP

Na základě podrobné analýzy studií bylo vypracováno doporučení k předpisu HAK u žen s migrénou s ohledem na kardiovaskulární bezpečnost (Sacco et al., 2017). Před předpisem HAK je doporučeno určení typu migrény a zhodnocení rizikových cévních faktorů. Vysoké riziko iCMP vykazuje COC s obsahem EE nad 35 µg, střední riziko iCMP je u COC s obsahem EE pod 35 µg a u kombinované antikoncepční náplasti, kdežto u vaginálního kroužku je expozice EE nižší než u tablet a náplasti.

U žen, které mají rizikové faktory pro iCMP (kouření, věk nad 35 let, migréna s aurou, arteriální hypertenze, dyslipidemie, koagulopatie), je COC kontraindikována a lze bezpečně podat čistě gestagenní HAK. U žen, které prodělaly CMP, je nasazení COC kontraindikováno a musí být rovněž zvážena bezpečnost podání čistě gestagenní HAK. Pokud u žen kuřaček starších 35 let v průběhu užívání COC vznikne migréna bez aury, je nezbytné podávání COC ukončit (absolutní kontraindikace).

U žen, které jsou starší 35 let a trpí migrénou bez aury, je nutné individuálně posoudit vhodnost nasazení COC, podobně jako u žen mladších 35 let, u nichž se při užívání COC objeví záchvaty migrény bez aury (relativní kontraindikace). U těchto žen je možné bezpečně podat čistě gestagenní HAK. Pokud se však objeví záchvaty migrény s aurou po podávání čistě gestagenní HAK, je nutno zvážit další možná rizika této léčby (relativní kontraindikace) (Bouser et al., 2000; Unzeitig, 2012; WHO, 2015) (Tab. 2).

Tab. 1. Absolutní riziko iCMP u žen ve věku 20–44 let ve vztahu k užívání HAK a typu migrény (dle Sacco et al.)

	bez migrény	migréna s aurou	migréna bez aury
bez HAK	2,5/100 000	5,9/100 000	4,0/100 000
s HAK	6,3/100 000	36,9/100 000	25,4/100 000

Tab. 2. Doporučení k nasazení HAK dle WHO (2015)

Absolutní kontraindikace COC	Migréna s aurou
	Migréna bez aury vzniklá při užívání COC u žen nad 35 let, kuřaček
Relativní kontraindikace COC	Proběhlá CMP
	Migréna bez aury u ženy starší 35 let
Relativní kontraindikace čistě progestinové HAK	Migréna bez aury vzniklá při užívání COC u žen mladších 35 let
	Migréna s aurou vzniklá při užívání čistě progestinové HAK
	Proběhlá CMP

LITERATURA

1. Bouser MG, Conard J, Kittner S, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia*. 2000;20:155-156.
2. De Leo V, Scolari V, Musacchio MC, et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917-920.
3. European Contraception Policy Atlas, 2020. Available from: <https://www.epfweb.org/node/89>.
4. Fait T. *Antikoncepce*. Maxdorf, Praha 2008: s.103.
5. Hutchinson S, Peterlin BL. Menstrual Migraine. Oxford University Press, New York 2008: s. 95.
6. Kolektiv autorů. Novinky v oblasti kombinované hormonální antikoncepce. *Farmakoterapeutické informace*. 2020;11:1-4.
7. Kolektiv autorů. Novinky v oblasti kombinované hormonální antikoncepce. *Farmakoterapeutické informace*. 2020;12:1-2.
8. Kolektiv autorů. Novinky v hormonální antikoncepci. *Farmakoterapeutické informace*. 2011;9:1-3.
9. Křepelka P. Hormonální antikoncepce – zásady bezpečné praxe. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013. 284 s.: il., tab.; 24 cm. ISBN 978-80-204-2991-9.
10. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65(3):197-205.
11. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66.
12. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptive: Integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache*. 2005;45:224-231.
13. MacGregor EA. Menstrual migraine: towards a definition. *Cephalalgia*. 1996;16:11-21.
14. MacGregor A. Estrogen and migraine: correlations and prevention. *Headache*. 2008;48:S99-S107.
15. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. *Headache*. 2006;46:3-23.
16. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache*. 2006;46:365-386.
17. Mastik J. Léčba menstruační a perimenstruační migrény. *Neurol. praxi*. 2008;9(6):356-360.
18. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headaches in a general population. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-1157.
19. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2017;18:108. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0815-1>.
20. 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 the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19:76. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0896-5>.
21. Sannisto T, Kosunen E. Provision of contraception: a survey among primary care physicians in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(5):636-45.
22. The International Classification of Headache Disorders. 3rd Edition, *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
23. Unzeitig V, Čepický P, Dvořák V, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Čes. Gynek*. 2012;7(6):597-601.
24. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO 2015. (Citace 23. 3. 2020). Available from: www.who.int/reproductive-health.