

kovány serotoninergním, noradrenergím, glutamatergím a GABAergním neurotransmitterovým systémem a endogenními opioidy. V průběhu menstruačního cyklu dochází ke změnám hladin estrogeneru a progesteronu a současně se mění i aktivita neurotransmiterových systémů (Martin et Behbehani, 2006). Stimulační efekt estrogeneru je zprostředkován především aktivací glutamátového a serotoninergního systému a inhibicí noradrenergických 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<sup>1B/1D</sup>.

Pokles hladiny estrogeneru 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 estrogenerů, 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 estrogenerů, progestinů nebo jejich kombinací. Nejčastějším typem je kombinovaná orální antikoncepce (COC), která je tvořena kombinací syntetického estrogeneru etinylestradiolu (EE) v různé dávce a jedním z mnoha progestinů, které se v současnosti užívají (norethisteron, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát, cyproteronacetát chloradinoacetát, 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 estrogeneru a vliv progestinu na motilitu vejcovodů, trofiku sliznice endometria a hlen cervixu.

Nejčastěji používaná perorální HAK se liší dávkou a typem použitého estrogeneru 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 oxkarbazepin, 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 estrogeneru může vést k poklesu proteinu S a k získanému trombofilnímu stavu s vývojem trombózy žilního splavu.

## 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 auroou 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