

Migréna a hormonální kontracepce

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance Quattromedica Brno a II. neurologická klinika LF MU a FN, Brno

Migréna je u žen hormonálně podmíněné onemocnění a její prevalence se mění v průběhu života. Migréna se typicky vyskytuje v období menzes (menstruační migréna). Frekvenci migrén významně ovlivňují hormonální změny (gravidita, laktace, perimenopauza, menopauza). Ženy s menstruační migrénou mohou profitovat z kontinuálního užívání kombinované orální kontracepce (COC). U žen s migrénou s aurou dochází ke zvýšení výskytu záchvatů vlivem COC a navíc se zvyšuje riziko migrenózního infarktu zejména u žen kuřaček. Podávání hormonální substituce u více než poloviny žen preexistující četnost migrény nezmění. Estrogenní substituce může vyprovokovat migrénu s aurou nebo izolovanou aurou. U kombinované hormonální substituční terapie je nejvhodnější kontinuální režim dávkování.

Klíčová slova: migréna, estrogény, progestiny, hormonální kontracepce.

Migraine and hormonal contraception

Migraine in women is a hormonal conditioned diseases and its prevalence changes during the course of life. Migraines typically occur during menses (menstrual migraine). Hormonal changes (pregnancy, lactation, perimenopause, menopause) influence their appearance significantly. Women with menstrual migraine can profit from continual use of combined oral contraception (COC). Migraines with aura in females is more likely to worsen due to COC and are higher at risk of migraine stroke, especially with those who smoke. Administration of hormone replacement therapy leaves the frequency of preexisting migraine in more than half women unchanged. Estrogen replacement can be provocative for migraines with aura or isolated aura. Continuous regimen is recommended in combined hormone replacement therapy.

Key words: migraine, estrogens, progestins, hormonal contraception.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 104–106

Seznam zkratek

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

COC – kombinovaná orální kontracepce

EE – etynilestradiol

GABA – gamaaminomáselná kyselina

HRT – hormonální substituční terapie

diny estrogenů rovněž vyvolat migrénu (Martin a Behbehani, 2006).

Ženské pohlavní hormony a CNS

Ženské pohlavní hormony (estrogen a progesteron) mají výrazný vliv na CNS a tedy i na percepci bolesti, náladu nebo na záchvatovou pohotovost. Tyto účinky ovariálních hormonů jsou zprostředkovány serotoninergním, noradrenergním, glutamatergním a GABAergním neurotransmiterovým systémem a endogenními opioidy. V průběhu menstruačního cyklu dochází ke změnám hladin estrogenu a progesteronu a současně se mění i aktivita neurotransmiterových systémů, jak je patrné z grafu 1 (Martin a Behbehani, 2006). Stimulační efekt estrogenů je zprostředkován především aktivací glutamátového a serotoninergního systému a inhibicí noradrenergních receptorů. Nárůst hladiny estrogenů, a to jak endogenních, tak exogenních, může provokovat migrenózní aurou, 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 gamaaminomáselné kyseliny (GABA). Vliv progesteronu a jeho metabolitů, ale i dalších syntetických progestinů na migré-

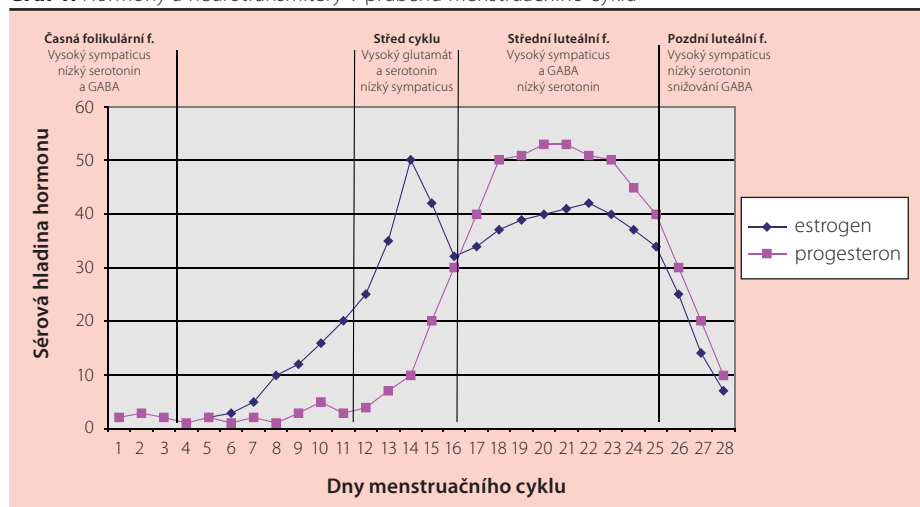
nu je v různých částech cyklu, ale i v různých hormonálních obdobích, odlišný (Hutchinson a Peterlin, 2008).

Hormonální kontracepce

Hormonální kontracepce je založena na principu navození stavu reverzibilní neplodnosti podáváním exogenních pohlavních hormonů typu estrogenů, progestinů nebo jejich kombinací. Nejčastějším typem je kombinovaná orální kontracepce (COC), která je tvořena kombinací syntetického estrogenu etynilestradiolu (EE) v různé dávce a jedním z mnoha progestinů, které se v současnosti užívají (jen na našem trhu je 10 různých druhů). Podle rozložení podávaných hormonů během jednoho cyklu dělíme hormonální kontracepci na monofázovou, dvofázovou a třífázovou. Dávka EE v jedné tabletě je v rozmezí 15–50 mikrogramů, přičemž 40–50 mikrogramů se považuje za vysokou dávku, 30–37,5 mikrogramů je nízká dávka a 15–20 mikrogramů je velmi nízká dávka (Unzeitig, 2005). Mimo perorální způsob podání existují kombinované preparáty ve formě injekční, formě náplasti a vaginálního kroužku. Dalším typem kontracepce jsou čistě progestinové preparáty podávané jednak perorálně nebo formou injekční, dále jako implantáty nebo v nitroděložním tělísku (Křepelka, 2008).

Hormonální podmíněnost migrény

Migréna je onemocnění, které postihuje 2–3× častěji ženy než muže, což poukazuje na její hormonální podmíněnost. Její výskyt narůstá u žen od puberty. Záchvaty migrény se typicky objevují v období menzes (pravá a nepravá menstruační migréna) a frekvenci migrén ovlivňuje také období hormonálních zvratů (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. Období menopauzy vede ke zlepšení nebo zhoršení asi u 1/3 žen, u 27–64% žen se stav nemění, nově se migréna vyskytne v 9–13%. Chirurgická menopauza může z důvodu náhlého snížení hla-

Graf 1. Hormony a neurotransmitery v průběhu menstruačního cyklu

Hormonální kontracepce a migréna bez aury

Výskyt migrény u žen, které dosud migrénou netrpěly, není u uživatelůk COC vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou. 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 je nezměněn u 44–67 % uživatelůk, zhoršen u 24–35 % a zlepšen pouze u 5–8 % uživatelůk COC (Martin a Behbehani, 2006). Rozvoj bolesti hlavy je u nových uživatelůk COC vyšší, pokud jsou starší 35 let (Loder, 2005). Pokud se migréna vyskytuje, pak je to nejčastěji v období menstruační pauzy z vysazení estrogenů. Tyto záchvaty lze výhodně ovlivnit buď kontinuálním podáváním COC nebo režimem s rozšířeným cyklem, který spočívá v aplikaci trvající 3 měsíce, po níž následuje obvyklá menstruační pauza. Příznivý efekt na výskyt migrény v menstruační pauze mohou mít preparáty COC podávané v režimu 24/4 (EE + drospirenon), tedy se zkrácením menstruační pauzy na 4 dny (nově na našem trhu).

Ženy trpící menstruační migrénou mohou profitovat z nasazení COC, která je podávána ve výše uvedených režimech. Jinou možností hormonální léčby menstruační migrény je aplikace náplasti obsahující 0,1 mg EE perimenstruálně, aby se zabránilo prudkému poklesu estrogenů v období menzes. Tuto variantu je nutno vždy konzultovat s gynekologem a rovněž vždy vyloučit kontraindikace podání estrogenů (hluboká žilní trombóza a plicní embolie v anamnéze, těžká hepatopatie, karcinom prsu). U některých žen lze u menstruační migrény s výhodou podat čistě progestinové preparáty, které inhibují ovulaci, a tím navodí hypoestrin-

ní stav (Mastík, 2008). Perorální přípravky např. desogestrel se užívají kontinuálně. Z parenterálních přípravků je možno podat subdermálně ve formě implantátu etonorgestrel na dobu 3 let nebo intramuskulárně 1x za 3 měsíce depotní medroxyprogesteron acetát, který s výhodou podáváme i ženám v premenopauze nebo v perimenopauze při zvýšeném výskytu migrén.

Zásady podávání hormonální kontracepce u migrény bez aury:

- u COC preferujeme monofázové preparáty, protože rozdílná hladina EE v jednotlivých fázích cyklu u vícefázové hormonální kontracepce může provokovat záchvaty. Rovněž u transdermálních kontracepčních náplastí nemusí být hladina EE stabilní,
- optimální je podávání nízkých dávek EE. Aplikace velmi nízkých dávek tj. 20 a méně mikrogramů EE může nedostatečně suprimovat ovulaci a tím způsobit zvýšenou produkci endogenního estrogenu, která může být důvodem zhoršení bolesti hlavy (Loder et al., 2005).

Hormonální kontracepce a migréna s aurou

U žen s migrénou s aurou dochází ke zvýšení výskytu záchvatů vlivem COC a studie ukazují, že 50–57 % žen je zhoršeno na rozdíl od pacientek s migrénou bez aury, kde je zhoršení popisováno od 24 % do 35 % (Martin a Behbehani, 2006). U některých žen se může vyskytnout aura nově nebo opakovaně izolované aury či dokonce migrenózní infarkt. Příčinou je stimulační působení exogenního estrogenu. Proto je podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) i České gynekologické a porodnické společnosti podávání COC či jiné kombinované kontracepce u migrény s aurou kontraindikováno

(Čepický, 2005). U těchto žen je možné nasadit pouze čistě progestinové preparáty (perorální, injekční, implantáty, nitroděložní tělísko) nebo kontracepci nehormonální.

Riziko cévní mozkové příhody a migréna

Migréna s aurou představuje vyšší riziko vzniku cévní mozkové příhody (CMP) než migréna bez aury (relativní riziko 2,27 verus 1,85) (Etminan et al., 2005). Při nasazení COC u žen s migrénou s aurou se možnost vzniku CMP zvyšuje až 4x ve srovnání s ženami neuvěřitelkami (Čepický, 2005). U žen s cévními riziky (kouření, arteriální hypertenze, dyslipidemie, koagulopatie), které užívají COC, se pravděpodobnost výskytu CMP dále zvyšuje (odds ratio 34) (Boussier et al., 2000). Riziko CMP narůstá u uživatelůk COC se zvyšující se dávkou estrogenu (30–50 mikrogramů) a u 2. a 3. generace progestinů (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát). Čistě progestinová kontracepce není asociována se zvýšeným výskytem CMP (Lidegaard a Kreiner, 2002).

Hormonální substituční terapie a migréna

Hormonální substituční terapie (HRT) se podává u klimakterického syndromu v případě významných projevů vegetativních (vazomotorické poruchy) nebo organických (např. osteoporóza). HRT může být doporučena jako substituce samotnými estrogeny, což je vhodné pouze u žen po hysterektomii, dále samotnými progestiny, které se podávají buď ve druhé fázi cyklu nebo kontinuálně (depotní medroxyprogesteron acetát i. m., tělísko s levonorgestrellem), nebo kombinovanými preparáty (Křepelka, 2009).

Podávání HRT u více než poloviny žen (57 %) preexistující četnost migrény nezmění, u menšího počtu žen dojde ke zlepšení (22 %) nebo zhoršení (21 %) (Hodson, 2000). Hodsonova studie však nerozlišovala mezi jednotlivými typy HRT a ani neodlišovala jednotlivé typy migrény. Přítomnost estrogenů může vyprovokovat migrénu s aurou nebo izolovanou auru. Proto nasazení kombinované nebo čistě estrogení HRT je u pacientek trpících migrénou s aurou kontraindikováno.

Při podávání kombinovaných preparátů je vhodnější tzv. kontinuální režim, kdy se denně podává stejná dávka estrogenu i progestinu, než režim sekvenční, při kterém se k estrogenu přidává progestin až ve druhé fázi cyklu (Martin a Behbehani, 2006). Pokud při podávané estrogení substituci dojde ke zvýšenému výskytu

migrén, pak v případě, že se jedná o migrénu s aurou, doporučujeme snížit dávku estrogenu nebo HRT vysadit zcela. U migrény bez aury můžeme zkusit změnit typ estrogenu tj. přejít od konjugovaných estrogenů k estradiolu, nebo změnit aplikační způsob z perorálního na parenterální (náplasti nebo implantáty). Pokud pacientka užívá jako HRT substituci progestiny, pak při nárůstu počtu migrén doporučujeme změnit cyklické podávání v kontinuální, podat jiný typ progestinu či změnit aplikační způsob na aplikaci intravaginálně (Silberstein, 2001).

Závěr

Nasazení hormonální kontracepce a HRT u žen s migrénou by mělo vždy být doporučováno na základě spolupráce gynekologa a neurologa, protože správně volený preparát může významně pozitivně ovlivnit výskyt migrén a naopak nevhodná léčba může vést k nárůstu frekvence migrenózních záchvatů nebo přinést zvýšená rizika CMP.

Literatura

1. Bouser MG, Conard J, Kittner S, Lignieres deB, MacGregor EA, Massiou H, Silberstein SD, Tyourio C. 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. Čepický P. Doporučení WHO k užívání kombinované hormonální antikoncepce 2004. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2005; 14(1)Suppl.: 11–26.
3. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric*. 2000; 3(2): 119–124.
4. Hutchinson S, Peterlin BL. *Menstrual Migraine*. New York: Oxford University Press 2008: 95.
5. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005; 330(7482): 63.
6. Křepelka P. Estrogendeficitní syndrom, klimakterium a HRT. Dostupný z WWW: <http://www.euni>.
7. Křepelka P. Kombinovaná hormonální kontracepce. Dostupný z WWW: <http://www.euni>.
8. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: A five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65(3): 197–205.
9. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptive: Integrating evi-

dence, guidelines, and clinical practice. *Headache* 2005; 45: 224–231.

10. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. *Headache* 2006; 46: 3–23.
11. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache* 2006; 46: 365–386.
12. Mastík J. Léčba menstruační a perimenstruační migrény. *Neurol. pro praxi* 2008; (9)6: 356–360.
13. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford University Press 2001: 625.
14. Unzeitig V. Aktivita hormonů a jejich vliv na organismus uživatelky kombinované orální kontracepce (COC). *Moderní gynekologie a porodnictví* 2005; 14(1)Suppl.: 3–10.

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance
Quattromedica Brno
a II. neurologická klinika LF MU a FN Brno
Kounicova 26, 602 00 Brno
ingrid.niedermayerova@gmail.cz

