Chronická migréna

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
Neurologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Institut neuropsychiatrické péče, 1. LF UK, Praha

Chronická migréna je velmi častým neurologickým onemocněním, již prevalence v populaci a zdravotní omezení řadí na třetí místo za cerebrovaskulární příhody a těsně za demence. Podle nejnovější Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) je zařazena jako samostatný podtyp migrény a je definována nejméně 15 dny s bolestí hlavy v měsíci, z nichž v 8 a více má charakter migrény. Onemocnění je často farmakorezistentní a provázené terapeutickým nihilizmem. V současné době však může správná diagnostika vést k novým možnostem terapie, jako jsou CGRP protilátky nebo neurostimulační metody.

Klíčová slova: chronická migréna, profylaktická léčba, CGRP monoklonální protilátky, neurostimulace.

Chronic migraine

Chronic migraine is a very frequent neurological disease, which prevalence in the population and health restrictions rank third after cerebrovascular events and just below dementia. According to the latest International Classification of Headaches (ICHD-3) is classified as a separate migraine subtype and is defined as at least 15 days with a headache in the month, of which 8 or more are migraine-like. The disease is often drug-resistant and accompanied by therapeutic nihilism. Currently, however, proper diagnosis can lead to new treatment options such as CGRP antibodies or neurostimulation methods.

Key words: chronic migraine, preventive treatment, CGRP monoclonal antibodies, neurostimulation.

Epidemiologie chronické migrény

Chronická migréna (CM) je nejčastější chronická bolest hlavy, která postihuje 1,4–2,2 % populace (Natoli et al., 2010). Každý rok přibližně 2,5 % pacientů s epizodickou migrénou (EM) progreduje do CM (Bigal et al., 2008). CM postihuje častěji ženy s 2,5 –6,5 × vyšší frekvencí než muže a je spojena s dalšími rizikovými faktory, jako je věk, délka trvání onemocnění, nadužívání analgetik a podle literatury i nižší socioekonomický status (Adams et al., 2015). Více než EM je CM spojena s dalšími komorbiditami, jako je jiná chronická bolest, úzkost, deprese a obezita, které tak tvoří další riziko chronifikace migrény (Buse et al., 2010).

Migréna a logicky její chronická forma se podle WHO řadí na ***6. místo mezi nejvíce handicapujícími diagnózami*** se stejným stupněm invalidizace jako např. u demence, kvadruplegie nebo akutní psychózy. Navíc je hodnocena jako více omezující než slepota, paraplegie, angina pectoris nebo revmatoidní arthritis (Steiner et al., 2016). CM vede k významnému vzestupu pracovní neschopnosti (a více než 50 % poklesu produktivity práce), zhoršení školní docházky, volnočasových a sociálních aktivit. Migréna je ***řazena na třetí místo za cerebrovaskulární onemocnění a demence*** v hodnocení DALY (Disability-Adjusted Life Years). Z britského průzkumu roční finanční nákladnosti diagnózy vyplývá 150 miliónů liber na léčbu a až 2,25 miliardy liber ztráty odpovídající při průměrné mzdě 25 miliónům zameškaných pracovních dnů (Steiner, 2016).

Klasifikace chronické migrény

Chronickou migrénu charakterizují velmi četné až každodenní bolesti hlavy, jejichž původ je brán jako primárně migrenózní, respektive se vyvinuly z anamnesticky jasně stanovené migrény. Bolest hlavy u CM je zpravidla perzistentní tak, že je nemožné odlišit jednotlivé epizody bolesti. Termín chronická migréna během posledních dvou dekád nahradil dřívější pojmenování jako „chronická denní bolest hlavy" a „transformovaná migréna". Přijetí konceptu, že migréna má i chronickou formu, vedlo ke zvýšení zájmu o patofyziologii, epidemiologii a léčbu této diagnózy. Dříve byla CM klasifikována jako komplikace migrény, nyní jako samostatná podkategorie migrény. Podle nové ***Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy ICHD-3*** z ledna 2018 (Headache Classification Committee, 2018) je CM charakterizována jako ***bolest hlavy o frekvenci 15 a více dní za měsíc za období posledních 3 měsíců, přičemž alespoň 8 dní v měsíci má vlastnosti migrény s aurou nebo bez aury a je vyloučen jiný typ bolesti hlavy*** (tabulka 1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D., nezadal@gmail.com
Neurologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Institut neuropsychiatrické péče
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, U Vojenské nemocnice 1 200, 162 02 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 115–120
Článek přijat redakcí: 7. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2019

Tab. 1. *Diagnostická kritéria chronické migrény podle ICHD-3*

1.3 Chronická migréna
A: Bolest hlavy (migréna nebo podobná tenznímu typu bolesti hlavy 1) o frekvenci ≥ 15 dní/měsíc po dobu > 3 měsíce a splňující kritéria B a C
B. U pacienta, který prodělal nejméně 5 atak splňujících kritéria B-D pro 1.1 Migrénu bez aury a/nebo kritéria B a C pro 1.2 Migrénu s aurou
C. Počet ≥ 8 dní/měsíc po > 3 měsíce splňujících následující 2: ■ kritéria C a D pro 1.1 Migrénu bez aury ■ kritéria B a C pro 1.2 Migrénu s aurou ■ pacient s diagnózou migrény na počátku onemocnění s terapeutickým efektem triptanu nebo ergotaminu
D. Nevyhovuje lépe jinému typu ICHD-3 diagnózy 3, 4, 5

1 – oproti EM nelze odlišit individuální epizody, obtížné vysazení terapie k určení přirozeného průběhu onemocnění, mix typů záchvatů; 2 – nutnost diáře záchvatů; 3 – 2 Tenzní typ bolesti hlavy (TTH) je součástí diagnózy, vylučuje tedy paralelní klasifikaci s TTH; 4 – 4.10 Nové denní trvalé bolesti hlavy jsou užívány pouze pro chronické bolesti hlavy s jasně ohraničeným počátkem de novo; 5 – 8.2 Bolest hlavy vyvolaná nadužíváním léčiv je u CM častá a kódována paralelně

Postřehy k patofyziologii chronické migrény

Neexistuje jednoduché patofyziologické vysvětlení vzniku CM, obdobně jako u EM. Výzkumy posledních let však nacházejí ***strukturální, fyziologické a biochemické změny mozku*** specifické pro pacienty s CM. Byly popsány i ***změněné farmakologické odpovědi*** na opioidy a jiná analgetika.

Strukturální změny zahrnují redukci korové šedé hmoty v oblastech vnímání bolesti a akumulace železa v periakveduktálníní šedé hmotě (PAG), nucleus ruber a v oblasti bazálních ganglií. Tyto změny korelují s trváním migrény a jsou více vyjádřené u CM než u EM. Dysmodulace trigeminovaskulární nocicepce změnami v PAG může být důležitým faktorem v patofyziologii CM.

Fyziologické změny u CM se projevují změnami metabolizmu, excitability a centrální senzitivizace nociceptivních drah. Při PET vyšetření byl zjištěn reverzibilní hypometabolizmus inzuly, thalamu, přední části gyrus cingularis, parietálního laloku a setrvalý hypometabolizmus orbitofrontálního laloku u MOH. ***Kortikální excitabilita*** je u CM oproti EM vyšší: magnetická suprese percepční vizuální přesnosti byla signifikantně snížená u 25 pacientů s CM ve srovnání s EM a kontrolními subjekty. Známkou ***centrální senzitizace*** je kožní alodynie, která koreluje s délkou trvání a frekvencí migrén. Centrální senzitizace též produkuje větší množství volných radikálů, které poškozují PAG. Chronicky senzitizované neurony u CM vedou také k rezistenci na farmakologickou léčbu. MR spektroskopií byla potvrzena ***alterace centrální glutaminergní neurotransmise*** v oblasti předního cingula a inzuly (Mathew, 2011).

Vliv má i chronická ***farmakoterapie***. Užívání opioidů s frekvencí vyšší než 7/měsíc a barbiturátů 5/měsíc vede ke zvýšení rizika chronifikace EM. Riziko je větší u žen. Opioidy indukovaná hyperalgezie potencuje intraktabilitu migrény (Chu et al., 2008). Triptany mohou způsobit progresi do CM ve frekvencích záchvatů (10–13/měsíc), nesteroidní protizánětlivé léky mají projektivní efekt, ale pouze u frekvence bolestí do 10 dní za měsíc.

Častý podíl bolesti z nadužívání léčiv

Bolest hlavy z nadužívání léčiv (medication-overuse headache; MOH) je bolest hlavy, která se vyskytuje ≥ 15 dní/měsíc u pacienta s preexistujícím syndromem bolesti hlavy (zde CM), s pravidelným nadužíváním jednoho nebo více léků v akutní nebo symptomatické léčbě ≥ 3 měsíce a je nezařaditelná jako jiná diagnóza ICHD-3. ***Celosvětová prevalence je kolem 1 %*** (obdobná jako např. u epilepsie). Významným faktorem pro vznik MOH je chronifikace primárních bolestí hlavy, zejména migrény a TTH. MOH trpí ≥ 50 % pacientů s CM. Vliv na vznik MOH má především preference akutní před profylaktickou medikací. Pravděpodobnost rozvoje MOH je 2× vyšší u barbiturátů a opioidů než u jednoduchých analgetik a triptanů. ***Rizikovými faktory MOH*** je vysoká frekvence záchvatů migrény, pravidelné užívání anxiolytik, chronické muskuloskeletální a gastrointestinální obtíže, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) nad 11 bodů, fyzická inaktivita, a kouření (Vandenbussche et al., 2008). ***Terapie MOH*** spočívá v první řadě v plném vysazení návykové léčby, nasazení nové profylaktické medikace a léčbě komorbidit. Metaanalýza profylaxe – valproátu, topiramátu, amitriptylinu, nabilonu a onabotulinumtoxinu A – neprokázala superioritu jednotlivých preparátů. Ze studií vyplývá ***důležitost edukace o užívání a rizicích akutní terapie***, například při užití Brief Intervention for Medication-Overuse Headache (BIMOH) při edukaci u CM se za tři měsíce redukoval počet dní s bolestí hlavy o 50 % a za šest měsíců o 63 % (deGoffau et al., 2017). Výhodné jsou multidisciplinární programy.

Kvalita života s chronickou migrénou

V relativně novém dotazníku Migraine Physical Function Impact Diary ***(MPFID)*** byl hodnocen ***vliv na každodenní aktivity a fyzické omezení*** ve dnech migrény, jiné bolesti hlavy i v klidovém období, kdy pacienti s CM skórovali ve všech položkách o 2–7 bodů hůře než u EM (Lipton, 2018).

Ač je bolest hlavy v centru všeho dění, ***pacienti s CM často skrývají svou chorobu*** ze strachu o ztrátu zaměstnání, z nepochopení spolupracovníků, rodiny a přátel a s pocitem, že nemoc je neakceptovatelná ve společnosti. Mnoho žen přes bolest pokračuje v práci i při záchvatu migrény. Žijí též ve stálém pocitu, že nemoc, ať již vzhledem ke každodenním omezení nebo strachu z dědičnosti, může mít negativní vliv na děti.

U pacientů s CM byla zjištěna ***vyšší hladina sebekontroly*** pro opakovaný strach ze ztráty kontroly nad svým životem. Nejistota je akcentována charakterem onemocnění, často označovaným jako "neviditelný proces" nebo „ženská choroba". ***Terapie je zdlouhavá a svízelná***, podávaná akutní i profylaktická medikace nevedou k úplné úlevě. Zpravidla je ***preferována akutní léčba*** z potřeby rychlého účinku (také opakovaná infuzní terapie) vedoucí ve velkém procentu k MOH (rizika nebývají při předpisu analgetik a triptanů lékaři a lékarníky zdůrazněna), nedůvěře v každodenní profylaxi, zejména pro její možné nežádoucí účinky. Z neúspěchu vyplývá skepse, vede k rezignaci a opuštění dřívějších aktivit, psychiatrickým komorbiditám a i ošetřující lékaři se stávají bezradnými. Každodenní refrakterní bolesti hlavy, nežádoucí účinky akutní a profylaktické léčby a psychické ladění nemocných s CM může vést k terapeutickému nihilizmu. To by však byla chyba, neboť v současnosti, jak je dále uvedeno, ***existují nové možnosti terapie***.

Terapeutické možnosti u chronické migrény

Profylaktická farmakoterapie

Akutní léčba je obdobná jako u EM. Preferujeme jednoduchá analgetika, vyhýbáme

Tab. 2. *Profylaktická léčba migrény (podle světových guidelines)*

Používané léčivo s uvedením obvyklé denní dávky	EFNS Guidelines	AHS/AAN Guidelines	JHS Guidelines	SIGN	PREEMT
Propranolol (mg)	40–240	120–240	20–60	80–160	
Metoprolol (mg)	50–200	47,5–200	40–120		
Atenolol (mg)				50–200	
Topiramát (mg)	25–100	25–200	50–200	50–100	
Valproát/divalproex (mg)	500–1 800	400–1 000	400–600	400–1 500	
Flunarizin (mg)	5–10			10	
Amitriptylin (mg)	50–150	25–150	10–60	25–150	
Kandesartan (mg)	16	16	8–12	16	
Onabotulotoxin A (j)					155–195

AHS/AAN – American Headache Society/American Academy of Neurology; EFNS – European Federation of the Neurological Societies; JHS – Japanese Headache Society; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; PREEMT – Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

Tab. 3. *CGRP monoklonální protilátky v profylaxi migrény*

Léčivo	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Typ protilátky	Humanizovaná	Plně humánní	Humanizovaná	Humanizovaná
Místo působení	Přímá vazba na CGRP	Vazba na CGRP receptor	Přímá vazba na CGRP	Přímá vazba na CGRP
Typ migrény	EM/CM	EM/CM	EM/CM	EM/CM
Podání	i. v. á 3 měsíce	s. c. á 1 měsíc	s. c. á 1 měsíc	s. c. á 1 měsíc
Dávky ve studiích (mg)	100, 300	70,140	225, 675*	120, 240

** počáteční dávka u chronické migrény, dále 225 mg*
CGRP – calcitonin gene-related peptide; EM/CM – epizodická/chronická migréna; i.v. – intravenózně; s.c. – subkutánně

se kombinovaným preparátům s obsahem barbiturátů a opioidům, jejichž užívání může vést k MOH. Počet užití triptanů by neměl překročit počet 10 dnů v měsíci. Při nadužívání je třeba je vysadit. Jak již bylo uvedeno, k profylaktické terapii migrény přistupujeme při frekvenci záchvatů vyšší než čtyři dny s bolestí hlavy za měsíc, při jejich výrazné interferenci s denními aktivitami přes akutní terapii, při neefektivitě akutní terapie, při závažných nežádoucích účincích nebo při jejich kontraindikaci. Vždy musíme zvážit přínos a potenciální rizika každodenního užívání léčby. I u CM je profylaktická farmakoterapie na místě, nutné je zhodnotit její typy, účinnost a nežádoucí účinky. Volbou jsou přípravky s potvrzenou účinností (evidence based) ze skupiny betablokátorů, antiepileptik, kalciových blokátorů a antidepresiv (dle AHS nyní i venlafaxin) v dostatečných dávkách při nejméně třech měsících podávání (tabulka 2 – Evers et al., 2009; Silberstein et al., 2012; Duncan et al., 2018; Diener et al., 2010). Neúčinná medikace může nemocného ohrozit nežádoucími účinky a zejména zklamat jeho očekávání. V některých rezistentních případech lze zvolit kombinaci přípravků různého mechanizmu účinku. Jako farmakorezistentního hodnotíme pacienta, u kterého selhaly nejméně dvě profylaxe ze dvou různých výše uvedených skupin. Započítáván je i onabotulotoxin A po dvou podáních. V terapii refrakterních pacientů jsou indikovány CGRP protilátky a neurostimulační metody.

Onabotulotoxin A

Zásadními studiemi účinnosti ***onabotulotoxinu A*** u CM jsou PREEMPT 1 (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) 1 a PREEMPT 2. Obě studie byly vedeny po dobu 24 týdnů s aplikací injekcí do 31 míst v oblasti čela, spánků, týlní oblasti a krku podle pevně stanoveného protokolu po 12 týdnech s následnou otevřenou fází. Ve studii PREEMPT 1 byl výsledek v primárních cílech negativní, ale signifikantní v cílech sekundárních v redukci počtu dní s migrénou. V PREEMPT 2 se tak primární cílové ukazatele změnily na redukci počtu dnů s bolestí hlavy, kde bylo dosaženo významného snížení oproti placebu i oproti stavu před aplikací injekcí a redukce četností bolestí hlavy (Diener et al., 2010). Následná analýza prokázala větší redukci počtu dnů s migrénou u pacientů, kteří užívali tři a více preventivních medikací. V obou studiích tvořili pacienti s MOH až dvě třetiny z celkového počtu, u kterých by tato léčba mohla být užitečná. Oproti tomu u pacientů s EM a tenzní bolestí hlavy nebyla terapie účinnější než placebo. Výsledky dalších pěti studií u 350 pacientů byly srovnatelné s výsledky podávání topiramátu a divalproexu sodného. Mezi nežádoucími účinky byly zaznamenány ptóza, svalová slabost, bolesti a blok krční páteře, parestezie a lokální kožní změny. Výsledky multicentrické otevřené studie COMPEL u 715 pacientů s celkem devíti aplikacemi onabotulotoxinu po 12 týdnech (dohromady 108 týdnů) prokázaly ***30% a vyšší redukci dnů s bolestí hlavy u 75 % pacientů*** (Blumenfel et al., 2018). Terapie je k dispozici v centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, v ČR však není onabotulotoxin A v této indikaci hrazen zdravotními pojišťovnami, a tak jedna aplikace (nejméně 150 j – 1,5 balení) vyjde řádově na několik tisíc Kč. K posouzení efektu léčby jsou třeba nejméně dvě aplikace po třech měsících.

CGRP monoklonální protilátky

V současnosti probíhají studie fáze II a III u pacientů s EM a CM s protilátkami proti proteinovému fragmentu CGRP (calcitonin gene-related peptide) nebo proti jeho receptoru. Humánní erenumab je antagonistou CGRP receptoru a humanizované monoklonální protilátky fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab se váží přímo na CGRP (tabulka 3).

Ve studii s ***erenumabem*** u EM (STRIVE) bylo randomizováno celkem 955 pacientů: 317 pacientů užívalo dávku 70 mg, 319 pacientů dávku 140 mg a 319 pacientů dostávalo placebo. Počet dní s migrénou byl redukován o 3,2 ve skupině s dávkou 70 mg, o 3,7 u dávky 140 mg a jen o 1,8 při podávání placeba ($p < 0{,}001$). Redukce počtu dní s migrénou o 50 % a více bylo dosaženo u 43,3 % pacientů (Goadsby et al., 2017). Zlepšení hodnocení v dotaznících bolestí hlavy a kvality života bylo klinicky významné u středně těžké a těžké migrény a výraznější v rameni s dávkou 140 mg než 70 mg erenumabu. V klinické studii u CM ($n = 667$) bylo rozložení pacientů obdobné a bylo dosaženo redukce počtu dní s migrénou (–6,6 dne při podávání 70 mg a 140 mg oproti –4,2 dne ve skupině s placebem). Nežádoucí účinky byly zjištěny u 45 % pacientů v aktivních skupinách a nejčastěji to byly bolesti v místě vpichu, respirační infekty a nauzea. Vedly k vysazení léčby jen u čtyř pacientů, a to v případě dvou z nich v placebové skupině a dvou ve větvi s dávkou 140 mg erenumabu (Tepper et al., 2017). Erenumab prokázal též konzistentní účinnost u pacientů s CM po selhání 1–2 profylaktických terapií. V současnosti je erenumab v ***ČR registrován***, v letošním roce je očekávána i úhrada pojišťovnami.

Fremanezumab byl hodnocen u 875 pacientů s EM rozdělených do tří skupin: s vyšší dávkou frenamezumabu 625 mg podanou jednorázově, s dávkou 225 mg podanou v intervalu čtyři týdnů a do skupiny placebové. Při odečtu efektu placeba byl počet dní s migrénou redukován o 1,3, resp. 1,5 dne. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby byly erytém nebo otok v místě aplikace, průjem, úzkost a deprese (Dodick et al., 2018). U vysoce frekventní EM a CM bylo při různých dávkovacích schématech a parametrech dosaženo významného zlepšení ve dnech s migrénou, s akutní medikací a zvýšil se poměr respondérů.

Obdobných výsledků bylo dosaženo i ve studiích hodnotících podávání ***galcanezumabu*** u pacientů s EM (EVOLVE-1, EVOLVE-2) s redukcí počtu dnů s bolestí hlavy o dva dny, respektive 1,9 dne při dávce 120 mg a 240 mg podávaných subkutánně (s. c.). Zaznamenaným nežádoucím účinkem byl pouze erytém v místě vpichu jako u předchozích protilátek (Skljarevski et al., 2018). Studie u CM probíhají. Nově je galcanezumab ***registrován v ČR***.

Efekt terapie CGRP monoklonálními protilátkami (podklad opakované preskripce) je hodnocen podle AHS guidelines pro rok 2019: 1. redukce dnů s bolestí hlavy o ≥ 50 % oproti baseline (diář nebo svědectví ošetřujícího lékaře) a 2. klinicky významné zlepšení v jednom z dotazníků: MIDAS (Migraine Disability Assessment) u skóre 11–20 bodů o ≥ 5, > 20 bodů o ≥ 30 %, u MPFID o ≥ 5 bodů, HIT-6 (Headeache Impact Test) o ≥ 5 (American Headache Society, 2019).

Malé molekuly – antagonisté receptoru CGRP v perorální formě s rychlým nástupem účinku – ***gepanty*** – jsou hodnoceny primárně jako terapie akutní. K dispozici je relativně velká skupina derivátů. S efektem u EM a nyní podávaný v rámci studií i u CM je ***atogepant***, u kterého zatím nebylo v delším podávání zjištěno zvýšení jaterních transamináz jako dříve u telcagepantu.

Blokáda hlavových nervů a ganglií

Blok okcipitálních nervů se užívá u více typů bolestí hlavy. Mechanizmem účinku je ovlivnění trigeminocervikálního komplexu (cervikální část jádra V. nervu) via segment C2 a následný vliv na systém trigeminovaskulární. Kontrolované studie u migrény jsou nečetné. Ve studii s 97 pacienty s migrénou v porovnání s 87 pacienty s potraumatickou bolestí hlavy při užití kombinace lidokainu a metylprednisolonu došlo u 54 % pacientů s migrénou ke zlepšení trvajícímu šest měsíců (Gawel et Rothbart, 1992). Roli v patofyziologii CM hraje i trigemino-parasympatický okruh, tudíž efektivní může být ***i blokáda ganglion sphenopalatinum*** transnazální aplikací 2% nebo 4% lidokainu.

Neurostimulační metody

Neuromodulace dosahuje v posledních letech velkého rozmachu a stává se alternativou farmakologické léčby s absencí biochemických nežádoucích účinků. Vedle terapie Parkinsonovy nemoci, epilepsie a farmakorezistentních periferních bolestivých stavů se neurostimulace stává možnou alternativou i v léčbě bolestí hlavy. Metody neurostimulace u CM jsou relativně méně invazivní než například u cluster headache. Většinu níže uvedených metod lze užívat v domácím prostředí bez nutnosti operativního zákroku. ONS je implantován neurochirurgem, nastavení parametrů upravuje ošetřující lékař nebo i sám pacient.

Jednopulzová transkraniální magnetická stimulace

Efekt jednopulzové transkraniální magnetické stimulace (sTMS) byl prokázán při akutní léčbě EM s aurou. Teoreticky magnetické pole generované přístrojem proniká do mozkové kůry a inhibuje šířící se kortikální depresi. Rozsáhlejší studie (ESPOUSE) potvrdila účinek sTMS v profylaxi EM, kdy počet respondérů tvořil 46 % pacientů ($p < 0{,}0001$). Současně byl redukován počet dní se záchvaty (o 2,5 dne), s akutní medikací a snížilo se skóre v HIT–6 ($p < 0{,}0001$) (Starling et al., 2018). Závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány. V Evropské unii je metoda certifikována pro akutní léčbu migrény s aurou, bez aury a k profylaxi EM. S výhledem studií u CM.

Transkutánní stimulace supraorbitálního nervu

Intermitentní transkutánní stimulace (tSNS) obou prvních větví trigeminu byla testována v multicentrické randomizované dvojitě zaslepené (tzv. sham stimulace) studii PREMICE u EM, v intervalech 20 minut denně po tři měsíce. Počet respondérů činil 38,1 % s redukcí frekvence bolestí o dva dny. Nebyly zaznamenány vedlejší účinky (Shoenen et al., 2013).

Transkutánní stimulace nervus vagus

V pozorování pacientů s farmakorezistentní epilepsií a migrénou bylo po implantaci systému stimulace n. vagus (VNS) zjišťováno zmírnění bolestí hlavy až u tří ze čtyř pacientů. Jelikož je implantace VNS relativně invazivní, byly vyvinuty transkutánní varianty stimulátoru – pro stimulaci nervus vagus v cervikální (nVNS) nebo aurikulární oblasti (tVNS). Ve studii s akutní aplikací u EM a CM byla bolest redukována u 64,6 %, vymizela u 39,6 % po dvou hodinách (Barbanti et al., 2015).

Stimulace okcipitálního nervu

Stimulace okcipitálního nervu (ONS) je používána od konce 90. let minulého století, nejdříve k léčbě neuralgie okcipitálních nervů a cervikogenních bolestí hlavy. Perkutánní ONS pro jiné diagnózy zmírnila i bolesti hlavy charakteru migrény a současné vyšetření mozku pozitronovou emisní tomografií ukázalo na ovlivnění mnoha podkorových a korových struktur. Princip působení je popsán výše u obstřiku okcipitálního nervu. Účinnost ONS lze predikovat transkutánní stimulací v místě budoucí implantace elektrod. Elektrody se implantují subkutánně na výstupy okcipitálních nervů oboustranně (obrázek 1). Efekt byl prokázán v několika randomizovaných zaslepených (sham) multicentrických studiích u více než 300 pacientů s CM se signifikantním poklesem počtu dní s migrénou (PRISM,

Obr. 1. *Transkutánní elektrická neurostimulace (TENS) jako predikce efektu ONS*

ONSTIM, St. Jude). Implantace ONS může být akutně komplikována infekcí v průběhu elektrody, její migrací a při vyšších parametrech nastavení i kratší životností baterie (existuje ale dobíjitelný stimulátor). Tato metoda je v ***ČR dostupná***, v naší studii u sedmi pacientů s CM bylo dosaženo 50–80% zlepšení. Nyní je však dávána přednost méně invazivním způsobům léčby, jako jsou CGRP monoklonální protilátky nebo onabotulotoxin A.

Závěr

Chronická migréna je častým typem bolesti hlavy, rezistentní na terapii a bývá spojena s nadužíváním léků. Frekventní jsou interní a psychiatrické komorbidity. Významným negativním prognostickým parametrem je celkové vnímání onemocnění pacientem. Důležitá je rekapitulace a nastavení farmakologické profylaxe nebo aplikace onabotulotoxinu A. V současné době jsou již k dispozici efektivní CGRP protilátky a rozvíjené neuromodulační techniky. Zásadním terapeutickým faktorem je dialog lékaře s pacientem a následný individuální léčebný plán.

LITERATURA

1. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, Lipton RB. The impact of chronic migraine: the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. Cephalalgia 2015; 35: 563–578.
2. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache 2019; 59(1): 1–18.
3. Barbanti P, Grazzi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. J Headache Pain. 2015; 16: 61.
4. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. J Headache Pain 2018; 19(1): 13.
5. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 428–433.
6. de Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, Bindels PJE, Verhagen AP. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain. 2017; 18(6): 615–627.
7. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010; 30: 804–814.
8. Diener H, Dodick D, Goadsby P, Lipton RB, Olesen J, Silberstein S. Chronic migraine – classification, characteristics, and treatment. Nat Rev Neurol 2012; 14: 162–171.
9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 319: 1999–2008.
10. Duncan C, Carod Artal FJ, Coulson A; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Publication 155. Pharmacological management of migraine. A national clinical guideline. Edinburg: SIGN; February 2018.
11. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies; EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16(9): 968–981.
12. Gawel, MJ, Rothbart PJ. Occipital nerve block in the management of headache and cervical pain. Cephalalgia 1992; 12: 9–13.
13. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med 2017; 377: 2123–2132.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1) 1–211.
15. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. Clin J Pain 2008; 24: 479–496.
16. Lipton RB. Burden of Everyday Activities and Physical Impairment by Migraine Phase. 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society 2018; Poster PF120LB.
17. Mathew NT. Pathophysiology of Chronic Migraine and Mode of Action of Preventive Medications. Headache 2011; 51; S2: 84–92.
18. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia 2010; 30: 599–609.
19. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gepard P, Magis D. Prevention of migraine by supraorbital transcutaneous neurostimulation using the Cefaly® device (PREMICE): a multi-centre, randomized, sham-controlled trial. J Headache Pain 2013; 14(Suppl. 1): 184.
20. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1337–1345.
21. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018; 38: 1442–1454.
22. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N, Charles AC, Goadsby PJ, Lipton RB, Silberstein SD, Gelfand AA, Chiacchierini RP, Dodick DW. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). Cephalalgia 2018; 38: 1038–1048.
23. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Headache Pain 2016; 17(1): 104.
24. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017; 16: 425–434.
25. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, Toom K7, Vandervorst F, Quintana S, Paemeleire K, Katsarava Z. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. J Headache Pain 2018; 19(1): 50 (1–14).