Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra

MUDr. Jolana Marková, MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Neurologické oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha
Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Tento přehled shrnuje klinický obraz a možnosti léčby u tří nejčastějších primárních bolestí hlavy – migrény, tenzního typu bolesti hlavy a cluster headache. Akutní léčba migrenózních atak spočívá v užití jednoduchých analgetik, nesteroidních protizánětlivých léků, ergotaminu a triptanů. Pacienti s frekventními nebo dlouho trvajícími atakami vyžadují profylaktickou léčbu. Dosud se užívají beta-blokátory, antiepileptika, blokátory kalciových kanálů a antidepresiva. U chronické migrény snižují frekvenci atak injekce botulotoxinu A. Nejslibnějším novým přístupem v profylaktické léčbě migrény jsou monoklonální protilátky schopné blokovat buď CGRP nebo jeho receptor, jako je erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab. Tenzní typ bolesti hlavy je nejčastějším typem bolesti hlavy. Je popsána léčba akutních atak a profylaktická léčba u časté epizodické a chronické formy. Cluster headache je typ primární bolesti hlavy ze skupiny trigeminových automomních neuralgií (TACs). Je popsán klinický obraz i možnosti akutní, překlenovací a profylaktické léčby.

Klíčová slova: migréna, trigeminovaskulární systém, calcitonin gene-related peptid (CGRP), monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru, tenzní typ bolesti hlavy, cluster headache.

Primary headaches – treatment today and tomorrow

This systematic review summarizes the clinical manifestations and the existing knowledge about the treatment of the most frequent primary headaches – migraine, tension type headache and cluster headache. The acute treatment of migraine attacks consists in the use of simple analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ergotamines and triptans. Patients with frequent or long lasting attacks require the prophylactic treatment. So far beta-blockers, antiepileptic drugs, calcium channel blockers and antidepressants are used. Injections of onabotulinumtoxin A reduce the frequency of attacks in chronic migraine. The most promising new approach in the prophylactic treatment are monoclonal antibodies able to block either CGRP or its receptor, such as erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab. Tension type headache is the most frequent type of headache. The treatment of acute attacks and prophylactic treatment in frequent episodic and chronic forms are described. Cluster headache (CH) is a primary headache from the TACs group. The clinical manifestation and the existing knowledge about the acute, bridging and prophylactic treatment are described.

Key words: migraine, trigeminovascular system, calcitonin gene-related peptide (CGRP), monoclonal antibodies against CGRP or its receptor, tension-type headache, cluster headache, acute, bridging and prophylactis treatment of cluster headache.

Migréna

Migréna je třetí nejběžnější onemocnění na světě a je na předním místě mezi neurologickými onemocněními způsobujícími disabilitu pacienta.

Klinický obraz

Rozlišuje se několik forem migrény. Při jejich popisu vycházíme z 3. vydání mezinárodní klasifikace bolestí hlavy z roku 2018 (Headache Classification Committee, 2018).

Migréna přichází v tzv. atakách (záchvatech). Rozlišují se čtyři různé fáze ataky, přičemž individuálně u jednotlivých pacientů mohou být přítomny jen některé z nich.

U některých pacientů se v průběhu 24 hodin před vlastním záchvatem manifestují ***prodromy***. Patří sem pocit duševního napětí, předrážděnost, u některých je to euforie nebo naopak deprese, může se dostavit nadměrné zívání, únava, hlad nebo touha po jídle.

Asi u 30 % pacientů se vyskytuje ***aura***. Podle toho, zda aura je nebo není přítomna, hovoříme ***o migréně s aurou nebo bez aury***. Aura u migrény jsou ložiskové neurologické příznaky lokalizované do mozkové kůry nebo řídce do mozkového kmene obvykle předcházející nebo

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jolana Marková, jolana.markova@ftn.cz
Neurologické oddělení Thomayerovy nemocnice Praha, Vídeňská 800, 140 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(3): 193–198
Článek přijat redakcí: 1. 3. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 5. 2018

provázející bolest hlavy. Každý jednotlivý příznak aury trvá obvykle 5–60 minut, přičemž v průběhu jednoho záchvatu se může manifestovat i více příznaků po sobě. Nejčastější je ***zraková aura*** v podobě scintilačního skotomu nebo tzv. fotopsií, což jsou bílé, tmavé nebo barevné skvrny, tečky, jiskřičky nebo záblesky, které blikají, třpytí se nebo lesknou. Častá je též ***senzitivní aura***. Nejčastěji se manifestuje paresteziemi v podobě brnění nebo mravenčení na ruce, které se pomalu stěhuje k rameni a případně i na tvář nebo větší či menší část příslušné poloviny těla, přičemž za sebou zanechává přechodnou necitlivost. Méně často tento jev začíná na chodidle a dolní končetině. Aura může být i ***řečová***, nejčastěji v podobě expresivní fatické poruchy.

Zraková, senzitivní a řečová aura představují ***tzv. typickou auru***. U některých pacientů typická aura je vždy následována migrenózní bolestí hlavy, ale řada pacientů má kromě toho i ataky s aurou následované jen mírnou nebo dokonce žádnou bolestí hlavy. Někteří pacienti mají pak jen ***typickou auru bez bolesti hlavy***. Méně často se aura manifestuje hemiparézou, což se označuje jako ***hemiplegická migréna***. Ta může být ***familiární***, jestliže alespoň jeden z příbuzných trpí stejnými příznaky, nebo ***sporadická***, jestliže chybí rodinná anamnéza. Vzácně se lze setkat ***s migrénou s kmenovou aurou*** s příznaky aury pocházejícími z oblasti mozkového kmene. Jde o diplopii, dysartrii, závrať, tinitus, hypakusi, ataxii, může být i snížená úroveň vědomí. Nejsou přítomny parézy. ***Retinální migréna*** je charakterizována monokulárními zrakovými poruchami včetně scintilace a skotomu. ***Vestibulární migréna*** je spojená s vertigem a případně nauzeou.

Bolest hlavy se dostavuje nejčastěji po auře, je převážně jednostranná, může se v průběhu záchvatu rozšířit na obě strany. Často také začíná v týle s pocitem ztuhnutí krční páteře. Je zpravidla střední až silné intenzity, pulzujícího charakteru, trvá obvykle několik hodin až 3 dny. Je provázena nauzeou a/nebo zvracením, foto- a fonofobií. U některých pacientů je přítomna nesnášenlivost vůči některým vůním nebo pachům.

Po vymizení bolesti v pozáchvatovém období může přetrvávat pocit vyčerpání, letargie, netečnost, u jiných pacientů bývá předrážděnost a porucha koncentrace (Headache Classification Committee, 2018; Kotas, 2015).

Frekvence výskytu migrenózních atak tvoří kontinuum od epizodické migrény s nízkou frekvencí, přes epizodickou migrénu s četnými atakami až po tzv. chronickou migrénu.

Chronická migréna podle nové klasifikace tvoří samostatnou formu. Jde o léčebně svízelný stav. Pacienti s chronickou migrénou mají často v anamnéze klasickou epizodickou migrénu s několika záchvaty za měsíc začínající ve 2. nebo 3. deceniu. Častěji jde o ženy s anamnézou migrény bez aury. Při typickém průběhu frekvence bolestí hlavy v průběhu měsíců až let narůstá, ale klesá intenzita. Významnou část bolestí pak tvoří tupé, tlakové bolesti připomínající tenzní typ bolestí hlavy. Kromě toho se vyskytují i záchvaty typických migrenózních bolestí pulzujícího charakteru. O chronické migréně mluvíme podle definice tehdy, jestliže se bolest hlavy vyskytuje alespoň 15× nebo vícekrát za měsíc, z toho alespoň 8× má migrenózní charakter reagující na léčbu ergotovými preparáty nebo triptany. Z ovlivnitelných faktorů, které přispívají k chronifikaci migrény, jde především o nadužívání akutní antimigrenózní medikace, jako jsou analgetika, zejména kombinovaná, antirevmatika, ergotové preparáty, ale i triptany. Pokud se bolesti hlavy vyskytují častěji než 15× za měsíc a spotřeba jednoduchých analgetik je častější než 15 dnů v měsíci nebo příjem kombinovaných analgetik, opioidů, ergotů nebo triptanů je častější než 10 dní v měsíci, mluvíme také ***o bolesti hlavy z nadužívání léčiv – MOH*** (medication overuse headache). Dále větší sklon k chronické migréně mají pacienti primárně s vyšší frekvencí atak, obézní, pod vlivem stresujících životních událostí, s depresí a anxietou (Kotas, 2015).

Komplikací migrény jsou ***status migrenosus***, kdy záchvat bolesti trvá déle než 72 hodin, vzácně migrenózní infarkt, perzistující aura bez infarktu a migrénou spuštěný epileptický záchvat.

Léčba migrény v současnosti

Léčbu migrény lze rozdělit na ***akutní a profylaktickou***. Cílem akutní léčby je co nejrychlejší potlačení bolesti hlavy a dalších doprovodných příznaků, zejména nauzey a zvracení, u již probíhající ataky migrény. Při výběru vhodného léku se řídíme hlavně intenzitou záchvatů (např. jednoduchá analgetika nebo antirevmatika u slabých nebo středně silných záchvatů, triptany event. námelové alkaloidy u středně silných a silných záchvatů). Při volbě vhodné aplikační formy přihlížíme zejména k tomu, zda pacient již také zvrací. Při zvracení volíme raději jinou aplikační formu než perorální, jako je intranazální sprej, čípky nebo forma injekční. Důraz se klade též na včasnost aplikace. Obecně platí, že čím dříve je lék podán, tím má pacient větší pravděpodobnost dobrého účinku léku. Problémem může být počínající bolest hlavy u pacientů, kteří trpí jak na migrénu, tak na tenzní typ bolesti hlavy. Zde odlišení na samém počátku může pro pacienta být obtížné a podání např. triptanu u tenzní bolesti hlavy je zpravidla bez efektu. Proto takovým pacientům doporučujeme podat lék v okamžiku, kdy jsou přesvědčeni, že migréna skutečně přichází.

Léky užívané v současnosti ***při léčbě akutního záchvatu migrény*** lze rozdělit na nespecifické, částečně specifické a specifické. Mezi nespecifické léky patří ***jednoduchá analgetika***, jako je acetylsalicylová kyselina a paracetamol 500–1 000 mg p.o. a ***nesteroidní protizánětlivé léky***, např. ibuprofen 400–800 mg p.o., diklofenak 50–100 mg p.o., indometacin čípky 50 nebo 100 mg p.r., naproxen 500–1 000 mg p.o., ketoprofen 100 mg p.o. a nimesulid 100–200 mg p.o. Tyto léky jsou účinné většinou u záchvatů menší nebo střední intenzity. Nedoporučuje se systematičtější podávání kombinovaných analgetik pro zvýšené riziko závislosti a výskytu bolestí hlavy z nadužívání léčiv (Kotas, 2015; Mastík, 2007).

Námelové alkaloidy jsou v našich podmínkách zastoupené ergotaminem 1–2 mg p.o. nebo ve formě čípků p.r. Představují částečně specifická antimigrenika s vysokou afinitou k různým typům receptorů, kromě serotoninových také k dopaminerním a k adrenergním. V našich podmínkách jsou relativně nedostupné. Lze se ještě setkat s ergotaminem v dávce 1 nebo 2 mg v kombinaci s diazepamam, fenobarbitalem a kofeinem ve formě magistraliter čípků nebo pilulek. Kromě rizika vzniku bolestí hlavy z nadužívání ergotaminu se při chronickém nadužívání nebo po podání velké dávky mohou vyskytnout vážné poruchy cirkulace způsobené vazokonstrikcí. Dihydroergotamin u nás v současnosti není dostupný. Jejich užívání u nás je na ústupu. (Kotas, 2015; Mastík, 2007).

Mezi specifická antimigrenika patří ***triptany***, což jsou agonisté 5HT1B/1D receptorů. Jde o dosud nejúčinnější léky k potlačení akutního záchvatu migrény a užívají se úspěšně i u těžkých

záchvatů. Jejich základním představitelem je sumatriptan s širokým spektrem lékových forem. Je k dispozici v tabletách 50 a 100 mg, v nosním spreji po 20 mg a jako subkutánní injekce 6 mg. Mezi další triptany dostupné u nás patří eletriptan v tabletách po 40 a 80 mg, zolmitriptan v dávkách 2,5–5 mg p.o., rizatriptan 5 a 10 mg p.o. a naratriptan 2,5 mg p.o. Frovatriptan a almotriptan nejsou v ČR k dispozici (Kotas, 2015; Mastík, 2007; Johnston et Rapoport, 2010).

Jak volit optimální triptan pro konkrétního pacienta? Podle dosavadních zkušeností nelze předpovídat, zda konkrétní pacient nebo konkrétní ataka migrény bude příznivě reagovat na určitý triptan. Studie ukázaly, že pacienti, u nichž nebyl účinný některý triptan, mohou dobře reagovat na léčbu jiným triptanem. Jestliže tedy první zvolený triptan neměl optimální klinický účinek, měly by se vyzkoušet jiné triptany.

Triptany se dělí do dvou podskupin podle jejich farmakokinetických vlastností: s rychlým nástupem účinku nebo s dlouhým biologickým poločasem eliminace. Do skupiny s rychlým nástupem účinku patří sumatriptan, eletriptan, zolmitriptan a rizatriptan. Skupinu s dlouhým biologickým poločasem eliminace reprezentuje u nás dostupný naratriptan. U pacientů, jejichž ataky migrény dosahují vrcholu intenzity v krátké době a jsou silné, jsou léky první volby triptany s rychlým nástupem účinku. Triptany s dlouhým biologickým poločasem eliminace jsou vhodné zejména u pacientů, jejichž ataky migrény se vyvíjejí pomalu, jsou mírnější intenzity a trvají dlouhou dobu (Savi, 2008).

Nežádoucí účinky jsou pro všechny triptany podobné. Je to spavost, malátnost, nauzea nebo zvracení, parestezie na končetinách i v obličeji, pocity horka. Největší pozornost je věnována tzv. hrudním příznakům (chest symptoms). Projevují se nejčastěji jako tlak až bolest na prsou, která se může propagovat do ramen, paží a krku. Trvají obvykle 15–60 minut.

Triptany jsou kontraindikovány u infarktu myokardu v anamnéze, u ischemické choroby srdeční, Prinzmetalovy anginy pectoris, u významných srdečních arytmií, cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze, u onemocnění periferních cév, při nekontrolované hypertenzi a u těžkého poškození jater. Triptany neužíváme při léčbě hemiplegické migrény a migrény s kmenovou aurou. Jsou rovněž kontraindikovány při současném podávání ergotaminu nebo derivátů ergotaminu včetně methysergidu, u pacientů léčených inhibitory monoaminooxidázy (MAO) a při léčbě lithiem. Diskutuje se kontraindikace při současné terapii blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) pro určité riziko serotoninového syndromu. Klinické zkušenosti však ukázaly, že reálné riziko serotoninového syndromu u jedinců užívajících triptany a SSRI je nízké (Kotas, 2015; Mastík, 2007).

Zkušenosti ukazují, že ani triptany nejsou při častém užívání ušetřeny vzniku závislosti a bolesti hlavy z nadužívání léčiv. Proto u každého migrenika se při pravidelných kontrolách dotazujeme na frekvenci záchvatů a jak často užívá akutní medikaci. Pokud frekvence záchvatů začne stoupat a s tím i spotřeba akutních antimigrenik, včas nasadíme profylaktickou léčbu. Při léčbě záchvatů migrény se vyvarujeme užití opioidů.

Profylaktická léčba je indikována u pacientů, kteří trpí častými (na našich pracovištích obvykle čtyři a více atak za měsíc) nebo dlouhotrvajícími atakami (48 hodin a více). Další indikací je neúčinnost, závažné nežádoucí účinky nebo kontraindikace akutní terapie. Profylaktická léčba je indikována též u atak se zvýšeným rizikem trvalého neurologického deficitu, např. u hemiplegické migrény nebo migrény s kmenovou aurou.

Cílem profylaktické léčby je snížit frekvenci a pokud možno i intenzitu a trvání záchvatů. Výsledkem by mělo být též snížení spotřeby akutní medikace a tím snížení rizika nadužívání akutních léků včetně vývoje chronické migrény a bolesti hlavy z nadužívání medikace.

Profylaktický lék se podává pravidelně denně. Profylaktikum se považuje za dobře účinné, poklesne-li frekvence záchvatů jakožto nejdůležitější parametr o 50 a více procent.

Za nevhodnější při zahajování léčby považujeme postupnou titraci dávky dle efektu, kdy vystoupáme nejprve na obvykle účinnou dávku léku (s přihlédnutím k váze pacienta), vyčkáme přibližně tři měsíce a teprve potom dávku eventuálně upravujeme. Hrubou chybou je lék vysadit po několikadenním užívání z důvodů domnělé neúčinnosti a nahradit jej lékem jiným. Ke změně profylaktického léku přistupujeme nejdříve po tříměsíční neúčinné léčbě, nemáme-li již další možnost úpravy dávky, nebo při přítomnosti výrazných nežádoucích účinků.

Co se týká délky podávání, opouštíme již paušální podávání léku po dobu 3–6 měsíců s následnými lékovými prázdninami. U migrény předpokládáme významnou genetickou dispozici a zkušenosti z klinické praxe ukazují, že po vysazení léku se záchvaty u většiny pacientů dříve či později navrátí. Návrat je obvykle tím rychlejší, čím těžší migrénou pacient trpí. Proto se dnes na našich pracovištích přikláníme k dlouhodobé až trvalé profylaktické léčbě podobně jako u epilepsie s tím, že se snažíme vytitrovat minimální účinnou dávku léku. V individuálních případech při dlouhodobé kompenzaci se pak můžeme o vysazení léku pokusit.

V současnosti máme k dispozici ***beta-blokátory*** (ve světě zejména propranolol, který je u nás dostupný jen v magistraliter přípravcích a užívá se též k léčbě esenciálního tremoru, jinak v našich podmínkách lze užít také metoprolol v dávce 100 až 200 mg denně), ***antiepileptika*** (topiramát 50–100 mg denně a valproát nebo valprooová kyselina obvykle v dávce na našich pracovištích nejčastěji 300–600 mg denně), ***blokátory kalciových kanálů*** (v zahraničí flunarizin, u nás lze užít cinarizin v denní dávce 50 až 100 mg nebo verapamil 180–240 mg denně), a ***antidepresiva*** (amitriptylin v dávce do 50–75 mg/den a venlafaxin v dávce 75–150 mg denně).

Tyto léky snižují frekvenci záchvatů alespoň o 50 % asi u 40–50 % pacientů. Spolupráce pacientů při jejich užívání ovšem není v řadě případů ideální i vzhledem k jejich nežádoucím účinkům. Zvláště je třeba se zmínit o valproátu nebo valproové kyselině pro možnost vyvolání ovariální dysfunkce v důsledku vývoje polycystických ovarií s nepravidelností menstruačního cyklu. Z tohoto důvodu se valproát u mladých žen nedoporučuje. Je rovněž kontraindikován v těhotenství pro teratogenní účinky (Diener et al., 2015; Kotas, 2015).

Svízelná je zejména ***léčba chronické migrény***. Z profylaktik má kvalitní studie o účinnosti u chronické migrény pouze topiramát.

Kvalitativně novým typem léčby chronické migrény je ***botulotoxin typu A (Botox)***, který je schválen k léčbě i v ČR. Při této léčbě se aplikují injekce do svalů čela, spánků a šíje v pevně stanovených místech. Dávkování se uvádí v botoxových jednotkách. Efekt byl potvrzen ve dvou rozsáhlých dvojitě slepých, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích v rámci tzv. programu PREEMPT (Dodick et al., 2010; Lipton

et al., 2011). V ČR je registrován k léčbě chronické migrény, avšak bez úhrady.

Cílem léčby chronické migrény je opětný přesmyk do epizodické formy s co nejnižší frekvencí a intenzitou záchvatů.

Léčba migrény v budoucnosti

Velkou pozornost farmaceutického průmyslu upoutává ***CGRP a jeho receptor.*** Jde o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilatuje cerebrální i durální krevní cévy, degranuluje mastocyty, což má za následek uvolnění zánětlivých mediátorů a navíc se spolu s glutamátem uplatňuje v centrální transmisi bolesti na neuronech druhého řádu v trigeminocervikálním komplexu, kde se zpracovávají nociceptivní impulzy z mening. CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény. Sumatriptan, který potlačuje bolest při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP. Intravenózní injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To ukazuje na příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti hlavy u migrény (Kotas, 2015).

Na základě znalosti o úloze CGRP v patogenezi migrény vyvinuly farmaceutické společnosti ***monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP***, které, jak se zdá, budou v blízké budoucnosti představovat kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény. Studie druhé a v některých případech již třetí fáze testování ukázaly jejich účinnost u epizodické i chronické migrény. Jde o erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab. První tři se podávají v subkutánních injekcích zpravidla jednou za měsíc, eptinezumab v i.v. infuzi. Erenumab se zkouší v dávce 70 mg nebo 140 mg, fremanezumab v dávce 225 mg a 675 mg, galcanezumab v dávkách 120 nebo 240 mg (Brandes et al., 2017; Aycardi et al., 2017; Detke et al., 2017), eptinezumab 300 a 100 mg v i.v. infuzi (Goadsby et al., 2017). Přitom efekt po subkutánní aplikaci je patrný již v prvním týdnu po podání léku. Studie s erenumabem ukazuje, že lék je účinný i u pacientů s chronickou migrénou a nadužíváním medikace (Tepper et al., 2017) a dále i u pacientů, u kterých byla dosud neúčinná jiná profylaktická léčba (Ashina et al., 2017).

Vedlejší účinky monoklonálních protilátek jsou mírné a zahrnují infekce horních cest dýchacích nebo močové infekce, komplikace v místě vpichu injekce, jako je mírná bolest, pruritus a erytém v místě vpichu, dále únava, bolesti zad, artralgie, nauzea a zvracení. Nejsou dosud známa rizika dlouhodobé blokády CGRP. Jsou rovněž zapotřebí dlouhodobé studie, aby se zjistilo, zda se nevytvoří neutralizační protilátky proti léku (Deen et al., 2017).

Nástup monoklonálních protilátek se očekává někdy v létech 2019–2020, kdy má být do klinické praxe zaveden erenumab.

Je snaha užít antagonisty CGRP receptorů též k akutní léčbě atak. Jde o tzv. ***gepanty***. Zatím však vývoj olcegepantu byl ukončen, neboť je k dispozici pouze v intravenózní formě, a telcagepant způsoboval významné zvýšení jaterních testů (ALT nebo AST) u některých pacientů. V současnosti probíhá klinické zkoušení ubrogepantu (Diener et al., 2015).

Při akutní léčbě atak migrény byl studován též agonista serotoninového 5-HT1F receptoru ***lasmiditan***, který byl signifikantně účinnější než placebo. Lasmiditan by mohl být vhodnou alternativou pro pacienty, kteří mají kardiovaskulární kontraindikaci užívání triptanů (Diener et al., 2015).

Pro některé pacienty s refrakterními bolestmi hlavy nebo pro pacienty, kteří netolerují profylaktickou medikaci nebo mají kontraindikace by mohly být alternativou některé ***neurostimulační metody***. Vyvíjí se jednak invazivní metody (stimulace okcipitálního nervu nebo stimulace ganglion sphenopalatinum) jednak neinvazivní metody (transkraniální magnetická stimulace, transkutánní stimulace n. vagus nebo transkutánní stimulace supraorbitálního nervu). Některé z těchto metod se užívají k akutní léčbě migrény, některé při profylaxi a některé pro obojí (Diener et al., 2015).

Tenzní typ bolesti hlavy (TTH)

Tenzní typ bolesti hlavy neboli ***tenzní cefalea*** (tension type headache – TTH) je nejčastější formou bolesti hlavy. Bolest hlavy je v typickém případě oboustranná tlaková nebo svíravá, nepulzující, mírné až střední intenzity. Nezvyšuje se běžnou fyzickou aktivitou. Není přítomna nauzea ani zvracení. Může být buď foto- nebo fonofobie. Dělí se na formu epizodickou a chronickou. ***Epizodická forma*** se manifestuje opakujícími se epizodami bolesti hlavy trvající hodiny až dny, přičemž celkový počet dní s bolestí hlavy je menší než 15 za měsíc. ***Chronická forma*** se vyznačuje bolestí hlavy vyskytující se 15 a více dní za měsíc (Kotas, 2013). Bohužel zatím marně čekáme na pokrok ve znalostech o patofyziologii či nové léčby u tohoto typu bolesti hlavy.

Léčba TTH

Léčba se rozlišuje jednak akutní a profylaktická. ***Akutní léčbu*** podáváme za účelem potlačení již probíhajících jednotlivých atak. Doporučují se ***jednoduchá analgetika*** jako je paracetamol 1 000 mg nebo acetylsalicylová kyselina 500–1 000 mg p.o. nebo ***nesteroidní antirevmatika,*** jako je ibuprofen 200–800 mg, ketoprofen 25 mg, naproxen 375–550 mg, diklofenak 25–100 mg p.o. nebo nimesulid p.o. (Niedermayerová et al., 2016). Opět nedoporučujeme systematičtěji užívat kombinovaná analgetika pro zvýšené riziko vývoje bolesti hlavy z nadužívání léčiv. Nepoužíváme rovněž triptany a opioidy (Bendtsen et al., 2010; Bendtsen et Jensen, 2011).

Profylaktická léčba se podává u pacientů s častou epizodickou nebo chronickou formou. Opět podobně jako o migrény jde spíše o léčbu dlouhodobou, kdy se snažíme vytitrovat nejnižší účinnou dávku léku. Individuálně při dlouhodobé kompenzaci, zejména pokud tento typ bolesti hlavy měl jasnou vazbu na psychologický stres, který již pominul, se můžeme pokusit o vysazení léčby. Důležitou součástí léčby je úprava životního stylu, zmírnění pracovní zátěže, popř. odstranění jiných stresujících faktorů, např. v rodině. V profylaxi se užívají ***antidepresiva***. Lékem první volby je amitriptylin 25–75 mg p.o.. Pokud amitriptylin není účinný nebo jej pacient netoleruje, přistupujeme k lékům druhé volby, jako je mirtazapin 15–30 mg nebo venlafaxin 150 mg p.o. Mezi léky třetí volby patří klomipramin 75–150 mg, maprotilin 75 mg a mianserin 30–60 mg p.o. (Bendtsen et al., 2010; Bendtsen et Jensen, 2011).

CLUSTER HEADACHE (CH), syndrom nakupených bolestí hlavy

Cluster headache je primární bolest hlavy, patřící do skupiny ***trigeminových autonomních neuralgií (TACs)***. Cluster headache a ostatní TACs jsou afekcí s významným dopadem na život postiženého člověka, intenzita bolesti při záchvatu je extrémní a znemožňuje jakoukoliv

aktivitu během dne, někdy nenechá postiženého ani spát i několik nocí po sobě. Do této skupiny patří cluster headache, paroxyzmální hemikranie, krátce trvající jednostranné neuralgiformní bolesti hlavy (SUNCT, SUNA) a hemikrania continua (Headache Classification Committee, 2013).

Jedná se o jednostranné záchvatovité bolesti hlavy se současně se objevujícími stejnostrannými autonomními projevy, jako je slzení, začervenání spojivek, kongesce nosní sliznice nebo sekrece z nosní dírky, mioza, ptóza. Většina TACs se projevuje v atakách, ale u některých pacientů zůstává i interparoxyzmální bolest různé intenzity. Pro TACS je typická i periodicita atak (Dodick et al., 2000).

Slovo cluster znamená podle slovníku shluk, chomáč, trs, nakupení. Může to odpovídat lokalizaci bolesti, nakupené vždy kolem jednoho oka, nebo nakupení záchvatů bolesti v čase, které označujeme jako ***perioda***. Perioda nejčastěji přichází jedenkrát do roka, ale jsou pacienti, kteří mají obtíže dvakrát ročně nebo naopak jedenkrát za dva roky nebo ještě méně často. Perioda trvá různě dlouho u různých pacientů, nejčastěji od 4 do 8 týdnů, pak bolesti mizí, stav se zklidní a pacient je zcela bez bolestí hlavy. Postiženi jsou podstatně častěji muži než ženy, většinou se obtíže objevují poprvé ve věku kolem 30 let (Ekbom et al., 2002). Asi u 10 % pacientů se objevuje chronický typ CH, kde nedochází během jednoho roku k remisi, trvající déle než měsíc a záchvaty se vyskytují denně nebo ob den.

Klinický obraz CH

CH je charakterizována konstantně jednostrannými záchvaty velmi silné, šlehavé bolesti, často palčivého charakteru. Bolest je lokalizována striktně orbitálně či periorbitálně, typické jsou doprovodné příznaky, kdy se kromě bolesti objevuje i slzení oka, začervenání spojivky, kongesce nosní sliznice na příslušné straně, kde může být přítomen i inkompletní Hornerův syndrom s miózou a ptózou. Bolesti jsou v záchvatu tak silné, že pacient nevydrží sedět ani ležet, většinou období bolesti prochodí. Ataka trvá od 30 minut do 2 hodin, často se u jednoho pacienta objevuje ve stejnou denní či spíše noční dobu. Typicky má záchvatová bolest predilekci v prvé REM fázi spánku, takže pacienta budí 60–90 minut po usnutí. Během 24 hodin může proběhnout i několik atak. V období periody záchvat bolesti spolehlivě vyprovokuje i požití alkoholu, nitroglycerin nebo histamin. Provokačním faktorem může být i pobyt ve vyšší nadmořské výšce.

Léčba CH v současnosti

Léčbu CH dělíme na akutní, překlenovací a profylaktickou. Lékem akutní bolesti první volby jsou ***triptany***, ve formě tablet , kde je však relativně často efekt nedostatečný, nebo triptanů ve formě nosního spreje (Rosemig nosní sprej) či injekce (Imigran inj.). Spolehlivý efekt má i ***dihydroergotamin***, který však není v současnosti v České republice na trhu ani ve formě nosního spreje ani ve formě injekcí. Zcela specificky při záchvatu CH pomáhá ***inhalace 100% kyslíku***. Doporučená aplikace je rychlost 10 l/minutu po dobu přibližně 15 minut (Cohen et al., 2009). Rovněž je možné zkusit ovlivnit bolest i aplikací lokálního anestetika lidocainu do příslušné nosní dírky. Literatura zmiňuje i obstřik n. occipitalis maior lokálním anestetikem či kortikoidy (Afridi et al., 2006).

Pro období začátku periody s častými a intenzivními atakami bolesti volíme tzv. překlenovací profylaxi (Dodick et al., 2000), užíváme ***kortikoidy***, které dosahují efektu nejrychleji. Je doporučen methylprednisolon tbl. 60 mg na den, po dosažení úlevy po několika dnech léčby pak postupně klesat až na 20 mg v ranní dávce, na této dávce pak setrvat do odeznění obtíží. Pomalejší nástup účinku a obdobný efekt má léčba valproáty , kde je doporučováno a tolerováno dávkování 500–800 mg denně (Freitag et al., 2000) či topiramatem s doporučenou dávkou 50–100 mg denně (Lainez et al.,2003). Po prověření anamnézy kardiálních onemocnění i medikace je možné užít i betablokátory – ve světě zejména propranolol, který je u nás dostupný jen v magistraliter přípravcích, jinak v našich podmínkách užíváme spíše metoprolol v dávce 100 až 200 mg denně (May et al., 2006) nebo verapamil v dávce 240 mg denně. Profylaktickou léčbu zahajujeme hned v začátku periody (nebo dalších period), v léčbě pokračujeme do doby, kdy bolest odezní a léčbu vysazujeme teprve po dvou týdnech, kdy je již pacient bez bolestí. V doporučených postupech EFNS (European Federation of Neurological Societies) je doporučována jako alternativní léčba i lithium nebo methysergid (May et al.,2006). Léčba lithiem může být problematická pro nutnost sledování hladin, jejich udržování v úzkém rozmezí a výskyt nežádoucích účinků léčby. Methysergid není v ČR vůbec registrován, při léčbě je nežádoucím účinkem riziko rozvoje retroperitoneální fibrózy.

V případě neefektivity různých typů profylaktické léčby u chronického typu CH zvažujeme i neurochirurgickou intervenci, jako je termokoagulace trigeminálního ganglia, léčba gama nožem s cílem ganglii sphenopalatini (Ford et al., 1998), stimulace ganglii sphenopalatini, stimulace okcipitálního nervu nebo v případě medikací neovlivnitelné chronické CH i stimulace ipsilaterálního hypothalamu implantovanou elektrodou.

Léčba v budoucnosti

Experimentální data svědčí pro významnou roli CGRP i v patofyziologii vzniku CH. Bylo prokázáno, že během záchvatu cluster headache dochází ke zvýšení hladiny CGRP v zevní jugulární žíle na stejné straně jako je strana bolesti. Tyto hladiny se vrací k normálním hodnotám po aplikaci sumatriptanu nebo po léčbě kyslíkem. Účinek léčby CH pomocí CGRP protilátek je nyní testován v šesti studiích III. fáze klinického zkoušení s užitím fremanezumabu a galcanezumabu (Khan et al., 2017), které by měly být ukončeny v roce 2018. Pak budeme vědět o možnostech užití i dávkování těchto látek mnohem více.

LITERATURA

1. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes: prolonged effects from a single injection. Pain 2006; 122: 126–129.
2. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Leonardi D, Lenz R, Klatt J, Mikol D. Efficacy of Erenumab (a fully human Mab targeting the CGRP receptor) in chronic migraine patients with prior treatment failure: a subgroup analysis of the phase 2, randomized, Double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 326–327.
3. Aycardi E, Bigal M, Yeung P, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Silberstein S, Goadsby PJ and Dodick D. Efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of Fremanezumab (TEV-48125) versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 343.
4. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G and Schoenen J. EFNS Guideline on the treatment of tension-type headache. Report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2010; 17(11): 1318–1325.
5. Bendtsen L, Jensen R. Treating tension-type headache – an expert opinion. Expert Opin Pharmacother 2011; 12(7): 1099–1109.
6. Brandes J, Diener H/Ch, Dolezil D, Freeman MC, Mcallister J, Winner P, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Nikol DD. Chronic

migraine treatment with Erenumab: Responder Rates. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 36.
7. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. JAMA 2009; 302: 2451–2457.
8. Deen M, Correnti E, Kamm K, Keldermam T, Papetti L, Rubio-Beltran E, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A and On behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. The Journal of Headache and Pain 2017; 18(1)96: p.1–9. .
9. Detke HC, Wang Sh, Skljarevski V, Ahl J, Millen BA, Aurora SK, Yang DY. A Phase 3 Placebo-controlled Study of Galcanezumab in patients with chronic migraine. results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 338.
10. Diener HCh, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. Lancet Neurol 2015; 14(10): 1010–1022.
11. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PV, Silberstein SD. Cluster headache. Cephalalgia 2000; 9: 787–803.
12. Dodick DW, Turkel CC, De Gryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. PREEMT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMT clinical program. Headache, 2010; 50(6): 921–936.
13. Ekbom K, Svensson DA, Traff H, Waldenlin E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. Cephalalgia 2002; 22(2): 94–100.
14. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jenelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. Headache 1998; 38: 1–9.
15. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex sodium in the preventive treatment of cluster headache. Headache 2000; 40: 408.
16. Goadsby PJ, Smith J, Dodick D, Lipton R, Silberstein S, Cady R, Hirman J. Migraine prevention benefits of ALD 403 (eptinezumab) begin in the first 24 hours following intravenous administration. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 38–39.
17. Headache Classification Committee of The International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33(9): 629–808.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1–211.
19. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for management of migraine. Drugs 2010; 70(12): 1505–1518.
20. Khan S, Olesen A, Ashin M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: systematic review of clinical data. Cephalalgia 2017; 0(0): 1–16.
21. Kotas R. Bolest hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015: 312s.
22. Kotas R. Tenzní typ bolesti hlavy – patofyziologie a léčba. Bolest 2013; 16(4): 157–160.
23. Lainez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramat in the prophylactic treatment of cluster headache. Headache 2003; 43: 784–789.
24. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, Mc Allister, Freitag F, Aurora SK. Onabotulinumtoxin A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. Neurology 2011; 77(15): 1465–1472.
25. Mastík J. Migréna. Praha: Maxdorf, 2007: 104.
26. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1066.
27. Savi L. Lifestyle Therapy in migraine. Management and Therapeutic Strategies. Milano: One Way Publishing, 2008.
28. Tepper SJ, Diener H-Ch, Ashina M, Brandes JL, Friedman D, Reuter U, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Mikol DD. Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 33–34.