

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Vliv nesespecifických faktorů na účinnost akupunktury

u pacientů s migrénou

**An effect of non-specific factors on acupuncture effectiveness in patients
with migraine**

Vedoucí katedry:

prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí rigorózní práce:

PharmDr. Jitka Pokladníková, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Mgr. Markéta Talácková

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.

V Hradci Králové, 2018

.....

podpis

Chtěla bych poděkovat vedoucí rigorózní práce PharmDr. Jitce Pokladníkové, Ph.D. za rady, pomoc a poskytnuté materiály k vypracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Jiřímu Havingerovi, Ph.D za zpracování statistických údajů.

Obsah

1	Úvod a cíl práce.....	6
2	Teoretická část.....	9
2.1	Migréna	10
2.1.1	Definice migrény	10
2.1.2	Epidemiologie migrény	10
2.1.3	Příčiny migrény	10
2.1.4	Rizikové faktory pro vznik migrény.....	11
2.1.5	Patofyziologie migrény	11
2.1.6	Diagnostika migrény	12
2.1.7	Léčba migrény	14
2.2	Akupunktura	20
2.2.1	Definice akupunktury	21
2.2.2	Prevalence akupunktury	21
2.2.3	Historie akupunktury v Číně	21
2.2.4	Historie akupunktury ve světě.....	22
2.2.5	Charakteristika tradiční teorie akupunktury	23
2.2.6	Moderní teorie akupunktury	23
2.2.7	Indikace akupunktury	24
2.2.8	Účinnost akupunktury	25
2.2.9	Bezpečnost akupunktury	26
2.2.10	Kontraindikace akupunktury	27
2.2.11	Akupunktura v České republice	28
2.2.12	Akupunktura v Evropě	28
2.2.13	Akupunktura ve světě.....	29
2.3	Farmakoekonomika	30
2.3.1	Definice farmakoekonomiky	30
2.3.2	Historie farmakoekonomiky	30
2.3.3	Farmakoekonomické analýzy	31
2.3.4	Nákladová efektivita triptanů	32
2.3.5	Studie a ekonomické analýzy akupunktury v léčbě migrény	33
2.4	Nespecifické faktory, které mohou ovlivňovat výsledek léčby.....	35
2.4.1	Placebo	36
2.4.2	Nocebo.....	37
3	Praktická část.....	43

3.1	Metodika.....	44
3.1.1	Design a setting studie.....	44
3.1.2	Účastníci studie	44
3.1.3	Léčebná intervence.....	44
3.1.4	Výsledky měření.....	44
3.1.5	Nespecifické faktory ovlivňující účinnost akupunktury.....	46
3.1.6	Statistická analýza	49
4	Výsledky.....	50
4.1.1	Vliv nespecifických faktorů po 3 měsících (na konci akupunkturní léčby)	53
4.1.2	Vliv nespecifických faktorů po 6měsících od ukončení akupunktury.....	54
4.1.3	Efekt očekávání v krátkodobé a dlouhodobé spotřebě léčiv	55
5	Diskuze.....	56
6	Závěr.....	61
7	Literatura	63
8	Seznam tabulek.....	73
9	Seznam zkratk.....	75
	Abstrakt	79

1 Úvod a cíl práce

Migréna je chronické onemocnění, pro které jsou typické epizodické záchvaty. Na základě frekvence těchto záchvatů se dělí na epizodickou migrénu (EM) a chronickou migrénu (CM). EM je charakterizována záchvaty, které se vyskytují méně než 15 dní v měsíci. Naopak pro CM, která je běžnou komplikací EM, je typické, že se záchvaty objevují více než 15 dní v měsíci. Prevalence CM je asi u 2 % populace a je známo, že každý rok se u přibližně 2,5 % pacientů s EM vyvine CM¹.

Migréna byla v průzkumu, který v roce 2010 hodnotil mezinárodní zatížení daným onemocněním, vyhodnocena jako třetí nejrozšířenější onemocnění a sedmá nejčastější příčina invalidity. Je tedy zřejmé, že migréna vážně ovlivňuje zdraví a kvalitu pacientova života, a bylo prokázáno její spojení s vyšším výskytem kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění. Migrenózní záchvat omezuje aktivitu pacienta až ze 78 % a pacient je tak pod neustálým tlakem a strachem mezi jednotlivými epizodami migrény.

Ze všech těchto okolností plyne nesmírná ekonomická zátěž pro společnost. Výzkum American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) ukázal, že průměrné roční přímé náklady na pacienta s migrénou činí v USA 1757 \$². Výzkum v osmi zemích Evropské unie odhadl průměrné roční náklady u dospělých ve věku 18 – 65 let na 1222 € na osobu a celkové roční náklady na 111 miliard €³.

Typickými antimigrenózními léky v léčbě akutních záchvatů migrény jsou analgetika, nesteroidní antiflogistika a triptany. Triptany jsou nejužívanějšími v terapii akutních migrenózních záchvatů, ale u přibližně jedné třetiny pacientů nedochází ani po 2 hodinách od jejich užití k úlevě od bolesti hlavy. Více jak polovina pacientů užívajících triptany by byla ochotna vyzkoušet jinou léčbu⁴.

Možností pro pacienty, kteří jsou ochotni podstoupit jinou léčbu, je akupunktura. Akupunktura je využívána po celém světě k léčbě bolesti hlavy včetně migrény. V roce 1998 byla akupunktura Národním institutem zdraví (NIH) navržena jako doplňková a alternativní léčba pro bolest hlavy a Čínskou asociací pro studium bolesti (CASP) doporučena jako doplňková a alternativní léčba migrény⁵.

Léčebný efekt akupunktury je ovlivněn účinky specifickými a nespecifickými. Nejnovější dosavadní poznatky naznačují, že v akupunkturní léčbě hraje roli řada psychosociálních faktorů, které mohou předpovídat klinické výsledky akupunkturní léčby.

Jsou zapotřebí také vysoce kvalitní zprávy důkazu účinnosti akupunktury, jelikož se objevují názory a debaty, které zpochybňují úplné spoléhání se na randomizované klinické

studie kvůli účinkům placebo efektu. Názor některých autorů je ten, že akupunktura může být jen silným placebem⁶. Důležitou součástí placebo efektu, který souvisí se zlepšením zdravotního stavu, tvoří pozitivní léčebné očekávání pacientů^{7,8,9}. A jestliže je akupunktura silným placebem, pak vysoká úroveň z očekávání účinku bude ve velmi těsném vztahu s dobrými výsledky. Vliv placebo efektu a také očekávání pacientů je rostoucí oblastí výzkumu, protože může tvořit důležitou složku účinků akupunktury, a hromadí se také důkazy, že oba tyto efekty mají vliv na výsledky celé řady zdravotních problémů.

Další otázkou je, zda právě očekávání může být ovlivněno dalšími faktory. Těmi může být například pohlaví a věk pacienta, jeho vzdělání, charakter, kulturní zázemí, ale také třeba jeho psychický stav, emoce a motivace. Důležitou složku tvoří také vztah pacienta a lékaře a jejich vzájemná empatie^{10,11,12,13}.

Jelikož existují studie, které podporují fakt, že účinky placebo efektu mohou přetrvávat mnohem déle, než se očekávalo, a že faktory jako jsou emoce, motivace a očekávání pacientů se jeví jako stěžejní u placebo efektu, jsou zapotřebí ještě další studie hodnotící tyto faktory. A protože byl placebo efekt zkoumán převážně v krátkodobých studiích, jsou zapotřebí studie hodnotící placebo efekt z dlouhodobého hlediska¹⁴.

Má práce je sekundární analýzou údajů otevřené, randomizované klinické studie, která probíhala od října roku 2015 do dubna roku 2017 v Česko-čínském centru pro tradiční čínskou medicínu ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Pacienti, kteří byli vybráni do studie, trpěli více jak čtyřmi migrénami měsíčně a podstoupili 12týdenní akupunkturní léčbu. Během této studie pacienti nadále užívali standardní farmakologickou léčbu. Výsledek léčby byl sledován v 6měsíčním období.

Hlavním cílem mé práce bylo zjistit, zda vyšší úroveň očekávání pacientů předpovídá zlepšení klinického stavu pacientů s migrénou. Klinický stav pacienta byl hodnocen jako počet dní s migrénou a jako redukce spotřeby úlevové medikace. Pacienti zaznamenávali data do standardizovaných dotazníků.

Naši studii se nejvíce podobá studie Zhenga a kol., která je zatím nejrozsáhlejší studií hodnotící předléčebné a poléčebné očekávání pacientů s migrénou. Její výhodou oproti té naší je bezesporu větší množství pacientů, kteří tuto studii podstoupili¹⁴. Výhodou naší studie je, že jsme na rozdíl od Zhenga a kol. použili standardizované dotazníky a zaměřili jsme se na sledování další škály nespécifických faktorů, které mohou ovlivňovat výsledek léčby. Bohužel nebyl v naší studii ani ve studii Zhenga a kol. zkoumán vliv očekávání lékaře.

2 Teoretická část

2.1 Migréna

Dle České neurologické společnosti je migréna definována jako chronické, rekurentní, benigní a paroxysmální onemocnění, často familiárního výskytu. Charakteristickým klinickým projevem jsou akutní ataky většinou jednostranných bolestí hlavy střední až velké intenzity, variabilní frekvence (průměrně 1-6 atak za jeden měsíc) a různého trvání (4 až 72 hodin). Ataky migrény jsou zpravidla doprovázeny foto- a fonofobií, nevolností a zvracením. Někdy předcházejí bolestem hlavy přechodné neurologické fokální poruchy, trvající několik minut až jednu hodinu (aura)¹⁵.

2.1.1 Definice migrény

Migréna je neurologické onemocnění, které se vyznačuje opakujícími se epizodami jednostranné, pulzující bolesti hlavy. Je často doprovázena zvracením, nevolností, citlivostí na světlo, zvuky a pachy¹⁶.

2.1.2 Epidemiologie migrény

Migréna trvá od 4 do 74 hodin¹⁷ a řadí se mezi primární bolest hlavy. Vyskytuje se u 18 – 25 % žen a u 6 – 8 % mužů¹⁸. U jedné třetiny lidí trpících migrénou se objevuje migréna s aurou¹, která trvá od 5 do 60 minut¹⁷. Je charakterizována přechodnými senzomotorickými nebo vizuálními dysfunkcemi, které předcházejí vlastní bolesti hlavy¹⁶. Život pacienta s migrénou je značně omezen a pro společnost je migréna ekonomicky nákladnou¹⁹.

2.1.3 Příčiny migrény

Řada studií naznačuje, že migréna je geneticky podmíněná a je častý její familiární výskyt. Dalšími jevy vyvolávajícími migrénu mohou být změny počasí, přepracování a stres.

U žen může být také příčinou menstruace a užívání hormonální antikoncepce (HA)²⁰. Není pochyb o tom, že vznik migrény je ovlivněn hormony – zejména estrogenem, který ženám predisponuje migrénu. Pokles hladiny estrogenu během menstruace vytváří pokles serotoninu, což může vést k migréně. Podobně dobrání hormonální antikoncepce může způsobovat bolesti hlavy z důvodu snížené hladiny estrogenu²¹.

Dalšími faktory vyvolávajícími migrénu mohou být různé potraviny. Mezi ně patří potraviny obsahující vazoaktivní aminy – tyramin a fenyletylamin. Ty působí jako nepřímá

sympatomimetika. Obsah tyraminu se v potravinách liší koncentrací. Obsahují ho hlavně sýry, vína, ale také třeba rajčata a avokádo. Zdrojem fenyletylaminu jsou sýry a kakao. Proto je čokoláda jednou z nejčastěji uváděnou potravinou, která vede ke vzniku migrény²².

2.1.4 Rizikové faktory pro vznik migrény

Včasně rozpoznání rizikových faktorů může hrát velkou roli v zabránění progresu migrény.

Mezi rizikové faktory řadíme pohlaví, věk, nízké vzdělání/ socioekonomický stav a také zranění hlavy v anamnéze. Bylo zjištěno, že prevalence bolesti hlavy se s věkem mírně snížila, byla častější u žen a u osob s nízkým socioekonomickým statutem.

Dalšími rizikovými faktory mohou být stresující životní příhody, poruchy spánku, obezita a samotné nadužívání léků při akutní bolesti hlavy. Nadužívání úlevových léků při bolestech hlavy se zdá být důležitým rizikovým faktorem vedoucím ke vzniku CM. U pacientů, kteří nadužívají medikaci, je až sedmkrát častější rozvoj CM než u pacientů, kteří neužívají nadměrné množství léků. 30 – 50 % pacientů s CM nadužívá medikaci²³.

2.1.5 Patofyziologie migrény

Existuje několik hypotéz, které se snaží vysvětlit vznik migrény. Přesný a sjednocený mechanismus je však stále očekáván²⁴.

2.1.5.1 Vaskulární teorie

Do roku 1980 dominovala v patofyziologii migrény vaskulární teorie. Ta tvrdí, že cévy jsou během migrény dilatovány a to způsobuje bolest hlavy. Tuto teorii potvrzuje také to, že vazokonstrikčně působící léky, jako jsou deriváty námelových alkaloidů, zmírňují bolest hlavy, zatímco nitráty, které působí vazodilataci, způsobují bolest hlavy. Další poznatky ale potvrzovaly uvolňování vazoaktivních a neuroaktivních látek jako jsou prostaglandiny, endorfiny, histamin, adenosin, oxid dusnatý (NO) a dalších, které způsobují neurogenní zánět. Některé tyto látky nemohou být vysvětleny vaskulární teorií. Tou je například vazoaktivní intestinální peptid (VIP), u kterého bylo zjištěno, že indukuje vazodilataci kranálních cév, ale není schopný spustit záchvat migrény²⁵.

2.1.5.2 Neurovaskulární teorie

Vznik migrény je v současnosti spojován s aktivací trigeminovaskulárního systému (TGVs)²⁶ a sníženou hladinou serotoninu v trojklanném nervu a lebečních cévách. Základem této teorie je, že cévní změny jsou způsobeny dysfunkcí neuronu²⁵. TGVs se skládá z trojklanného nervu a nervových vláken inervujících síť krevních cév mozkového kmene²⁶. Je součástí vyrovnávajícího systému, který je schopen zprostředkovat dilataci mozkových cév a udržet tak konstantní průtok krve mozkem²⁷. Jeho aktivací ale dochází k uvolnění glutamátu a vazoaktivních peptidů, které rozšiřují cévy a produkují zánětlivou reakci²⁵. Vazoaktivními peptidy, které se nacházejí v tělech neuronů, jsou kalcitonin gene – related peptid (CGRP), substance P a neurokinin A²⁸.

CGRP je peptid obsahující 37 aminokyselin²⁷, byl nalezen ve zvýšené koncentraci v plazmě během akutního záchvatu migrény a je vůbec nejsilnějším a nejúčinnějším vazodilátorem. Substance P je rovněž silným vazodilátorem. Neurokinin A je produkován substancí P, ale je jen z desetiny tak účinný jako ona²⁸. Aktivací TGVs se aktivuje také parasymptické nervové zakončení a uvolňuje se acetylcholin (Ach), NO a VIP²⁹.

Současně s aktivací TGVs dochází ke snížení hladiny neurotransmiteru serotoninu. Serotoninové receptory byly nalezeny na trojklanném nervu a kraniálních cévách. Jejich agonisté – triptany jsou velmi účinné v terapii migrény²⁵.

Tato teorie uvádí, že migréna je porucha způsobená aktivací TGVs, ale jiná teorie zase uvádí, že aktivace TGVs je až sekundární událost jako následek šíření kortikální depolarizace³⁰.

2.1.6 Diagnostika migrény

Migréna je diagnóza silně spojená s anamnézou pacienta³¹, jelikož vyšetření jako počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR) nebo elektroencefalografie (EEG) neukazují u migrény žádné abnormality³². Tato vyšetření jsou využívána k vyloučení sekundární bolesti hlavy, tedy například nádoru nebo jiného závažného stavu. Vždy musí být pečlivě provedena vyšetření, než je jako diagnóza stanovena primární bolest hlavy³¹.

Nejprve by měla být provedena rodinná anamnéza, dále je zjišťována osobní anamnéza a s ní spojené škodlivé návyky pacienta. U žen je kladen důraz na gynekologickou anamnézu a to, zda je intenzita či charakter bolestí vázán na užívání HA (jejím vysazení, nasazení či změnou) nebo na menstruační cyklus.

Pacientovi jsou kladeny četné otázky, jako například kdy se bolest objevila poprvé, jak se šíří, jaký je její charakter, kde začíná a co způsobuje její zhoršení. Důležité je také to, je-li bolest doprovázena zvracením, nauzeou a také to, jsou-li přítomny prodromy. K prodromům dochází až u 60 % migreniků a jsou to různé změny nálady, změny chuti, podrážděnost nebo také ospalost. Předchází vlastní záchvat migrény až o 24 hodin.

Mezi další důležitá vyšetření patří také vyšetření krční páteře, očního pozadí a změření nitroočního tlaku³³.

A Minimálně 5 atak splňujících kritéria B-D

B Ataky bolesti trvají 4-72 hodin (neléčená nebo špatně léčená)

C Bolest hlavy splňuje minimálně dvě z následujících charakteristik:

1. Unilaterální lokalizace.
2. Pulzující charakter.
3. Střední nebo těžká intenzita bolesti.
4. Zhoršení běžnou fyzickou aktivitou (například chůze do schodů).

D Při bolesti je přítomen jeden z následujících příznaků:

1. Nauzea a/nebo vomitus.
2. Fotofobie a fonofobie.

E Jsou vyloučeny jiné příčiny bolesti hlavy

Tabulka 1 Diagnostická kritéria migrény bez aury dle ICHD (Klasifikace bolestí hlavy)³⁴

A Alespoň dva záchvaty splňující kritéria B a C

B Jeden nebo více z následujících plně reverzibilních příznaků aury:

1. Zrakové.
 2. Senzitivní.
 3. Řečové nebo jazykové.
-
-

-
4. Motorické.
 5. Kmenové.
 6. Retinální.

C Alespoň dvě z následujících čtyř charakteristik:

1. Alespoň jeden symptom se rozvíjí postupně déle než pět minut a/nebo dva a více symptomů se vyskytují postupně.
2. Každý jednotlivý symptom aury trvá 5 – 60 minut.
3. Alespoň jeden příznak aury je unilaterální.
4. Aura je doprovázena nebo do 60 minut následována bolestí hlavy.

D Byl vyloučen jiný typ bolesti hlavy dle ICHD-3 a také tranzistorní ischemická ataka

Tabulka 2 Diagnostická kritéria pro migrénu s aurou dle ICHD (Klasifikace bolestí hlavy)³⁴

2.1.7 Léčba migrény

2.1.7.1 Akutní léčba migrény

2.1.7.1.1 Nespecifická léčiva při migréně

V akutní léčbě migrény používáme jednoduchá analgetika – paracetamol (1000 mg), kyselinu acetylsalicylovou (ASA) (1000 mg), metamizol (1000 mg) a dále nesteroidní antiflogistika (NSAID) – diklofenak (50 - 100 mg), tolfenamovou kyselinu (200 mg), ibuprofen (200 – 800) a naproxen (500 – 1000 mg). K dispozici je také fixní kombinace ASA, paracetamolu a kofeinu, která je u akutní migrény efektivnější než jednotlivé substance nebo jejich kombinace bez kofeinu.

Dále jsou doporučována antiemetika - prokinetika, a to jednak k léčbě nauzey a potenciálního zvracení, ale také proto, že zlepšují absorpci analgetik³⁵. Účinek prokinetik je dán blokádou D₂ receptorů. Blokace receptorů má efekt terapeutický – antiemetický (díky blokádě D₂ receptorů v area postrema), ale také může způsobovat nepříznivé nežádoucí účinky, prostupuje-li léčivo hematoencefalickou bariérou (HEB). Těmi jsou hyperprolaktinémie a extrapyramidové nežádoucí účinky³⁶. V léčbě migrény se používají dvě prokinetika. Domperidon (10 mg), který je vhodný i u dětí, jelikož neprostupuje HEB, a metoklopramid (20 mg), který HEB prostupuje, může tedy způsobovat nepříznivé nežádoucí účinky a používá se proto jen u dospělých³⁵.

2.1.7.1.2 Specifická antimigrenózní léčiva

Specifickými léky v terapii akutní migrény jsou ergotaminové alkaloidy (uváděné spíše z historického hlediska) a triptany, které v současné době tvoří nejdůležitější skupinu.

Ergotaminové alkaloidy

Ergotamin tartát a dihydroergotamin byly předchůdci triptanů a prvními specifickými antimigrenózními léčivy. Ve srovnání s triptany mají nižší účinnost a jsou také špatně tolerovány kvůli jejich nežádoucím účinkům. Mezi ně patří nevolnost, zvracení, parestezie, vazokonstrikce, a to kardiovaskulární, cerebrovaskulární i periferní. Jsou proto kontraindikovány u kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, dále v těhotenství a při selhání jater a ledvin²⁶. V současné době již přípravky s ergotaminovými alkaloidy nejsou na trhu. Dříve byly dostupné v čípcích, sprejích nebo injekcích. Jejich podávání se nedoporučuje. Hrozí u nich nebezpečí návyku. Přesto je někteří lékaři stále předepisují jako magistraliter ergotaminové čípky¹⁷.

Triptany

Na základě zjištění, že při migréně dochází ke snížení hladiny serotoninu, byly v roce 1990 uvedeny na trh agonisté serotoninových 5HT_{1B/1D} receptorů – triptany. Prvním dostupným triptanem byl sumatriptan, následoval rizatriptan, eletriptan, almotriptan, zolmitriptan, naratriptan a frovatriptan¹⁶.

U migrenózního záchvatu je důležité vzít triptan na začátku bolesti hlavy. Problém vzniká u chronických migreniků, kteří užívají triptany příliš brzy, což pak vede k jejich nadužívání. Je tedy důležité pacientovi vysvětlit, že by triptany neměly být užívány více než 2 dny v týdnu (maximálně 10 dní v měsíci).

Výběr triptanu závisí na charakteru migrény, účinnosti triptanu a také jeho vedlejších účincích (příčemž špatná účinnost nebo snášenlivost jednoho neznamenaá tutěž reakci na jiný)²⁷. V případě jejich nedostatečného účinku je lze kombinovat s antiemetikem nebo NSAID¹⁷. Největší efekt triptanu závisí na cestě jeho podání. Například u sumatriptanu je nejúčinnější subkutánní aplikace (6 mg), dále intranasální (20 mg) a poté orální (100 mg). Nejúčinnější subkutánní aplikace má ale nevýhodu v tom, že má nejvíce nežádoucích účinků a je také podstatně dražší. U migrény s rychlým nástupem jsou vhodné rychle působící triptany – rizatriptan, zolmitriptan nebo eletriptan³⁷ (jednotlivé farmakologické aspekty shrnuje tabulka 3) a také rychle rozpustné tablety. V případě zvracení použijeme nosní sprej a u těžkých migrenózních záchvatů volíme injekční formu triptanu¹⁷.

Triptany jsou obecně dobře snášeny. Nežádoucí účinky se mezi nimi výrazně neliší, závisí spíše na rychlosti účinku. Triptany s delším poločasem a pomalejším nástupem účinku jako je naratriptan nebo frovatriptan jich mají méně. Nejčastěji se vyskytují závratě, sedace. Pro jejich vazokonstrikční účinky jsou kontraindikovány u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Pocity pálení nebo mravenčení na hrudníku jsou ale relativně časté, vyskytují se u 3 – 5 % pacientů užívajících orální triptany. Tyto pocity ale nejsou spojeny se srdeční ischemií. Pokud má ale pacient užívající triptany podezření na srdeční symptomy, mělo by být jejich podávání přerušeno³⁸.

V roce 2006 FDA (Food and Drug Administration) upozornila na potenciál pro rozvoj serotoninového syndromu při současném užívání triptanů s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI). Po uvážení bylo ale stanoveno, že současné užívání těchto léků nebude kontraindikováno, pouze by měl být pacient poučen o příznacích serotoninového syndromu (agitace, pocit na zvracení, bušení srdce, pocení). Triptany jsou kontraindikovány u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy (MAO), a to i po dobu 2 týdnů po skončení užívání, a dále s ergotaminovými alkaloidy během 24 hodin³⁷.

Triptan	Sérová koncentrace	Poločas	Obvyklá dávka (max. denní dávka)
Almotriptan	1,5 – 2 h	3,5 h	12,5 mg (25 mg)
Eletriptan	1,5 – 2 h	4 h	40 mg (80 mg)
Frovatriptan	2 – 4 h	26 h	2,5 mg (5 mg)
Naratriptan	2 – 3 h	6 h	2,5 mg (5 mg)
Rizatriptan	1 – 1,5 h	2 h	10 mg (20 mg)
Sumatriptan	2 – 3 h	2 h	50 - 100 mg (300 mg)
Zolmitriptan	1 – 1,5 h	2,5 h	2,5 – 5 mg (10 mg)

Tabulka 3 Farmakologické vlastnosti triptanů³⁷

2.1.7.2 Profylaktická léčba migrény

Preventivní léčba hraje v léčbě migrény velkou roli. Jejím přidáním se sníží počet záchvatů migrény a klesají tak náklady na zdravotní péči³⁹. Špatná kvalita pacientova života je důvod, pro který preventivní léčbu vyhledá. Adherence k léčbě je ale kritickým faktorem a je často podceňována. Mnoho pacientů již po 3 – 6 měsících neuzívá léčbu tak, jak by mělo⁴⁰.

2.1.7.2.1 Betablokátory

Betablokátory (BB) jsou nejpoužívanější skupinou léků v profylaktické léčbě migrény. Důkaz o účinnosti má neselektivní BB propranolol³⁹ v dávce 40 – 240 mg a selektivní β_1 blokátor metoprolol v dávce 50 – 200 mg¹⁶. Kontraindikací BB v léčbě migrény je astma, chronická obstrukční plicní nemoc, Raynaudův syndrom, periferní cévní onemocnění a závažný diabetes mellitus. Nepříjemné pro pacienta mohou být nežádoucí účinky jako únava, poruchy spánku, noční můry a deprese.

2.1.7.2.2 Antidepresiva

Antidepresiva jsou různorodou skupinou s různými mechanismy účinku. Mechanismus, jakým působí v prevenci migrény, ale není jasný³⁹. Důkaz o účinnosti má tricyklické antidepresivum amitriptylin, které má široký rozsah dávky. Pacienti s přidruženou depresí obvykle vyžadují vyšší dávky než ti, kteří ho užívají k prevenci migrény. Amitriptylin by měl být pro svůj sedativní účinek podáván před spaním a dávka by měla být zvyšována postupně. Začíná se s dávkou 10 – 25 mg. Obvyklá účinná dávka je 50 – 75 mg⁴¹. Nežádoucí účinky vyplývají z anticholinergního účinku, patří k nim sucho v ústech, zácpa, závratě, zmatenost, tachykardie, rozmazané vidění a retence moči.

U SSRI byla prokázána účinnost u venlafaxinu v dávce 75 -150 mg. U fluoxetinu v dávce 10 – 40 mg se některé studie jeví lépe než placebo, ale u dalších již účinek potvrzen není.

2.1.7.2.3 Antiepileptika

Valproová kyselina a topiramát jsou jedinými dvěma léky, které mají kromě léčby epilepsie FDA schválenou také prevenci migrény³⁹. Valproová kyselina se užívá v dávce 600 - 1800 mg¹⁶, léčba s ní ale musí být sledována. Je teratogenní a hrozí při jejím užívání trombocytopenie a jiné krevní dyskrázie. Bylo také zjištěno, že podávání u těhotných žen může vést ke snížení IQ plodu. Nesmí být tedy nikdy podávána těhotným ženám

k prevenci migrény. Dalšími nežádoucími účinky může být přibývání na váze, třes a alopecie³⁹.

Topiramát je podáván v dávce 15 – 100 mg¹⁶ a na rozdíl od valproové kyseliny snižuje chuť k jídlu a vede k poklesu hmotnosti. Může být tedy výhodným u obezních pacientů. Při jeho podávání může docházet k problémům s koncentrací a také je zde riziko rozštěpu patra u dětí narozeným ženám, které jím byly v těhotenství léčeny. Je tedy stejně jako valproová kyselina KI v těhotenství.

V léčbě migrény vykazuje účinnost také gabapentin v dávce 1800 – 2400 mg. Lamotrigin, který byl také zkoušen, působí spíše negativně³⁹.

2.1.7.2.4 Antagonisté CGRP receptorů a monoklonální protilátky proti CGRP ligandu a receptoru

V roce 2006 firma Merck vyvinula molekulu, později pojmenovanou telcagepant, která je vysoce selektivním antagonistou CGRP receptorů pro orální podání. Bylo zjištěno, že telcagepant je v dávce 300 – 600 mg stejně účinný jako rizatriptan v dávce 10 mg a že nepůsobí vazokonstrikci, která je hlavním omezením při léčbě triptany. Studie, ve které byli pacienti randomizováni na skupinu s dávkou telcagepantu 160 mg, 280 mg a placebo, musela být ale předčasně ukončena pro zjištění jaterní toxicity. U 2 % pacientů došlo ke zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a u 1 % byly abnormální hladiny jak ATL, tak aspartátaminotransferázy (AST). Klinicky testováno bylo šest dalších sloučenin, ale pro nálezy zvýšení transamináz bylo vyloučeno jejich využití. Zvýšil se ale zájem o sloučeniny, které obcházejí jaterní metabolismus.

Klinické studie vykazují slibné výsledky monoklonální protilátky (mAb) proti CGRP ligandu a receptoru. Výhodu oproti předchozím sloučeninám mají v tom, že nepůsobí jaterní toxicitu ani jiné vážné nežádoucí účinky. Jedná se o biologické produkty s extrémní specifitou a velmi dlouhým biologickým poločasem⁴². Vzhledem k jejich velikosti není možné perorální podání. Podávají se intravenózně, subkutánně nebo intramuskulárně. Potenciálním nepříznivým účinkem mohou být imunologické reakce. Problémem by také mohl být jejich dlouhý biologický poločas, zabraňující okamžitému odstranění nežádoucích účinků⁴⁰.

Ve třetí fázi klinické studie má zatím příznivé výsledky Fremanezumab. Fremanezumab byl ve 12týdenní studii podáván pacientům s chronickou migrénou subkutánně ve dvou dávkovacích schématech a porovnáván s placebem. Výsledkem bylo, že Fremanezumab vedl

k většímu snížení průměrného počtu dní s migrénou měsíčně než placebo. Jsou zapotřebí ještě další studie o bezpečnosti Fremanezumabu⁴³.

2.1.7.2.5 Onabotulinumtoxin A

Klinická účinnost intramuskulárně podaného Onabotulinumtoxin A byla hodnocena ve třetí klíčové fázi studie během jednoho roku v programu PREEMPT 1⁴⁴ a PREEMPT 2⁴⁵ a následně ve čtvrté fázi studie v programu COMPEL⁴⁶. Dále byla jeho účinnost v prevenci migrén sledována i v dalších světových studiích, které obvykle probíhaly po dobu dvou let^{47,48,49}.

Výsledky těchto studií ukazují, že Onabotulinumtoxin A je účinnou a dobře tolerovatelnou možností prevence CM a může být účinný u pacientů, kteří předtím nereagovali nebo netolerovali perorální profylaktickou léčbu. V současné době je jedinou specificky schválenou terapií pro prevenci migrén v EU a Severní Americe⁵⁰.

2.1.7.2.6 Riboflavin

Riboflavin neboli vitamin B2 je ve vodě rozpustný vitamin. Je prekurzorem koenzymů flavinmononukleotidu (FMN) a flavinadenosindinukleotidu (FAD). Oba koenzymy jsou důležité pro elektronový transport v mitochondriálním komplexu⁵¹. Podpora kyslíkového metabolismu je předpokladem účinnosti riboflavinu⁵².

Ve studiích byl riboflavin podáván v dávce 400 mg denně a největší přínos byl po 3 - 4 měsících užívání⁵³. Jedna studie uvádí, že u 60 % účastníků došlo ke snížení počtu dní bolesti hlavy o polovinu ve srovnání s placebem.

Riboflavin je velmi dobře snášen, má vysoký index bezpečnosti, relativně málo nežádoucích účinků a je levnou terapií v profylaxi migrény. Jsou ale potřebné ještě další studie o jeho účinnosti⁵².

2.1.7.2.7 Magnezium

Magnezium hraje velkou roli v našem těle. Účastní se více než 300 enzymatických reakcí. Je důležitý jak pro syntézu DNA, tak i syntézu RNA. Je významný v regulaci svalové kontrakce, metabolismu inzulínu, přenosu nervového vedení⁵⁴, včetně uvolňování mediátoru bolesti, jako je například substance P.

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie uvádí, že vysoké dávky magnezia (600 mg denně) podávané po dobu 12 týdnů, vedly k výraznému snížení frekvence bolesti hlavy o 41,6 %. Rovněž došlo ke snížení doby trvání akutního záchvatu

a snížil se i počet dní užívání léků⁵². Nežádoucím účinkem takto vysokých dávek magnézia může být průjem⁵³.

2.1.7.2.8 Koenzym Q 10

Koenzym Q 10 neboli ubichinon je přenašečem elektronů v mitochondriálním řetězci a má antioxidační vlastnosti. Jeví se jako účinný a dobře tolerovatelný v profylaxi migrény v dávce 100 mg třikrát denně. Během jeho podávání byly vzácně (u méně než 1 %) hlášeny zažívací potíže.

Jsou zapotřebí ještě další a rozsáhlejší studie. Nicméně v jedné provedené studii koenzym Q 10 snížil frekvenci záchvatů, počet dní s migrénou a počet dní pracovní neschopnosti po 3 měsících užívání⁵⁵.

2.1.7.2.9 Režimová opatření a nefarmakologické postupy v léčbě migrény

Na nefarmakologické postupy léčby by měl být kladen důraz v léčbě migrény, jelikož tak dochází k aktivnímu přístupu ze strany pacienta a nikoliv jen pasivnímu užívání léků. Základem je rozpoznat faktory, které jsou spouštěčem migrény, a snažit se o jejich eliminaci.

Jedním z faktorů jsou prodromy, které by se měl pacient naučit rozpoznávat. Dalšími faktory, které může pacient sám ovlivnit, je dostatečný pitný režim, vyloučení stresu, omezení namáhání očí, odpočinek a dostatek spánku.

Pacient by měl být informován o relaxačních technikách, mezi které patří například behaviorální terapie, relaxační trénink, meditace, procházky ale také akupunktura.

Při akutním záchvatu migrény by měl pacient pobývat v tmavé a hlavně klidné místnosti a použít teplý nebo studený obklad na zadní část hlavy^{56,57}.

2.2 Akupunktura

Akupunktura patří spolu s podpůrnou bylinnou léčbou, dietetikou, čínskou masáží tuina a cvičením qigong (čchikung) do tzv. tradiční čínské medicíny (TČM), jejímž základem je tradiční čínské lékařství. Tyto metody kladou důraz především na předcházení onemocnění, dále pak na vyšetření a léčbu samotnou⁵⁸.

2.2.1 Definice akupunktury

Slovo akupunktura je odvozeno z dvou latinských slov *acus*, což znamená „jehla“, a *punctura*, což znamená „bodnutí“. Akupunkturou se tedy rozumí pronikání jehel pod kůži do tkání v různých hloubkách a na strategických místech, čímž je dosaženo terapeutického účinku⁵⁹.

2.2.2 Prevalence akupunktury

Velký přehled, který čerpal z databází do roku 2011, hodnotil frekvenci návštěv CAM (Complementary and Alternative Medicine) v půlročním období u praktiků v Evropě, Severní Americe, Austrálii, JV Asii, Saudské Arábii a Izraeli, vyhodnotil celkovou frekvenci návštěv akupunktury u dospělých na 1,4 %. Nejvíce preferovanou byla akupunktura v Austrálii (7,5 %). Menší využití akupunktury pak bylo v Kanadě (2,3 %), Velké Británii (1,9 %) a USA (1,4 %). Například v USA byla akupunktura využívána hlavně pro ortopedickou bolest, bolest hlavy a fibromyalgii⁶⁰.

Průzkum provedený v roce 2003-2006 v Japonsku u 2000 náhodně vybraných jedinců vyhodnotil roční využití akupunktury u více než 6 %. Celkově mělo ale 25 % pacientů zkušenost s akupunkturou, což poukazuje na výrazně vyšší využití akupunktury v Japonsku než v západních zemích. Pacienty využívající akupunkturu se zdají být spíše lidé starší generace. Muskuloskeletární problémy včetně bolesti dolní části zad, ramenní ztuhlost a bolest kolene byly nejběžnějšími stavy, pro které byla akupunktura použita⁶¹.

Prevalence TČM, která byla v České republice měřena v roce 2011 a 2014, se výrazně nelišila. Byla kolem 1,5 %. Výzkum agentury STEM/MARK, který na internetu hodnotil u 506 dotazovaných ve věku 15 – 59 let možnosti uznání některých alternativních metod, dospěl k závěru, že vlastní zkušenost s akupunkturou nebo zkušenost s akupunkturou v rodině uváděla necelá třetina pacientů. Nakloněny k ní byly především ženy a lidé starší 45 let. Přibližně polovina dotázaných by si dovedla představit, že by byla akupunktura hrazena zdravotními pojišťovnami⁶².

2.2.3 Historie akupunktury v Číně

Akupunktura, která tedy doslovně znamená propíchnutí jehlou, má svůj původ v Číně⁶³. Existují různé spekulace o tom, kdy akupunktura v Číně vznikla. V některých zdrojích

se uvádí, že akupunktura ve svých začátcích byla provozována již 3000 let před naším letopočtem. Nicméně první písemný dokument o akupunktuře, který popisuje systém diagnostiky a léčby akupunkturou, pochází až z roku 100 před naším letopočtem. Byl souborem tradic předávaných po staletí a postupem času se akupunktura stala jednou ze standardních terapií v Číně. Akupunkturní body tak, jak jsou popisovány dnes, jsou patrné i na bronzových sochách z 15. století. Během vlády dynastie Mingů (1368 – 1644) bylo vydáno Velké Kompendium Akupunktury a Moxování, které je základem moderní akupunktury. Začátkem 17. století začala být akupunktura považována za iracionální a zájem o ni upadal. Znalosti a dovednosti byly zachovány zájmem mezi akademiky a také díky každodennímu používání venkovskými léčiteli. Se zvýšeným zájmem a přijímáním západní medicíny v Číně došlo nakonec k tomu, že akupunktura byla prohlášena za nezákonnou a spolu s dalšími formami tradiční medicíny byla zakázána.

Akupunktura a ostatní formy tradiční čínské medicíny byly obnoveny roku 1949 po zřízení komunistické vlády. Kolem roku 1950 byly po celé Číně založeny výzkumné instituce akupunktury a léčba se stala dostupnou v oddělených akupunkturních oddělení nemocnic západního stylu⁶⁴.

2.2.4 Historie akupunktury ve světě

I přesto, že byla akupunktura v Evropě představena již v 17. století, v zemích, kde je hlavní součástí péče moderní západní medicína, skepse vůči ní stále existuje⁶³. O akupunktuře přinesl zprávy do Evropy kolem r. 1680 holandský lékař, který byl svědkem akupunkturní léčby v Japonsku. Trvalo však ještě mnoho let, než o ní Evropa a také USA projeví zájem. Výsledný zájem v 19. století vyústil v řadu publikací o akupunktuře v lékařské literatuře, do poloviny století však zase ustoupil.

Novou vlnu zájmu vyvolal v USA až článek amerického novináře, který popsal svou zkušenost s akupunkturní léčbou⁶⁵. A protože zájem o akupunkturu rostl i v Evropě, došlo v roce 1979 k sympoziu v Pekingu, které bylo pořádáno Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Pozváni byli lékaři z různých zemí provádějící akupunkturu. Byl stanoven seznam 43 onemocnění vhodných pro léčbu pomocí akupunktury, který ale nebyl založen na formálních klinických studiích. Proto v dalších desetiletích docházelo k rozsáhlým studiím akupunktury a byly prováděny kontrolované klinické studie zabývající se akupunkturou⁶³.

V roce 2003 dospěla WHO k závěru, že „akupunktura byla prokázána“ na 28 zdravotních stavů⁶⁵.

2.2.5 Charakteristika tradiční teorie akupunktury

Během léčby akupunkturou jsou na různá místa na těle vpichovány jehly. Tato místa jsou přesně daná a označují se jako akupunkturální body⁶⁶. Podle tradiční čínské akupunktury dochází propichováním těchto specifických bodů k terapeutickým účinkům, které mohou nastat buď lokálně, nebo na dálku⁶⁷.

Tradiční čínská akupunktura je filozofie, která se zaměřuje spíše na prevenci onemocnění, než na jeho samotnou léčbu. Předpokládá existenci dvou protichůdných a zároveň doplňkových sil, které koexistují v přírodě – Jin a Jang. Tyto síly vzájemně regulují tok energie známé jako čchi. Čchi proudí sítí kanálů – meridiánů⁶⁸ a akupunkturální body jsou jimi propojeny⁶⁶. Nachází-li se člověk v dobrém zdravotním stavu, Jin a Jang jsou v rovnováze a tok čchi je pravidelný. Jakmile ale dojde k poruše čchi tím, že se Jin a Jang stanou nevyváženými, vede to k nemoci a poruše zdraví⁶⁸.

Akupunkturální body se nacházejí na všech částech těla, kde jsou senzorické nervy. Ty se vyskytují po celém těle, to znamená, že akupunkturální body nalezneme ve svalech, šlachách, kloubech i v kostech. Míra citlivosti akupunkturálních bodů se mění se změnou homeostázy. Většina akupunkturálních bodů není prakticky citlivá, je-li homeostáza optimální. Stávají se citlivými za nepříznivých podmínek. Identifikace většího počtu citlivých akupunkturálních bodů indikuje větší homeostatickou nerovnováhu a může tak být ukazatelem zdravotního stavu těla.

Meridiánová teorie byla navržena na základě empirických zkušeností v průběhu mnoha desetiletí. Starověcí lékaři například zjistili, že pro léčbu bolesti břicha je účinnější, když je akupunktura prováděna na dolní části nohy než na jiné části těla. Jednotlivé body, které na těle spojovali, vytvořily viditelné mapy, ze kterých vzniklo 14 meridiánů. Každý meridián odpovídá různým, ale specifickým orgánovým systémům. Jak již bylo zmíněno, meridiány byly vytvořeny na základě empirického pozorování, a proto stále pokračují vědecké studie snažící se o vysvětlení mechanismu jejich působení. Tato teorie nám vysvětluje složité cesty a účinky akupunktury, které mají vliv daleko od akupunkturálních bodů, avšak je možné, že nemusí být našimi současnými znalostmi plně pochopena⁶⁹.

2.2.6 Moderní teorie akupunktury

Tradiční čínská teorie není založena na anatomických, fyziologických nebo biochemických důkazech, a proto nemůže tvořit základ v pochopení akupunktury v západních

zemích. Je zřejmé, že akupunktura nemá jeden mechanismus svého působení, ale řadu účinků na různé funkce⁷⁰.

Studie naznačují, že akupunkturou se spouští uvolňování endorfinů, jiných endogenních peptidů⁶⁸ a také serotoninu⁷⁰. To se zdá být zásadní pro analgetické účinky akupunktury. V roce 1976 bylo u myšího modelu zjištěno, že podáním opioidního antagonisty naloxonu došlo k zablokování akupunkturou vyvolané analgetické aktivity. Také u lidského modelu bylo zjištěno zrušení analgesie po podání naloxonu⁶⁸.

Přes všechny možné mechanismy účinku akupunktury nejlepší odpovědí na otázku, jak vlastně akupunktura funguje, je, že je třeba to ještě přesně určit⁷⁰. Moderní studie pokračují ve zlepšení našeho pochopení této starobylé analgetické metody⁶⁸.

2.2.7 Indikace akupunktury

Dle WHO existuje pro akupunkturu více než 100 indikací, které jsou rozděleny do čtyř skupin na základě síly existujících důkazů o její účinnosti.

Do první skupiny patří nemoci, příznaky nebo poruchy, u nichž byla akupunktura prokázána prostřednictvím kontrolovaných klinických studií a je účinnou léčbou. Z 28 indikací se do této skupiny řadí například nežádoucí reakce na radioterapii nebo chemoterapii, deprese, bolest hlavy, bolest kolene, esenciální hypertenze, primární hypotenze, bolest zad, nauzea a zvracení, ranní nevolnost a pooperační bolest.

Druhou skupinu tvoří nemoci, příznaky nebo poruchy, u kterých byl účinek akupunktury prokázán, ale je zapotřebí ještě dalších důkazů. Je zde uváděno 63 indikací jako například bolest břicha (akutní gastroenteritida nebo gastrointestinální spasmy), bronchiální astma, neplodnost u žen, nespavost, obezita, sexuální dysfunkce u mužů, osteoartritida, schizofrenie a chronická ulcerózní kolitida.

Pro nemoci, příznaky nebo poruchy, které patří do třetí skupiny, existují pouze jednotlivé studie podávající některé terapeutické účinky, ale akupunktura u nich stojí za vyzkoušení, protože konvenční terapie nebo jiná léčba je obtížná. Řadí se sem například hluchota, barvoslepost nebo syndrom dráždivého tračníku.

Čtvrtou skupinu tvoří nemoci, příznaky nebo poruchy, u kterých může být provedena akupunktura lékařem, který má speciální lékařské znalosti a odpovídající monitorovací zařízení. Jedná se o kóma, křeče u kojenců, dušnost u chronické plicní nemoci, anginu pectoris, průjem u kojenců a malých dětí, encefalitidu a paralýzu⁷¹.

2.2.8 Účinnost akupunktury

Nejnovější review hodnotící účinnost akupunktury v léčbě bolesti hlavy je Cochran review z roku 2016, které navazuje na review z roku 2009. Oproti dřívějšímu review došlo k několika změnám. Podmínkou zahrnutých studií bylo minimálně 6 akupunkturních schůzek, které probíhaly alespoň jednou týdně pro zaručení obdržení minimální dávky léčby. Studie musely měřit alespoň jednu z následujících skutečností nejméně 8 týdnů po randomizaci: frekvenci bolesti hlavy (dny, hodiny, dny bez bolesti), odezvu (dokumentace 50 % snížení frekvence bolesti hlavy), intenzitu bolesti hlavy nebo kvalitu pacientova života. Byly vyloučeny studie, které tyto požadavky nesplňovaly, a oproti předchozímu review jsou výsledky měření více explicitně definované.

Primárním výsledkem bylo alespoň 50 % snížení frekvence bolesti hlavy po ukončení léčby. Sekundárním výsledkem byl počet dní bez bolesti hlavy, intenzita bolesti hlavy, skóre bolesti hlavy a frekvence užívání analgetik. Kontrolními skupinami byli pacienti bez akupunktury (léčba pouze rutinní péčí), pacienti s sham akupunkturou a pacienti dostávající jiné léčebné metody. Analýza výsledků probíhala celkem čtyřikrát – po 8 týdnech po randomizaci; po 3-4 měsících po randomizaci; po 5-6 měsících po randomizaci a po více jak 6 měsících po randomizaci. Celkový počet účastníků byl 2 349. Z celkově 12 studií bylo 5 multicentrických, zbývajících 7 bylo provedeno v jednotlivých centrech. 4 studie pochází z Německa, 3 z Velké Británie, 2 ze Švédska 1 z Finska, Itálie a Korey.

Cílem review bylo určit, zda je akupunktura více účinná než 1) žádná profylaktická léčba nebo pouze rutinní péče, 2) sham akupunktura, nebo zda je 3) stejně účinná jako jiné intervence ve snížení frekvence bolesti hlavy u dospělých s epizodickou nebo chronickou bolestí hlavy.

1) Srovnání s rutinní péčí/léčbou bolesti hlavy

Pouze 2 studie hodnotily akupunkturu ve srovnání s rutinní léčbou bolesti hlavy. Ani jedna studie nebyla zaslepená, kvalita studií byla ale vysoká a bylo zde nízké riziko zkreslení. V obou studiích obdrželi pacienti akupunkturu 3 měsíce po randomizaci. Skupiny těchto dvou studií byly poměrně odlišné. Ve studii Melchart 2005 mělo 207 účastníků mnohem častější bolesti hlavy na začátku léčby (průměrně 17,6 dní za měsíc) než u Jeny 2008 (průměrně 7 dní v měsíci). Výsledkem u obou skupin bylo větší snížení bolesti hlavy o 50 % u skupin dostávajících akupunkturu než u skupin kontrolních, které žádnou akupunkturu neobdržely. Snížení bolesti hlavy bylo po 3 měsících o 5,8 dne a o 3,9 dne za měsíc.

2) Srovnání s sham akupunkturou

Celkem pět studií (Endres 2007, Karst 2001, Melchart 2005, Tavola 1992 a While 2000) hodnotilo sham akupunkturu. Čtyři studie hodnotily výsledky 6 měsíců po randomizaci a jedna po 12 měsících po randomizaci. Po léčbě hlásilo 205 z 391 účastníků (52 %) dostávajících akupunkturu 50% snížení frekvence bolesti hlavy ve srovnání se 133 z 312 účastníků (43 %) dostávajících sham akupunkturu. Tři studie také hodnotily počet účastníků, kteří hlásili nežádoucí účinky. U pravé akupunktury hlásilo počet nežádoucích účinků 29 ze 174 účastníků (17 %) oproti 12 ze 103 účastníků (12 %) u sham akupunktury.

3) Srovnání akupunktury s jinou léčbou

Akupunktura byla celkem ve čtyřech studiích srovnávána s fyzioterapií, masážemi nebo relaxací. Studie byly nízké až střední kvality, bylo zde vysoké riziko zkreslení. Žádná studie nenašla významnou nadřazenost akupunktury a naopak některé výsledky mírně favorizovaly srovnávací terapii⁷².

Dostupné výsledky naznačují, že akupunktura je účinná v léčbě častých epizodických i chronických bolestí hlavy. Jsou však ještě zapotřebí další velké, vysoce kvalitní studie srovnávající akupunkturu s jinými účinnými léčbami. Kumulativní důkazy ukazují, že je akupunktura účinná i v jiných chronických bolestech než jen hlavy, nicméně že správná volba akupunkturního bodu nehraje až tak velkou roli, jak si akupunkturisté mysleli, a že část klinického účinku může být způsobena vpichováním jehel nezávislých na tradičních bodech a také silného placebo efektu nebo kombinace obojího.

Mnoho studií tedy hodnotí účinnost akupunktury na specifických „migrenózních“ akupunkturních bodech oproti jiným akupunkturním bodům nebo nepravým akupunkturním bodům. V léčbě migrény jsou považovány za nadřazené Shaoyangovy meridiány, které jsou specifickými pro ovlivnění migrény. Většina studií ale tuto teorii vyvrací a ukazuje se, že Shaoyangovy meridiány nevedou k lepším výsledkům oproti jiným. To opět potvrzuje, že bodově specifická místa hrají jen malou roli v celkovém účinku⁶⁶.

2.2.9 Bezpečnost akupunktury

Akupunktura je bezpečná metoda, která, je-li prováděna lékařem, je netoxická a nepříznivé reakce na ní jsou minimální. Její terapeutické účinky jsou dosahovány mobilizací organismu vlastních potenciálů, a tudíž neprodukuje nepříznivé účinky. Mnoho důkazů naznačuje, že akupunktura je metodou „obousměrnou“. Jedním z příkladů je léčba hypertenze

nebo hypotenze. Při léčbě akupunkturou dochází u osob s hypertenzí ke snížení tlaku, a naopak při léčbě pacientů s hypotenzí se tlak zvyšuje. Hlavním nebezpečím při léčbě akupunkturou by mohlo být zanedbání řádné konvenční léčby, je-li tato léčba na místě⁷³.

Jako invazivní technika může mít akupunktura určitá rizika. Mezi velmi vzácné, ale vážné nežádoucí účinky patří pneumotorax, různá poškození cévních nebo nervových struktur nebo možnost infekce. Ta je však eliminována používáním jednorázových jehel⁶³. Z méně závažných nežádoucích účinků se může vyskytnout bolest po aplikaci jehel, únava, krvácení a u velmi malého počtu pacientů byly pozorovány také mdloby a synkopa⁷⁴.

Studie, která probíhala v Německu, hodnotila nežádoucí účinky akupunktury u 4009 pacientů. Nežádoucí účinky se projevily u 153 různých pacientů. Nejčastější bylo krvácení (u 2,9 %), hematom (u 2,2 %), závrať (u 1 %) a jiné systémové nežádoucí účinky (u 2,7 %). Jinými nežádoucími účinky (pod 1 %) byly nauzea, slabost a také paradoxní zvýšení bolesti⁷⁵.

Ve studii, která hodnotila účinnost akupunktury, injekčního sumatriptanu a placebo při akutním záchvatu migrény, byla akupunktura se sumatriptanem vyhodnocena jako efektivnější. Z hlediska účinnosti měla akupunktura mírnější účinek než sumatriptan, ale z hlediska nežádoucích účinků se jevila příznivěji – jednalo se pouze o mírné zvýšení krevního tlaku a bolest po píchnutí. V literatuře se nežádoucí účinky při léčbě sumatriptanem liší (u 27 – 85 % pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem u sumatriptanu byl zvýšený krevní tlak (ve větší míře než u akupunkturní skupiny), bolest a tíha na hrudi, napětí, ztuhlost⁷⁶.

2.2.10 Kontraindikace akupunktury

Kontraindikací akupunktury jsou lokální infekce, popáleniny nebo vředy. Pacientům s hemofilií a jinými těžkými krvácivými stavy by akupunktura neměla být rovněž prováděna. Relativní kontraindikací je těhotenství, při kterém není akupunktura kontraindikována, nicméně by měla být prováděna s opatrností, nesmí při ní totiž dojít k napichování bodů, které mohou stimulovat kontraktilitu dělohy. Pacienti s alergií na kovy, užívající antikoagulační léčbu, nebo s poruchami srážlivost krve by měli být posuzováni případ od případu⁷⁴.

2.2.11 Akupunktura v České republice

Ve srovnání s jinými komplementárními a alternativními metodami je akupunktura lékaři v České republice nejvíce podporovanou metodou a mnoho z nich se domnívá, že jde o metodu velice účinnou. I přesto, že je akupunktura považována v České republice za léčebnou metodu, není podle Zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění hrazena⁷⁷.

Historie legislativy týkající se akupunktury v České republice byla celkem složitá a náročná. Akupunktura jako taková po dlouhou dobu neexistovala, jelikož nebyla zmíněna v žádném zákoně. Dalo by se říct, že akupunktura ve svých počátcích byla poskytována „mimo zákon“. Situace není ani v současnosti ideální, neboť zákony jsou celkem zastaralé. Prvním legislativním předpisem řešícím „postup při provádění akupunktury“ bylo metodické opatření vydané v roce 1976. Toto opatření bylo upraveno v roce 1981 a právě tato úprava a tento předpis platí v České republice dodnes⁷⁸.

Akupunkturu mohou v České republice poskytovat pouze lékaři, kteří absolvují školení v akupunkturu v rozsahu 200 hodin (tzv. základní vzdělání prvního stupně) a zdárně složí zkoušku. Česká lékařská akupunkturistická společnost (ČLAS), která je členem České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), poté vydává oprávnění k výkonu akupunktury. Lékaři mohou dosáhnout třech stupňů vzdělání v akupunkturu. Tím nejvyšším je funkce školitele v akupunkturu⁷⁷.

2.2.12 Akupunktura v Evropě

Od roku 2007 je akupunktura v Německu hrazena. Nicméně úhrada zákonným zdravotním pojištěním je omezena pouze na ortopedickou oblast a hrazena je pouze diagnóza chronické bolesti zad a osteoartritida kolene⁷⁹.

V Belgii byla akupunktura oficiálně uznána v roce 1999 a je částečně hrazena jak národním zdravotním pojištěním, tak i soukromými pojišťovnami.

V Itálii je v kompetenci každého kraje zřídit si vlastní organizační a regulační strukturu pro zdravotní služby, což vede k rozmanitosti systému zdravotní péče. Existují zde 3 základní modely zdravotního systému, které kromě veřejně financovaných služeb obsahují také soukromé zdravotní služby a akupunktura je hrazena pouze v některých regionech⁸⁰.

Pacienti ve Velké Británii mají přístup ke zdravotní péči prostřednictvím Národní zdravotní služby (NHS), která je zdarma, a dále prostřednictvím soukromého sektoru. NHS je

dominantní, ale v budoucnu se očekává, že v poskytování zdravotních služeb budou mít stále větší roli soukromé zdravotní pojišťovny, které hradí také akupunkturu. Podle odhadu se ale dostupnost akupunktury prostřednictvím NHS bude zvyšovat⁸¹.

V Nizozemí není akupunktura oficiálně hrazena ze sociálního pojištění. Avšak dvě třetiny populace mají v Nizozemí soukromé zdravotní pojištění. V roce 1988 začaly všechny privátní pojišťovny pokrývat homeopatii a akupunkturu jako součást svých standardních nebo doplňkových balíčků⁸².

Ve Švýcarsku bylo v roce 2012 zahrnuto do základního zdravotního pojištění 5 metod alternativní medicíny, mezi které patří i akupunktura⁸³. Na základě referenda, které proběhlo v roce 2009, bylo učiněno rozhodnutí, že akupunktura bude v období 1. 1. 2012 – 31. 12. 2017 hrazena z povinného zdravotního pojištění. Po uplynutí této doby bude posouzena její bezpečnost, účinnost a efektivita a rozhodne se, zda bude hrazena i nadále⁷⁸. Všechny metody CAM jsou hrazeny, pokud jsou prováděny certifikovaným lékařem⁸³.

Alternativní medicína je v současné době nabízena asi v polovině norských a jedné třetině dánských nemocnic. V Norsku je poskytována v 50 nemocnicích a z toho 40 provádí akupunkturu. V obou zemích je akupunktura hrazena zdravotním pojištěním⁸⁴. Nejčastěji je využívána k léčbě bolesti pohybového aparátu, migrény a tenzní bolesti hlavy, ale také v případech nevolnosti, trávicích potíží, alergie, astmatu a poruch spánku⁸⁵.

2.2.13 Akupunktura ve světě

Poslední vývoj akupunktury v Austrálii ukazuje, že začíná integrovat do většinové zdravotní péče. Téměř jeden z deseti Australanů je léčen akupunkturou. Většina australských zdravotních pojišťoven poskytuje slevy na akupunkturu. Tu mohou poskytovat jak akupunkturisté, tak i školení všeobecní lékaři v oblasti akupunktury. V současné době australské národní pojištění (Medicare) zahrnuje náklady pouze na akupunkturu poskytovanou registrovanými lékaři⁸⁶. Lepší vzdělávání, regulace a výzkum akupunktury dal tuto zemi na přední místo mezi západními zeměmi⁸⁷.

Pacienti ve Spojených státech amerických začínají v poslední době jevit větší zájem o akupunkturu. Snaží se pomocí ní ulevit od symptomů spojených se stresem, posílit imunitní systém, redukovat nespavost, ale podstupují ji také pacienti s Alzheimerovou chorobou nebo kardiaci. Pro zvyšující se popularitu akupunktury jsou zřizovány nové školy pro její výcvik a některé z pojišťoven pokrývají akupunkturou terapii⁸⁸.

2.3 Farmakoekonomika

2.3.1 Definice farmakoekonomiky

Farmakoekonomika je interdisciplinární obor (součást zdravotní ekonomie, health economy), který spojuje metody farmakologické, klinické, ekonomické a epidemiologické a má za cíl připravit podmínky pro nejracionalnější využití přirozeně omezených zdrojů ve zdravotnictví a zejména v lékové politice⁸⁹.

2.3.2 Historie farmakoekonomiky

Ve zdravotnictví dochází k neustálému střetu zájmů. Na jedné straně je snaha uzdravit pacienta, a to nezávisle na finančních možnostech (zájem medicínský), na druhé straně je ale ekonomická stránka věci, kde je snaha pacienta uzdravit vynaložením co nejmenších nákladů (zájem ekonomický). Prostředkem k nalezení vyvážené možnosti mezi dostupnou a kvalitní péčí a omezenými náklady je farmakoekonomika. Účinky a náklady daného léčebného postupu hodnotí farmakoekonomická analýza⁹⁰.

Za posledních dvacet let došlo k velkému nárůstu ekonomického hodnocení hlavně z důvodu rostoucího tlaku na rozpočet zdravotní péče. Od pouhého posuzování klinické účinnosti se bylo potřeba posunout také k nákladové efektivnosti.

Zásadním byl v oblasti farmakoekonomiky rok 1993, kdy bylo v Austrálii rozhodnuto, že ekonomická analýza bude požadována při předložení komisi Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ta slouží jako poradní orgán ministra a pomáhá během procesu, při kterém se rozhoduje, které léky budou veřejně hrazeny. Dále hodnotí ekonomické analýzy předložené výrobcem. Tato politika se rychle rozšířila přibližně do poloviny zemí Evropské unie, a také do Kanady a Nového Zélandu⁹¹.

Pod rostoucím tlakem, jak se vyrovnat se stále vyššími náklady v oblasti zdravotní péče, je samozřejmě i Česká republika. V letech 1995-2009 se u nás zvýšily náklady na zdravotní péči o 30 %. Dle WHO jsou hlavní zátěží evropských států chronické nemoci, kterým by se dalo předejít, a zároveň tvoří až 80 % nemocí. V České republice je cílem snížení incidence těchto nemocí o 5 %. Problémem by mohlo být, že u obyvatel České republiky stále chybí zamýšlení se nad finanční stránkou zdraví. Není zde bohužel představa o potřebných

financích vynaložených na léčbu daného onemocnění⁹². Povinnost předkládat ekonomické analýzy při nových žádostech o úhradu se stala v České republice povinnou od roku 2008⁹³.

2.3.3 Farmakoekonomické analýzy

Bez ohledu na to, jak silná a bohatá je ekonomika státu, nikdy nejsou zdroje neomezené a musí být vždy učiněno rozhodnutí, jak zdroje alokovat. Farmakoekonomické analýzy hrají velmi důležitou roli při rozdělování omezených zdravotnických prostředků a je důležité jejich správné a řádné provedení⁹⁴.

Měly by zahrnovat tři vyrovnané pohledy – klinický (hodnotící hlavně účinnost a bezpečnost); ekonomický (kalkuluje náklady na stávající terapii a porovnává je s náklady na léčbu novými léčivými) a humanistický (hodnotící vliv terapie na kvalitu života)⁹³.

Základními a běžně používanými ekonomickými analýzami ve farmakoekonomickém hodnocení jsou: analýza minimalizace nákladů - cost-minimization analysis (CMA), analýza nákladové efektivnosti - cost-effectiveness analysis (CEA), analýza nákladové užitečnosti - cost-utility analysis (CUA) a analýza nákladové prospěšnosti - cost-benefit analysis (CBA).

2.3.3.1 Cost-minimization analysis (CMA)

Analýza minimalizace nákladů je nejjednodušší farmakoekonomickou analýzou, pomocí které může být zvolena léčba s co nejnižšími celkovými náklady. Hlavním omezením této metody je, že podmínkou porovnání jednotlivých hodnocených terapií je identická bezpečnost a účinnost⁹⁵.

2.3.3.2 Cost effectiveness analysis (CEA)

V porovnání s předchozí analýzou je tato analýza v porovnání nákladů mnohem důležitější. Umožňuje hodnocení relativních nákladů a přínosů terapií různých onemocnění. Určuje, zda zdravotní přínosy (účinnost) nové léčby stojí za dodatečné náklady⁹⁶.

Výsledky této analýzy jsou uváděny v naturálních jednotkách, jako jsou například náklady za rok zachráněného života, náklad na jeden vyléčený případ nebo cena za den bez symptomů onemocnění⁹⁷. Porovnání je vyjádřeno formou inkrementálního poměru nákladů a přínosů -Incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

Nevýhodou CEA analýzy je, že nemůže být použita v porovnání napříč různými onemocněními a také to, že není možné měřit nehmotné náklady, jako je kvalita pacientova života⁹⁶.

2.3.3.3 Cost-utility analysis (CUA)

Tato analýza je výjimečná v tom, že bere v úvahu také pohled pacienta. Výsledkem této farmakoekonomické analýzy je rok vztahený k jeho kvalitě – quality adjusted life year (QALY)⁶⁷. QALY je rok života prožitý v dokonalém a perfektním zdraví. Jeho široké využití je dáno výhodou kombinovat změny ve zdravotním stavu jak z hlediska morbidit (kvality života), tak z hlediska mortality (kvantity života). Další výhodou je, že umožňuje porovnávat efektivitu nákladů v různých oblastech a u různých onemocnění, které vzhledem k odlišným výsledkům nejsou v CEA srovnatelné⁹⁸.

QALY je měřen na stupnici 0 – 1, kde hodnota 0 znamená smrt a hodnota 1 indikuje plné zdraví. Stav horší než smrt mohou být také vzaty v úvahu a mají pak zápornou hodnotu⁹⁹.

Ochota platit za rok kvalitního života se v jednotlivých zemích liší a pouze některé země ji uvádějí (v EU jsou to jen Velká Británie a Slovensko), jedná se o tzv. hranice platit. Ve Velké Británii je to 30 000 £ a na Slovensku se hodnota pohybuje kolem 18 000 - 26 500 €¹⁰⁰.

Ve Spojených státech amerických (USA) byla uváděna hodnota 50 000 \$ za 1 QALY. Nyní je ale pozorováno, že je tato hodnota zastaralá. Jako referenční standard pro tuto hodnotu byla použita průměrná cena dialýzy ledvin pro jednoho pacienta za rok. V České republice není částka za 1 QALY publikována. Za použití stejné metody jako v USA by cena za 1 QALY byla odhadnuta na 1 000 000 Kč, což je odhad nákladů na jednoho pacienta s hemodialýzou za 1 rok⁹².

2.3.3.4 Cost benefit analysis (CBA)

Tato analýza je jedinou, která umožňuje porovnávat zdravotní program s nezdravotním programem. Poskytuje tak okamžité srovnání nákladů i výnosů¹⁰¹, které jsou vyjádřeny v peněžních jednotkách. Výsledkem této analýzy je bezrozměrné číslo - tzv. net benefit⁹³. Největším omezením CBA analýzy je, že nebere v potaz kvalitu pacientova života a také to, že je zdraví vyjádřeno v peněžní hodnotě. Má omezené využití¹⁰¹.

2.3.4 Nákladová efektivita triptanů

Metaanalýza, která hodnotila data z 56 publikací, se zaměřila na nákladovou efektivitu triptanů v akutní léčbě migrény. Za nejlepší lék v terapii akutní fáze migrény byl vyhodnocen

eletriptan 40 mg (nejvyšší pravděpodobnost dosažení SNAE – „sustained pain-free, no adverse events“). Nejvhodnějším triptanem pro léčbu s nejnižšími celkovými náklady byl sumatriptan 100 mg. ICER poměr eletriptanu 40 mg a sumatriptanu 100 mg byl 43,65 € za SNAE (19,659 € za QALY). V závislosti na tzv. ochotě platit - willingness-to-pay (WTP) je nákladově nejefektivnější sumatriptan 100 mg nebo eletriptan 40 mg¹⁰².

2.3.5 Studie a ekonomické analýzy akupunktury v léčbě migrény

2.3.5.1 Itálie

V roce 2000 byla v Itálii provedena studie se 120 pacienty s migrénou bez aury. Tito pacienti byli rozděleni na skupinu léčenou pomocí akupunktury a skupinu, která byla léčena konvenční terapií. Vyhodnocení klinických výsledků proběhlo po 6 a 12měsících od začátku léčby.

U akupunkturní skupiny byl zaznamenán významný pokles záchvatů migrény. Z celkového počtu 9 283 dní před léčbou poklesla frekvence záchvatů na 1 990 po 6měsících a na 1 590 po 12měsících. Zatímco u konvenční terapie došlo k poklesu frekvence záchvatů z 8 405 dní před léčbou na 3 927 po 6měsících léčby a na 3 084 po 12měsících léčby. U akupunkturní skupiny byla celková absence v zaměstnání 1 120 pracovních dní za rok a u konvenční léčby 1 404 dní za rok. Celkové náklady akupunkturní skupiny činily 186 677 000 italských lir, u konvenční léčby to bylo 26 614 000 italských lir.

Ligouri a kol. tuto italskou studii vyhodnotili tak, že léčba migrény bez aury akupunkturou je úsporou nákladů. Vezme-li se totiž v úvahu, že v Itálii je kolem 800 000 pacientů s migrénou bez aury a to, že akupunktura je schopná ušetřit (v té době) 1 332 000 italských lir na jednoho pacienta (což představuje cca 700 €), úspory na zdravotní péči by činily více než 1000 miliard lir¹⁰³.

2.3.5.2 Anglie

V roce 2004 byla v Anglii a Walesu provedena studie se 401 pacienty s chronickou bolestí hlavy – převážně migrénou. Pacienti v rozmezí 18 – 65 let byli náhodně rozděleni do skupiny léčené pomocí akupunktury (12 akupunkturních sezení po dobu 3 měsíců) a do skupiny, která dostávala obvyklou léčbu (kontrolní skupina).

Bolest hlavy byla po 12měsících nižší u pacientů léčených akupunkturou, a to o 34 % (u kontrolní skupiny došlo ke snížení o 16 %). Pacienti měli o 22 dní v roce méně bolestí

hlavy, což přineslo pokles o 15 % ve spotřebě léčiv. Nicméně celkové náklady během 1 roku byly u akupunkturní skupiny vyšší (403 £) než u kontrol (217 £). Průměrným zdravotním ziskem akupunktury byl 0,021 QALY, což vede k předpokladu 9 180 £ za QALY.

I když byly náklady o něco vyšší u akupunkturní léčby než u klasické léčby, Wondering a kol. naznačují, že pokud by byla ochota platit až 30 000 £ za QALY, je akupunktura nákladově efektivní intervencí u chronické bolesti hlavy¹⁰⁴.

2.3.5.3 Německo

K podobným výsledkům jako předchozí studie dospěli v Německu i Witt a kol., jejichž cílem bylo zjistit náklady a nákladovou efektivitu akupunktury u pacientů s bolestí hlavy, a to opět v porovnání s běžnou terapií (kontrolní skupina). Této studie se zúčastnilo 3 182 pacientů (1613 pacientů s akupunkturou, 1569 kontrol) s primární bolestí hlavy (bolest hlavy trvající více než 12 měsíců a nejméně 2 dny s bolestí hlavy za měsíc).

Výsledkem této studie byly vyšší náklady na akupunkturní léčbu (857,47 €) oproti kontrolní skupině (527,34 €). Rozdíl cca 330 € je dán především náklady na akupunkturu. ICER poměr byl 11 657 € (9783 £) za QALY¹⁰⁵.

2.3.5.4 Indie

Další studie probíhající v Indii porovnávala účinnost elektro akupunktury s konvenční terapií. Pacienti ve věku 20 – 40 let s opakujícími se záchvaty bolestí hlavy byli rozděleni na skupinu A, která dostala 10 sezení elektro akupunktury a v případě akutního záchvatu byl podáván paracetamol 500 mg, a skupinu D, která dostávala konvenční terapii – flunarizin 20 mg a pohotovostně paracetamol 500 mg. Pacienti se sekundární bolestí hlavy, s psychiatrickými a neurologickými poruchami a pacienti užívající léky jako β -blokátory, triptany a ergotaminové alkaloidy nebyli do studie zahrnuti. Léčebný program trval 30 dní a výsledkem bylo významné zlepšení v obou skupinách.

Jako efektivnější byla ale vyhodnocena akupunkturní léčba. Celkový závěr této studie byl, že akupunktura je více nákladově efektivnější, navíc bez nežádoucích účinků a může být použita při léčbě migrény samostatně nebo jako doplňková léčba¹⁰⁶.

2.3.5.5 Čína

Studie, které hodnotily nákladovou efektivitu u akupunktur v terapii migrény, existovaly, ale to, zda je akupunktura skutečně z hlediska nákladů efektivnější než falešná

akupunktura, bylo stále neznámé. Studie v Číně, která probíhala od dubna 2008 do prosince 2009, se zaměřila na analýzu nákladů různé akupunkturní léčby.

Studie se zúčastnilo 480 pacientů ve věku 18 – 65 let, u kterých se migrenózní záchvaty vyskytovaly více než 1 rok a trpěli alespoň 2 záchvaty měsíčně. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin, které byly léčeny pravými akupunkturními body (skupina A léčena specifickými akupunkturními body v Shaoyangově meridiánu – celkové náklady 1273,18 ¥, skupina B léčena nespecifickými akupunkturními body v Shaoyangově meridiánu – celkové náklady 1427,70 ¥, skupina C léčena specifickými akupunkturními body na Yangmingově meridiánu – celkové náklady 1490,81 ¥) a 1 skupinu léčenou falešnými akupunkturními body (skupina D s celkovými náklady 1470,06 ¥).

Ve všech 4 skupinách vykazovali pacienti podobné zlepšení v 5. – 8. týdnu. K výraznému snížení počtu dní s migrénou došlo až ve 13. – 16. týdnu a jako nejúčinnější a nejméně nákladná byla vyhodnocena akupunkturní skupina s využitím akupunkturních bodů na Shaoyangově meridiánu. V 16. týdnu byl pokles dní s migrénou 3,972 ve skupině A, 3,555 ve skupině B, 3,793 ve skupině C a 2,155 ve skupině D. Poměr C/E byl 320,5 (skupina A), 401,6 (skupina B), 393,1 (skupina C) a 682,2 (skupina D).

Z pohledu ekonomiky zdravotnictví výsledky této studie podporují využití Shaoyangových specifických akupunkturních bodů v léčbě migrény¹⁰⁷.

2.4 Nespecifické faktory, které mohou ovlivňovat výsledek léčby

Existují dva typy účinků, které mohou působit na pacienta a zároveň tak ovlivnit výsledek léčby. Prvním typem jsou účinky, které jsou způsobeny farmakologickou aktivitou samotného léku - tzv. efekt specifický. Druhý typ účinků nemůže být podložen farmakologickými faktory a je spojen s pocitovým vnímáním terapie – tzv. efekt nespecifický. Do něho řadíme mimo jiné i placebo efekt (pokud jsou pocity prospěšné) nebo nocebo efekt (pokud jsou pocity škodlivé)¹⁰⁸. Do nespecifických účinků patří dále například vztah pacienta a lékaře, vzájemná empatie, dovednosti lékaře, charakter pacienta, očekávání z léčby a mnoho dalších¹⁰⁹. Celkový efekt léčby je pak výsledkem účinků specifických, které jsou snadněji oddělitelné na základě farmakologie, a nespecifických, které je ovšem obtížné oddělit¹⁰⁸.

2.4.1 Placebo

2.4.1.1 Definice placeba

Slovo placebo, pocházející z latinského „placere“ - líbit se, je *nespecifický lékový účinek, který představuje objektivně neutrální látku, která v konkrétním případě potencuje účinek léku či sama léčivě působí tím, že na základě sugesce pravděpodobně dojde ke spuštění sebeúdržavného procesu*¹¹⁰.

2.4.1.2 Mechanismus placeba

Křivohlavý ve své knize shrnuje několik teorií placeba, které byly v posledních letech zveřejněny.

2.4.1.2.1 Vliv očekávání pacientů

Bylo prokázáno, že pacienti velmi často očekávají od léčby samozřejmě uzdravení, které je až tak silné, že jej lze považovat za placebo efekt.

2.4.1.2.2 Vliv učení na účinnost placeba

Placebo efekt je někdy vysvětlován pomocí klasického podmiňování. Při uvědomění si bolesti si pacient díky přítomnosti lékaře, různých zdravotnických symbolů a pohledu na lék samotný vzpomene, že mu za stejné situace bylo pomoheno, a tak může být spuštěn placebo efekt.

2.4.1.2.3 Snižování intenzity úzkosti

U pacientů, kteří i při menších příznacích nemoci podléhají strachu, dochází ke snižování úzkosti, právě když dorazí do zdravotnického zařízení a setkají se s lékařem.

2.4.1.2.4 Teorie chyb měření

K chybám měření může docházet jak ze strany pacienta, tak i ze strany lékaře. U lékaře to může být použití neobjektivních dat při zjišťování stavu pacienta. U pacientů se může projevit tzv. desirability efekt (jev společenské žádoucnosti) za účelem přinést svému lékaři radost a nahlásit to, co by si podle nich lékař přál slyšet, nikoliv pravdu.

2.4.1.2.5 Fyziologické teorie placebo efektu

Je známo, že při placebo efektu dochází k produkci endorfinů, díky kterým dochází ke snižování bolesti.

2.4.1.2.6 Teorie kognitivní disonance placebo efektu

Základ této teorie tvoří představa, že pacient, který podstoupil určitou zdravotní metodu, v kterou věřil, a doufal, že mu pomůže od jeho zdravotních obtíží, má potřebu odůvodnění správnosti svého postoje. V případě, že daná zdravotní metoda nevede ke zdárnému cíli, má vysokou míru disonance. Disonance neboli vysoká míra nesouladu je spojená s emocionální a racionální disharmonií člověka. Pacient se cítí vinen, a to nepřispívá k uzdravení. V opačném případě dochází ke snížení disonance, což může vést ke zlepšení zdravotního stavu a zachování si zdravého sebehodnocení, což je pro něj velmi důležité a pacient si sám před sebou obhájí účinnost placebo.

2.4.1.2.7 Role přesvědčení při aplikaci placebo

Je prokázáno, že když pacient vycítí z chování lékaře a řady jeho dalších projevů, že jeho terapie bude účinná, dojde ke snížení jeho napětí a to se významně a kladně projeví na jeho zdravotním stavu¹¹¹.

2.4.2 Nocebo

O nocebu, negativním protějšku placebo, toho zase tolik nevíme. Na rozdíl od placebo jeho negativní účinky neposkytují žádný přínos pro pacienta.

2.4.2.1 Definice noceba

Nocebo indukuje nebo zhoršuje příznaky nemoci vyvolané falešnou nebo aktivní terapií. Jedná se o nežádoucí účinek vyvolaný negativním očekáváním, který zvyšuje zátěž nemoci, může vést k neadherenci a zvyšuje náklady na péči.

2.4.2.2 Mechanismus noceba

Bylo zjištěno, že placebo a nocebo efekt je spojen s opačnou odpovědí dopaminergního a opioidního systému. Scott et al. dokázali, že zatímco placebo efekt je spojen s vyšší dopaminergní a opioidní aktivitou v mozku, tak u nocebo efektu dochází k deaktivaci dopaminu. Při nocebo efektu byla také zjištěna vyšší koncentrace kortizolu v plasmě¹⁰⁸.

2.4.2.3 Placebo a akupunktura

Na základě zjištění, že při akupunktuře dochází k uvolňování endogenních peptidů, někteří autoři naznačují, že má podobný efekt jako placebo, a to je mnohdy zneužíváno k tomu, že je akupunktura vnímána jako placebo samo o sobě. I přes zaslepování studií nelze

akupunkturu samozřejmě úplně zaslepit. Jednou z možností je využití placebové jehly s tupým hrotem, při jejímž využití má pacient pocit vpichu i přes nezasažení do kůže, protože jehla je při aplikaci zasouvána do držadla. Další metodou jsou již zmiňované neakupunkturní body¹¹².

2.4.2.4 Faktory ovlivňující placebo a nocebo

Ať už jsou placebo a nocebo účinky v lékařské praxi lékaři využívány nebo ne, jsou velice důležité a díky jejich širšímu poznání, včetně faktorů, které je mohou ovlivňovat, můžeme přispět k pozitivním účinkům z léčby¹¹³.

2.4.2.4.1 Vliv lékaře

Jedním z činitelů, který bezesporu ovlivňuje placebo a nocebo efekt, je samotný lékař. A to nejen jeho technické a zdravotní dovednosti, ale také sociální. Dále pak jeho osobnost, vzhled a také jeho postavení v konkrétním zdravotnickém zařízení. Samotné přesvědčení lékaře o účinnosti léčby, kterou pacient podstupuje, spolu se zkušenostmi s danou léčbou také mohou ovlivnit placebo efekt¹¹¹. Zdravotnický personál může mnohdy působit třeba i neúmyslně negativně a spustit tak efekt noceba¹⁰⁸.

Paterson a Britten ve své studii popisují, jak profesionální dovednosti akupunkturistů ovlivňují akupunkturní léčbu. Vnímání akupunkturních schopností lékaře pacientem může být nepřímo spojeno s výsledkem léčby. Pacient, který má nízkou důvěru v technické dovednosti svého akupunkturního lékaře, může mít nižší očekávání z léčby a to může přispět k horším výsledkům¹¹⁴.

2.4.2.4.2 Vliv zdravotního prostředí

V efektu placebo, zdá se, hrají roli také věci, které má pacient spojené s léčením, jako například recepty, oblečení zdravotníků, fonendoskopy a také zařízení konkrétní ambulance¹¹¹.

2.4.2.4.3 Vliv osobnosti pacienta

2.4.2.4.3.1 Očekávání

Očekávání, které se jeví jako primární v placebo efektu, může mít více fází – očekávání před léčbou, během léčby a po léčbě. Pacienti vstupující do léčby mají svá očekávání na základě nabízené léčby, jejich konkrétní nemoci a zkušeností s předchozí léčbou. Navzdory počátečnímu očekávání může pod vlivem mnoha faktorů docházet v průběhu léčby ke změnám v očekávání pacienta.

Ačkoliv se hodnocení očekávání věnují studie převážně pacientům, v několika studiích bylo prokázáno, že i lékaři mohou mít svá očekávání a nevědomky tak ovlivnit průběh léčby. V jedné jednoduše zaslepené studii byla klinická odpověď vyšší u pacientů než ve dvojité zaslepené studii možná právě proto, že klinici v jednoduše zaslepené studii věděli, kdy se u pacientů jedná o skutečnou léčbu¹¹⁵.

Očekávání pacientů si získává větší pozornost v posledních letech a hraje velmi důležitou roli v oblasti zdraví. Nicméně i přes rostoucí počet studií zkoumajících očekávání pacientů u různých zdravotních stavů je obtížné integrovat dosavadní poznatky. Hromadí se důkazy, které naznačují, že očekávání ovlivňuje výsledky pacientů s různými zdravotními obtížemi a je spojováno s průběhem výsledků léčby u pacientů se srdečním selháním, mrtvicí, rakovinou, obezitou a depresí. Existují ale také studie, které tuto myšlenku vyvrací¹¹⁶.

Role očekávání při standardní terapii

Ve studii, která zkoumala 1799 pacientů, kteří podstoupili kolenní nebo kyčelní artroplastiku, byly zaznamenávány demografické údaje včetně očekávání na začátku operace, 3 měsíce a 1 rok po ní. Pacienti s nejvyšším očekáváním byli muži mladšího věku a pacienti s nižší hmotností. Ukázalo se, že u pacientů s vyšším očekáváním docházelo k větší úlevě od bolesti a z této studie vyplývá, že očekávání pacientů bylo důležitým prediktorem výsledků jeden rok po operaci¹¹⁷.

Ve studii Myerse a kol. byla provedena sekundární analýza u pacientů s akutní bolestí zad a účastníci byli pověřeni, aby napsali předpokládané očekávání zlepšení během 6 týdnů na 11 bodové číselné stupnici (0 žádné, 10 úplné zotavení). I zde bylo lepší očekávání spojeno se zlepšením funkčního stavu¹¹⁸.

Příznivý efekt z očekávání byl sledován ve studii, která hodnotila 25 pacientů s antidepresivní léčbou. Pacienti léčení raboxetinem v dávce 8 – 10 mg/den byli požádáni o uvedení očekávání z léčby novým léčivem. Výsledkem bylo znatelné zlepšení u pacientů, kteří měli pozitivní očekávání. Pacienti, kteří uvedli v očekávání, že jejich medikace bude „velmi efektivní“, reagovali v 90 % na léčbu, zatímco pacienti, kteří uvedli v očekávání, že jejich léčba bude „trochu/poněkud účinná“, reagovali na léčbu pouze ve 33 %. Pacienti s vysokým výchozím očekáváním vykazovali podstatně lepší odpověď na raboxetin než pacienti s nižším očekáváním¹¹⁹.

Role očekávání u pacientů s akupunkturou

I přesto, že právě očekávání pacientů z léčby akupunkturou je často předkládáno jako klíčový faktor v účinnosti akupunktury, relativně málo studií zkoumalo vztah mezi očekáváním pacienta a odpovědí na výsledky léčby¹²⁰.

Právě Linde a kol., kteří primárně hodnotili účinnost akupunktury a shromáždili čtyři studie, ve kterých porovnávali účinnost skutečné a placebo akupunktury u migrény, tenzní bolesti hlavy, chronické bolesti zad a osteoartritidy, dospěli k výsledku, že výsledky nebyly závislé na tom, jakou pacienti obdrželi akupunkturu, ale na tom, jaká očekávání měli. V souhrnné analýze čtyř randomizovaných klinických studií obdrželo 864 pacientů během 8 týdnů 12 sezení akupunktury pravé nebo placebo akupunktury. Pacienti byli dotazováni, zda považují akupunkturu za důvěryhodnou terapii a jaká mají očekávání. Výsledky po dokončení léčby a 6měsíčním sledování byly podobné. Ve studii bylo nalezeno významné spojení mezi výrazným zlepšením u pacientů s vyšším očekáváním¹²¹.

Colagiuri a Smith, kteří do roku 2010 hodnotili 9 studií zabývajících se očekáváním pacientů z léčby akupunkturou, vyhodnotili velmi smíšené výsledky. Přičemž některé studie ukazovaly alespoň malé důkazy o statisticky významném zlepšení na základě očekávání, u dalších naopak žádné takové účinky prokázány nebyly¹²⁰.

Další studie hodnotila očekávání z léčby akupunkturou u 62 pacientů. Celkovým výsledkem byl velmi pozitivní dojem z akupunkturální léčby. Byla zde ale naopak nalezena negativní korelace mezi pozitivním očekáváním a výsledkem léčby. Čím vyšší totiž očekávání pacientů bylo, tím méně příznivý byl výsledek léčby. Toto paradoxní zjištění lze vysvětlit tím, že u pacientů s velkým očekáváním může docházet k tomu, že jsou více zklamáni svými výsledky než ti, kteří podstupují akupunkturu bez očekávání pozitivních výsledků a pouze v krajním případě⁶.

K zajímavému výsledku dospěla již zmiňovaná studie Zhenga a kol., která se zabývala očekáváním pacientů s migrénou léčených akupunkturou. Celkem 476 pacientů bylo náhodně rozděleno do tří skupin s pravou akupunkturou a jedné skupiny s sham akupunkturou. Primárním výsledkem byl počet dní se záchvaty migrény. Sekundárními výsledky byla vizuální analogová škála, intenzita bolesti hlavy a kvalita pacientova života. Ty byly hodnoceny po 4, 8 a 16týdnech po randomizaci. Výsledkem bylo, že pacienti se 100% očekáváním na začátku léčby nehlásili podstatně méně dní bez záchvatu migrény než pacienti s 0% očekáváním na začátku léčby. Nicméně pacienti, kteří hlásili 100% očekávání

po uplynulé léčbě akupunkturou, hlásili menší počet dní se záchvaty migrény, než pacienti s 0% očekáváním, a byla zde větší pravděpodobnost, že budou mít příznivou odezvu na léčbu¹⁴.

2.4.2.4.3.2 Charakter pacienta

Existují důkazy, že charakter pacienta může ovlivnit odpověď placeba. Hlavními charakteristikami, u kterých se tato skutečnost projevuje, jsou optimismus a pesimismus. Tyto vlastnosti u člověka určují očekávání dobrých nebo špatných výsledků v životě a lze je považovat za důležité v ovlivnění očekávání pacienta. Optimisté se zaměřují na pozitivní informace a při obdržení negativních informací mají tendenci je převádět v pozitivní. Naopak pesimisté jsou ovlivňováni negativním a nepříjemným očekáváním¹¹³. Ve studii Geerse a kol. byl podán důkaz o vztahu pesimismu a nocebo efektu, kdy autoři zjistili, že pesimisté mají větší pravděpodobnost nežádoucích reakcí z léčby¹²².

2.4.2.4.3.3 Předchozí zkušenosti

Předchozí zkušenosti pacienta s léčbou a také konkrétním lékařem mohou mít zásadní vliv na terapeutickou odpověď. Pokud jsou zkušenosti s minulou léčbou negativní a frustrující, mohou způsobovat negativní očekávání léčby pacienta. Negativní očekávání může v nejhorším případě zcela zrušit pozitivní léčebné účinky¹¹³.

2.4.2.4.3.4 Strach z jehel

Strach a úzkost vyvolané invazivním charakterem akupunktury může mít vliv na mysl pacienta a přispět tak k negativnímu očekávání. Nicméně se předpokládá, že strach z jehel bude mít vliv spíše na projev některých nežádoucích účinků, ke kterým může docházet během vpichování jehel, než na efekt terapeutický¹²³.

2.4.2.4.3.5 Deprese

Zdá se také, že deprese predikuje u pacientů horší výsledky. Například Karst a kol., kteří hodnotili léčbu tenzní bolesti hlavy akupunkturou, došli k výsledku, že pacienti s většími depresemi měli horší výsledky z léčby¹²⁴.

2.4.2.4.3.6 Důvěra v akupunkturu

Meng a kol. zkoumali dopad očekávání na výsledky léčby u pacientů s chronickou bolestí zad léčených akupunkturou. Pacienti, kteří hlásili předchozí pozitivní zkušenost s akupunkturou, měli lepší výsledky než ti, kteří hlásili předchozí neutrální nebo negativní zkušenost s akupunkturou¹²⁵.

2.4.2.4.4 Vliv vztahu mezi pacientem a lékařem

2.4.2.4.4.1 Vstřícné chování lékaře, komunikace, vzájemná empatie

Kladný přístup lékaře k pacientovi, ochota hovořit s ním a také vzájemná empatie vede k větší důvěře z léčby¹²⁶.

Ve studii Kaptchuka a kol. bylo celkem 262 pacientů trpících syndromem dráždivého tračníku rozděleno do tří různých skupin. První skupina neobdržela žádnou léčbu (kontrolní skupina), druhá skupina obdržela tzv. „limitovanou placebo akupunkturu“ a třetí skupina obdržela „rozšířenou placebo akupunkturu“. Placebo akupunktura se ve druhé a třetí skupině nelišila. Lišily se pouze faktory spojené s psychosociálním kontextem. Ve druhé skupině byl vztah mezi pacientem a praktickým lékařem omezen na méně než 5 minut při první návštěvě. Lékař se pouze představil a informoval pacienta, že studie je vědecká, a byl instruován, aby s pacienty více nekomunikoval. Ve třetí skupině podstoupili pacienti počáteční návštěvu u lékaře, která trvala 45 minut. Lékař se choval velmi vřele, přátelsky a mluvil pozitivně o očekávání z léčby. Nejmenší snížení příznaků měli pacienti v kontrolní skupině. „Limitovaná akupunktura“ měla lepší výsledky než kontrolní, ale „rozšířená akupunktura“ měla ve všech výsledcích podstatně větší efekt než „limitovaná akupunktura“¹²⁷.

2.4.2.4.4.2 Role verbální sugescie

Studie, které byly provedeny Vasem a kol. a Vernem a kol., hodnotily verbální sugesci. Vase a kol. podával pacientům lék s větou: „Lék, který Vám je podán, výrazně snižuje bolest u některých pacientů“. U Verna a kol. byl pacientům podán lék s větou: „Můžete dostat aktivní lék, který snižuje bolest, nebo pouze placebo.“

Výsledek obou studií byl, že placebo efekt byl výrazně zesílen verbální sugescí a vyvolával výrazně větší placebo analgezi. Ve skutečnosti byla velikost placebo analgezie tak velká, že neexistoval rozdíl mezi placebem a aktivní léčbou, což vede k závěru, že přidáním slovního doporučení pro úlevu od bolesti je možné zvýšit velikost analgezie až na úroveň, která odpovídá úrovni aktivní léčby^{128,129}.

K podobnému výsledku dospěla i studie v roce 2014, která podávala 66 pacientům s migrénou buď aktivní lék Maxalt, nebo neaktivní placebo pilulky. Výsledkem bylo, že jak u aktivní, tak i u placebo léčby byl lepší efekt zaznamenán u pacientů se silnější verbální sugescí o účinku léku¹³⁰.

3 Praktická část

3.1 Metodika

3.1.1 Design a setting studie

Jednalo se o sekundární analýzu údajů otevřené, randomizované klinické studie. Studie probíhala od října roku 2015 do dubna roku 2017 v Česko-čínském centru pro tradiční čínskou medicínu ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové¹³¹.

3.1.2 Účastníci studie

Pacienti zapojeni do studie byli ve věku 18 až 70 let. Podmínkou pro vstup do studie byly migrény trvající alespoň jeden rok s minimálně čtyřmi dny s migrénami měsíčně. Pacienti navštěvovali neurologickou ambulanci ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, kde byli také do studie zařazeni. Všem pacientům byla diagnostikována migréna dle kritérií ICHD. Pro sekundární analýzu byli zahrnuti pouze pacienti, kteří podstoupili 12týdenní akupunkturu. Zahrnutá a vyřazená kritéria a další podrobnosti původní studie jsou uvedena jinde. Před zahájením studie byl od všech pacientů získán informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové¹³¹.

3.1.3 Léčebná intervence

Pacienti podstoupili 12týdenní léčbu akupunkturou. Během 12týdenní léčby byla akupunktura podstoupena celkem 14krát. Během prvních 4 týdnů podstoupili pacienti akupunkturu 2krát týdně, během 5. – 8. týdne 1krát týdně a v posledním měsíci 1krát za 14 dní. Byl použit semi-standardizovaný akupunkturní léčebný protokol. Umístění akupunkturních bodů bylo stanoveno dle norem WHO pro akupunkturní nomenklaturu. (Světová zdravotnická organizace 1993). Protokol se skládal z povinných a volitelných akupunkturních bodů. Během studie pacienti užívali standardní farmakologickou léčbu dle vhodných postupů a také profylaktickou léčbu a další analgetika dle potřeby¹³¹.

3.1.4 Výsledky měření

Hlavním cílem této studie bylo zjistit, zda vyšší úroveň očekávání předpovídá zlepšení klinického stavu pacientů s migrénou. Klinický stav pacientů byl hodnocen jako počet dní s migrénou během posledních 4 týdnů a jako redukce spotřeby úlevové medikace. Dotazníky pro primární výsledky měření a také pro opatření posouzení možných problémů během studie (Symptom checklist 90 subscales, Dotazník k určení disability pro pacienty trpící migrénou,

Vztah mezi lékařem a klientem měřen standardizovaným dotazníkem a Podškála očekávání a důvěryhodnosti) a deníky k měření dní s migrénou byly pacientům podány před začátkem studie, 12 týdnů po ukončení akupunkturní léčby a po 6měsíčním sledování. Byly shromážděny také sociodemografické údaje jako je věk, pohlaví, vzdělání, rodinný příjem, rodinný stav, náboženské vyznání, vnímání zdraví, komedikace a komorbidity¹³¹.

3.1.4.1 Očekávání

Očekávání je řada psychologických a neurobiologických procesů, které mohou být zodpovědné za částečné zlepšení v léčbě. Očekávání pacientů může podstatně ovlivnit výsledek klinické studie a jeho zvládnutí je důležitou součástí klinické péče¹¹⁵.

V měření očekávání se používala Podškála očekávání a důvěryhodnosti (Subscale of the expectancy and Credibility - EQ)

3.1.4.1.1 Podškála očekávání a důvěryhodnosti (Subscale of the expectancy and Credibility - EQ)

Tento dotazník důvěryhodnosti/očekávání je snadným a lehkým měřítkem očekávání léčby (založeného spíše na emocích) a důvěryhodnosti (založené spíše na kognitivitě) v klinických studiích. Dotazník je složen ze dvou částí. Jedna se týká myšlení a druhá pocitů. Důvěryhodnost je hodnocena z prvních tří myšlenkových otázek a očekávání je hodnoceno ze čtvrté myšlenkové otázky a dvou pocitových otázek¹³².

3.1.4.2 Dny s migrénou

Den s migrénou byl definován jako bolest hlavy trvající nejméně 30 minut mírné až silné intenzity (Podvýbor pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy 2013). Mírná až silná intenzita bolesti hlavy byla definována jako bolest od 30 mm do 100 mm na Visuální analogické škále (VAS). Jestliže byl specifický lék na migrénu v kalendářní den užit, byl den s migrénou počítán bez ohledu na délku a intenzitu trvání bolesti (Podvýbor pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy 2013)¹³¹.

3.1.4.3 Spotřeba úlevových léků (ATC/DDDs)

Všichni pacienti dokončili denní deníky medikace, které obdrželi 4 týdny před randomizací, a skončili 6 měsíců po ukončení léčby. Spotřeba byla vyjádřena jako ATC/DDD index. U pacientů se počítalo s 50% redukcí ve spotřebě úlevových léků¹³¹.

V anatomicko-terapeuticko-chemickém (ATC) klasifikačním systému jsou účinné látky rozděleny do různých skupin na základě působení na orgány nebo jejich soustavy, které ovlivňují terapeutickým, farmakologickým nebo chemickým efektem. Léčiva jsou zařazena do skupin v pěti úrovních. Klasifikace má 14 hlavních skupin (1. úroveň), terapeutickou skupinu (2. úroveň), terapeuticko-farmakologickou skupinu (3.úroveň), chemicko-terapeuticko-farmakologickou skupinu (4. úroveň) a 5. úroveň tvoří konkrétní účinná látka.

Definovaná denní dávka (DDD) je charakterizována jako průměrná denní udržovací dávka léku podaná v jeho hlavní indikaci u dospělých. DDD je přidělena pouze lékům, které mají ATC klasifikaci. DDD nemusí nutně odrážet doporučenou nebo předepsanou dávku léku. DDD představuje pevnou měrnou jednotku, která není závislá na ceně léku a jeho lékové formě, což umožňuje porovnávat spotřebu léčiv napříč populací¹³³.

3.1.5 Nespecifické faktory ovlivňující účinnost akupunktury

Jednotlivé faktory, které mohou ovlivňovat účinnost akupunktury, byly sbírány pomocí dotazníků. Jednalo se o očekávání před a po léčbě (Podškála očekávání a důvěryhodnosti – EQ), depresi (Podškála deprese Symptom checklist 90 – SCL90), úzkost (Podškála úzkost Symptom checklist 90 – SCL90), důvěru v komplementární terapii, jakou je akupunktura (pomocí VAS, 0 - žádná, 10 - plná důvěra), předchozí zkušenosti s akupunkturou (pomocí VAS, 0 – negativní zkušenost, 10 – pozitivní zkušenost) předchozí spokojenost s akupunkturou (pomocí VAS, 0 – nespokojeni, 10 – spokojeni), strach z jehel (pomocí VAS, 0 - žádný, 10 – velký), očekávání výskytu migrény (pomocí VAS, 0 – žádné, 10 – časté), pocit de qi (pomocí VAS, 1 – ano, 0 – ne), vnímání dovedností akupunkturního lékaře (pomocí VAS 0 – špatné, 10 – excelentní), vztah pacient – lékař západní medicíny (vztah mezi lékařem a pacientem měřen standardizovaným dotazníkem – CARE), vztah pacient – lékař TČM (vztah mezi lékařem a klientem měřen standardizovaným dotazníkem – CARE).

Dotazníky EQ a CARE byly validovány do češtiny a pilotovány na pacientech s migrénou.

3.1.5.1 Dotazníky

3.1.5.1.1 Symptom checklist 90 subscales (SCL-90)

Tento dotazník byl vytvořen již v polovině 70. let Leonardem R. Derogatisem za účelem měření psychických onemocnění. Skládá se z 90 otázek a pacient v nich přes

pětibodovou stupnicí (0=„vůbec ne“ – 4= „velmi silně“) hodnotí míru výskytu svých obtíží¹³⁴. Na vyplnění dotazníku je potřeba 12 – 15 minut a je určen pro osoby starší 13let.

Dotazník hodnotí psychické obtíže z 9 aspektů:

1. Somatizace (SOM), 12 položek

Tato dimenze odráží obtíže spojené s autonomním systémem, převážně kardiovaskulárním, gastrointestinálním a respiračním. Mnohé symptomy spojené s těmito systémy mohou být příčinou úzkostných poruch.

2. Obsese-kompulse (O-C), 10 položek

Tato dimenze se týká symptomů, které jsou typické pro pacienty s obsedantně kompulzivní poruchou.

3. Interpersonální senzitivita (INS), 9 položek

Tato dimenze je zaměřena na pocity méněcennosti a neklidu v porovnání s ostatními.

4. Deprese (DEP), 13 položek

V této dimenzi jsou zahrnuty příznaky, které jsou typické pro depresi. Jako je rozmrzelá nálada, ztráta životní energie, nedostatek motivace a myšlenky na sebevraždu.

5. Anxiozita (ANX), 10 položek

Napětí, nervozita, třes, pocity strachu a paniky jsou součástí této dimenze.

6. Hostilita (HOS), 6 položek

Tato dimenze je věnována vlastnostem, kterými jsou agrese, odpor, zlost a podrážděnost.

7. Fobie (PHO), 7 položek

Dimenze charakterizuje iracionální a neúměrný strach zaměřený na konkrétní místo, osobu, situaci nebo objekt, který vede k únikovému chování.

8. Paranoidní myšlení (PAR), 6 položek

Tato dimenze charakterizuje paranoiou. Poruchu, která se projevuje neuspořádaným chodem myšlení, podezřívavostí, nepřátelstvím.

9. Psychotismus (PSY), 10 položek

Tato dimenze je zaměřena na psychotické chování, které se projevuje celkovou izolací, schizoidním životním stylem a také halucinacemi¹³⁵.

Z tohoto dotazníku jsem ve své práci využila podškálu deprese a anxiety.

3.1.5.1.2 Dotazník k určení disability pro pacienty trpící migrénou (Migraine Disability Assessment - MIDAS)

Dotazník byl vytvořen v roce 1999 Liptonem a Stewartem k posouzení zdravotního stavu pacientů s migrénou. V roce 2001 byl odborným časopisem Neurology hodnocen a byl posouzen jako spolehlivý a platný.

Dotazník se skládá z 5 otázek. Pacient v nich zaznamenává počet dní, ve kterých došlo v posledních 3 měsících k omezení aktivit v důsledku migrény.

1. Kolik dní v posledních 3 měsících jste pro bolest hlavy nebyli v práci nebo ve škole?
2. Kolik dní v posledních 3 měsících byla Vaše produktivita v práci nebo ve škole snížena na polovinu nebo méně v důsledku bolesti hlavy? (nezapočítávejte dny v ot. č. 1)
3. Kolik dní v posledních 3 měsících jste nebyl schopen vykonávat domácí práce při bolesti hlavy?
4. Kolik dní v posledních 3 měsících byla Vaše produktivita v domácnosti snížena na polovinu nebo méně pro bolest hlavy? (nezapočítávejte dny v ot. č. 2)
5. Kolik dní jste nebyl schopen rodinných, sociálních či společenských aktivit pro bolest hlavy?

Celkové skóre klasifikuje stupeň závažnosti migrény:

Stupeň I (skóre 0 – 5) – malé nebo žádné omezení

Stupeň II (skóre 6 – 10) – mírné omezení

Stupeň III (skóre 11 – 20) – středně těžké omezení

Stupeň IV (skóre 21 a více) – těžké omezení¹³⁶

3.1.5.1.3 Vztah mezi lékařem a klientem měřen standardizovaným dotazníkem (Consultation and relational empathy measure – CARE)

Tento dotazník, který byl důkladně vyvinut a testován profesorem Stewartem Mencerem a jeho kolegy, měří množství empatie, kterou pacient pociťuje během konzultace s lékařem. Dotazník by měl být pacienty vyplňován po konzultaci s lékařem v jejich volném

čase, aby nebyl čas strávený u lékaře ovlivněn měřením. Zároveň by vyplnění dotazníku nemělo pacientovi zabrat více než 10 minut. V současnosti neexistuje studie, která by se zabývala vhodností použití tohoto dotazníku u dětí, pacientů s komunikačními obtížemi nebo poruchami učení, které brání porozumění.

V ideálním případě by měla být nashromážděna data od padesáti po sobě jdoucích pacientů, aby byl získán co nejrepresentativnější obrázek o tom, jak je lékař svými pacienty vnímán. Vyskytnou-li se v dotazníku dvě prázdné odpovědi nebo jsou odpovědi neplatné, neměl by být dotazník započítáván. Pokud je v dotazníku jedna nebo dvě prázdné odpovědi, nebo odpovědi neplatné, měl by být vypracován průměr z ostatních otázek a použit pro prázdné nebo neaplikovatelné odpovědi.

Dotazník je složen z 10 otázek a pacient hodnotí následovně:

1 špatný

2 slušný

3 dobrý

4 velmi dobrý

5 výborný

Maximální skóre je 50, minimální skóre je 10¹³⁷.

3.1.6 Statistická analýza

Normalita proměnných byla prověřena testem Kolmogorov-Smirnov (K-S). Vztah mezi očekáváním pacienta a účinností akupunktury (migrenózními dny, spotřeba úlevové medikace) byl po 12týdenní akupunktuře a 36týdenním sledování hodnocen lineární regresí.

Mezi faktory, které mohou ovlivnit účinnost akupunktury a které byly zahrnuty do statistických modelů, patří věk, pohlaví, vzdělání, trvání nemoci, neschopnost kvůli migréně, náboženství, úzkost, deprese, poléčebné očekávání, důvěra v komplementární medicínu, předchozí zkušenosti s akupunkturou, strach z jehel, spokojenost s akupunkturou, pocit deqi, výskyt očekávání migrény, vztah mezi pacientem a lékařem nebo vztah mezi lékařem TČM a to, jak pacient vnímá lékaře TČM.

Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru SPSS verze 18.0 ($p \leq 0.05$).

4 Výsledky

Základní charakteristiku pacientů a jejich psychosociální profil shrnuje Tabulka 1 a 2.

	N	%
Celkem	42	100,0
Pohlaví		
muži	5	11,9
ženy	37	88,1
Věk		
do 29 let	6	14,3
30 – 39 let	6	14,3
40 – 59 let	24	57,1
60 let a více	6	14,3
Vzdělání		
méně než střední škola	1	2,4
střední škola	27	64,3
univerzita	14	33,3
Měsíční domácí příjem v CZK		
< 10 000	2	4,8
10 001 – 20 000	4	9,5
20 001 – 40 000	22	52,4
> 40 001	14	33,3

Náboženské vyznání n (%)	ateisté	32	76,2
	věřící	10	23,8

Tabulka 1 Sociodemografické údaje účastníků studie

	Průměr (SD)	Med	(Min, Max)
Očekávání po léčbě (EQ)	18,8 (7,3)	19,0	(0,0, 30,0)
Očekávání před léčbou (EQ)	23,6 (4,0)	24,0	(14,3, 30,0)
Trvání nemoci	26,9 (12,9)	27,5	(2,0, 50,00)
Deprese (SCL-D)	0,9 (0,6)	0,8	(0,2, 2,2)
Úzkost (SCL-U)	0,6 (0,5)	0,4	(0,1, 2,0)
Důvěra v komplementární terapie, jakou je akupunktura	6,9 (2,0)	7	(0,3, 10,0)
Předchozí zkušenosti s akupunkturou	0,4 (0,6)	0,0	(0,0, 3,0)
Strach z jehel	2,4 (3,1)	2,0	(0,0, 10,0)
Předchozí spokojenost s akupunkturou	8,1 (1,7)	8,0	(5,0, 10,0)
Výskyt očekávání	4,9 (1,9)	5,0	(1,0, 10,0)
Hodnocení lékaře TČM	9,8 (0,4)	10,0	(8,5, 10,0)
De-qi pocit	80,0 (40)	100,0	(0,0, 100,0)
Vztah pacient-západní lékař (CARE)	45,5 (5,2)	47,0	(32,0, 50,0)
Vztah pacient-lékař TČM (CARE)	45,4 (5,6)	47,0	(28,0, 50,0)

Tabulka 2 Základní charakteristika nespécifických faktorů (n= 42)

TČM – Tradiční čínská medicína

4.1.1 Vliv nespécifických faktorů po 3 měsících (na konci akupunkturní léčby)

Ze všech hodnocených proměnných se jako nesignifikantní ukázal pouze vztah mezi pacientem a lékařem TČM. U poléčebného očekávání a strachu z jehel byla nalezena negativní závislost. Když například poléčebné očekávání vzrostlo o 1, tak počet dní s migrénou klesl o 0,3. Naopak pozitivní závislost byla nalezena u očekávání migrény a deprese. Když očekávání nebo hladina deprese vzrostla o 1, rozdíl v počtu dní s migrénou stoupl o 0,9 a 2,4.

V interpretaci výsledků je potřeba zmínit, že pozitivní rozdíl, který ukazuje zvýšený výskyt dní s migrénou po 12týdenní akupunktuře a 36týdenním sledování, je nežádoucí stav. A naopak negativní rozdíl závislých proměnných ukazuje na snížení počtu dní s migrénou, což je žádoucí stav.

	sig.	B (CI)	sig	B (CI)
(Konstanta)	> 0,05		> 0,05	
Pohlaví			> 0,05	
Věk			> 0,05	
Vzdělání			> 0,05	
Náboženské vyznání			> 0,05	
Poléčebné očekávání (EQ)	0,007	-0,3 (-0,4; -0,1)	0,002	-0,3 (-0,5; -0,1)
Deprese (SCL-D)	0,029	2,4 (0,3; 4,5)	0,004	3,6 (1,3; 5,9)
Strach z jehel	0,042	-0,4 (-0,8; 0,0)	0,033	-0,4 (-0,7; 0,0)
Očekávání výskytu migrény na konci léčby	0,009	0,9 (0,2; 1,5)	0,004	1,0 (0,4; 1,7)
Vztah pacient-lékař TČM				
(CARE)	> 0,05		> 0,05	

Tabulka 3 Lineární regresní analýza vztahu mezi nespecifickými faktory a redukcí počtu dní s migrénou po 12týdenní akupunkturní léčbě.

4.1.2 Vliv nespecifických faktorů po 6měsících od ukončení akupunktury

V tomto období byla nalezena negativní závislost ve vztahu mezi pacientem a lékařem TČM. Z vyšších hodnot hodnotících vzájemný vztah vyplývá snížení počtu dní s migrénou. Důvěra v komplementární medicínu, jakou je akupunktura, vykazuje pozitivní závislost. S vzrůstající hodnotou roste také počet dní s migrénou, díky němuž se může očekávat zhoršení stavu pacienta.

	unadjusted		adjusted	
	Sig.	B (CI)	Sig.	B (CI)
(Konstanta)	> 0,05		> 0,05	
Pohlaví			> 0,05	
Věk			> 0,05	
Vzdělání			> 0,05	
Náboženské vyznání			> 0,05	
Důvěra v komplementární medicínu, jako je akupunktura	0,039	0,7 (0,0; 1,4)	0,026	0,8 (0,1; 1,6)
Hodnocení profesionality lékaře TČM	0,014	-4,0 (-7,1; -0,9)	0,016	-4,0 (-7,1; -0,8)

Tabulka 4 Lineární regresní analýza vztahu mezi nesespecifickými faktory redukcí počtu dní s migrénou v 6měsíčním sledování

4.1.3 Efekt očekávání v krátkodobé a dlouhodobé spotřebě léčiv

Po 12týdenní akupunktúře se závislé proměnné nejevily v jednotlivých modelech logistické regrese jako signifikantní ve více jak 50% snížení užívání léků.

Ve 36týdenním sledování se ukázaly dvě proměnné jako signifikantní ve více jak 50% snížení užívání léků. Byla to důvěra v komplementární medicínu a posouzení profesionality TČM. Avšak žádná z proměnných nebyla signifikantní v závěrečném modelu.

5 Diskuze

Cílem mé práce bylo zjistit, zda vyšší úroveň očekávání pacientů předpovídá zlepšení klinického stavu pacientů s migrénou. Výsledek byl hodnocen jako počet dní s migrénou a jako redukce spotřeby úlevové medikace.

Dále jsme se pokusili určit nespecifické činitele, které by mohly vést k pozitivním výsledkům po 12týdenní akupunktuře a poté v 6měsíčním sledování.

Naše studie ukázala klesající počet dní s migrénou během posledních 28 dní léčby a shoduje se tak s výsledky předchozích studií, ve kterých bylo poléčebné očekávání důležitým ukazatelem zlepšení výsledků pacienta. Očekávání pacientů bylo vyšší po akupunkturální léčbě než před ní.

Jak již bylo uvedeno, naší studii byla nejpodobnější studie Zhega a kol. z roku 2014. Účastnilo se jí 476 pacientů s bolestí hlavy. Z toho 355 pacientů obdrželo pravou akupunkturální léčbu. Pacienti obdrželi 20 akupunkturálních sezení během 4 týdnů. Primárním výsledkem byl počet dní s migrénou, který byl hodnocen 5-8 týdnů po randomizaci. Sekundárním výsledkem byla vizuální analogická škála bolesti hlavy a kvalita pacientova života hodnocená 4, 8 a 16 týdnů po randomizaci. Očekávání bylo hodnoceno pouze na začátku a na konci léčby¹⁴.

Výhodou naší studie je, že jsme měřili očekávání před léčbou, po léčbě, a navíc sledovali další faktory ještě v 6měsíčním období. Jak již bylo zmíněno, k měření očekávání jsme použili Podškálu očekávání a důvěryhodnosti (Subscale of the expectancy and Credibility - EQ) namísto položení otázky: *Co očekáváte od léčby, kterou jste dostali nebo kterou dostanete?*, kterou použil Zheng a kol. Pacienti měli 5 možností odpovědí (0 % žádné, 25 % mírné, 50 % určité, 75 % významné zlepšení a 100 % vyléčení)¹⁴.

Výsledkem bylo, že pacienti s vyšším očekáváním (50 %, 75 % a 100 %) po akupunkturální léčbě měli výrazně méně dní s migrénou a nižší VAS skóre. Konkrétně došlo u 258 pacientů ke snížení bolesti hlavy o více než 50 %¹⁴.

K podobnému výsledku dospěl Linde a kol., kteří se zabývali čtyřmi studiemi s celkem 864 pacienty, kteří byli léčeni s migrénou, tenzní bolestí hlavy, chronickou bolestí zad a osteoartritidou pomocí akupunktury. Účinnost akupunktury byla v těchto studiích ovlivněna očekáváním, které bylo měřeno po léčbě a následně také o čtyři měsíce později. Bylo prokázáno významné zlepšení u pacientů s vyšším očekáváním¹²¹.

Vliv očekávání z léčby nebyl zkoumán jen ve studiích s migrénou, větší studie se 1799 pacienty, která se zabývala artroplastikou kyčelního a kolenního kloubu, očekávání

také hodnotila. U pacientů, kteří byli po zákroku jeden rok sledováni, bylo pozitivní očekávání významným prediktorem výsledků. Vyšší očekávání v úlevě bolesti bylo spojeno s lepším zlepšením pacientů¹¹⁷.

Jiná studie hodnotila očekávání u 444 pacientů s akutní bolestí zad. I v této studii bylo vyšší očekávání z léčby u pacientů s akutní bolestí zad spojeno se zlepšením zdravotního stavu¹¹⁸.

Další studie Kalauokalani a kol. se zaměřila na pacienty trpící chronickou bolestí zad a zkoumala souvislost mezi očekáváním pacienta a výsledky léčby. V této studii, která probíhala se 135 pacienty, obdrželi pacienti buď akupunkturu, nebo masáže. Výsledkem této studie bylo, že zlepšení na základě léčby bylo pozorováno u 86 % pacientů s vyšším očekáváním oproti 68 % pacientům s nižším očekáváním¹³⁸.

Závislost mezi očekáváním a výsledky může být mnohem komplexnější, než bychom se mohli domnívat, a celkový efekt je nejspíše tvořen akupunkturou, pacientovým očekáváním a pravým účinkem léčby. A proto se zdá, že úprava v očekávání pacientů (obzvláště v pokračovacím období), je důležitým ukazatelem úspěchu léčby. Jelikož pacientovo očekávání může reflektovat jeho motivaci, propojení s léčbou a samotný efekt z léčby.

Pacientův strach z jehel v naší studii ovlivňoval krátkodobý efekt akupunktury. Pokud pacient prožíval před akupunkturou strach z jehel, byl efekt spojen s poklesem dní s migrénou na konci léčby. Jak již bylo zmíněno, vnímání strachu z jehel může vyvolat pozitivní placebo efekt, protože pacient může vnímat zavedení jehel jako větší terapeutický zásah než jen užití samotného léku. Počáteční strach z jehel posléze zmizí, což může rovněž ovlivnit celkový účinek.

Na tento účinek poukazují i další studie, podle kterých bylo navrženo, že akupunktura jako invazivní a bolestivá intervence zlepšuje odpověď na placebo a zvyšuje tím účinek léčby^{139, 140, 141}.

Zhoršení u pacienta nastalo, pokud trpěl depresí nebo úzkostí. Je třeba zvážit, zda deprese a úzkost ovlivňují výskyt migrén, nebo zda dochází k opačnému stavu, kdy bolesti hlavy napomáhají právě rozvoji deprese a úzkostí. Můžeme předpokládat, že pokud snížíme deprese a úzkosti pacienta před léčbou, účinnost akupunktury stoupne.

Depresí u pacientů léčených akupunkturou pro chronickou bolest zad se zabývala studie v roce 2007. U pacientů, kteří trpěli depresí, byla zaznamenána vyšší průměrná intenzita

bolesti před léčbou než u zdravých pacientů. Po léčbě akupunkturou docházelo u pacientů bez deprese k výraznějšímu zlepšení a také k vyšší kvalitě života než u pacientů s depresí¹⁴².

Role lékaře TČM hraje při léčbě velmi významnou roli. Akupunkturista je součástí léčby a významně přispívá k jejímu výsledku. Výsledek není závislý pouze na jeho dovednostech a porozumění TČM, ale také na tom, že svým přístupem může vytvářet příjemnou atmosféru, která vede k lepší spolupráci s pacientem a k aktivnímu zapojení se pacienta do léčby¹⁴³.

Naše studie ukazuje signifikantní závislost vnímání lékaře TČM. Po 36týdenním období po léčbě dochází v případě pozitivnějšího vnímání lékaře TČM pacientem k poklesu počtu dní s migrénou. Na ten samý výsledek již poukazují i jiné studie^{109, 144}.

Ve studii Zhenga a kol. také předpokládali, že by lepší vztah mezi pacientem a lékařem mohl vést k lepším výsledkům z léčby, nicméně tento vztah nebyl v této studii hodnocen¹⁴.

Vztah pacienta a lékaře se jeví mnohem důležitější než pacientův postoj k samotné metodě léčení. Naopak velká počáteční naděje v akupunkturu nebo alternativní terapie všeobecně může vést ke zklamání pacienta, a tudíž pak nedostatečného efektu terapie.

V naší studii bylo výrazně větší zastoupení žen, pacienti byli spíše středního věku (40 - 59let) a mírně převažovali svobodní lidé. Žádný z těchto faktorů neměl vliv na zvýšení očekávání a snížení úlevové medikace. Faktory jako pohlaví, věk, náboženství, vzdělání, počet obyvatel v regionu, doba trvání nemoci také neměly v této studii zásadní význam na účinek terapie.

Ve studii Zhenga a kol. došli také k názoru, že věk, sociální status, osobnost pacienta, vzdělání, ani kulturní zázemí neměly vliv na výsledek léčby¹⁴.

K poněkud jinému názoru došla studie, která probíhala v roce 2001 v Německu a která hodnotila účinnost akupunktury u pacientů s chronickou bolestí zad. Celkem 11 630 pacientů s chronickou bolestí zad bylo rozděleno do skupiny dostávající akupunkturu a do kontrolní neakupunkturální skupiny. Bylo v ní zjištěno, že mezi faktory, které mohou vést k lepším výsledkům akupunkturální léčby, patří mladší věk pacientů a také vyšší vzdělání¹⁴⁵.

Pacientova vyšší důvěra v komplementární medicínu, konkrétně akupunkturu, byla v naší studii spojena s vyšším počtem dní s migrénou.

Zheng a kol. ve své studii dospěli k názoru, že předchozí zkušenosti s akupunkturou nebo TČM obecně nemají žádný významný dopad na výsledek léčby¹⁴.

Výhodou naší studie bylo, že očekávání bylo měřeno před léčbou i po ní. Dále také to, že do ní byly zahrnuty také další nespecifické faktory, které, jak již bylo popsáno, rovněž ovlivňovaly celkový výsledek léčby. Pro tuto studii jsme používali standardizované dotazníky namísto jednoduše pokládaných otázek.

Výsledky byly hodnoceny v krátkodobém období i dlouhodobém období po léčbě – v 6měsíčním období.

V dalších studiích bylo prokázáno, že také lékaři mohou mít svá očekávání, a tudíž mohou nevědomky ovlivňovat léčbu^{146, 147}. Měření očekávání lékaře nebylo bohužel do naší studie nezahrnuto.

Naše studie probíhala v jednom centru, a proto ji nelze zobecnit na další pacienty, kteří trpí jinými bolestmi nebo kteří navštěvují jiné, například soukromé zařízení TČM. V naší studii také výrazně převažovaly ženy středního věku. Proto by neměla být vztažena na pacienty mladšího věku a muže trpící migrénou.

Další nevýhodou bylo, že v sekundární analýze nebyla bohužel prokázána statistická významnost s ohledem na střední velikost studie.

6 Závěr

V naší studii se jako nejvýznamnější faktory, které významně ovlivňují zvýšený efekt akupunktury v krátkodobém horizontu, jeví pozitivní očekávání pacienta a také jeho duševní stav (nízká počáteční deprese, strach z jehel a očekávání výskytu migrén). Placebo efekt akupunktury, který byl spojen s očekáváním, se v dlouhodobém sledovacím období zmenšoval. V dlouhodobém horizontu mělo vliv pozitivní vnímání lékaře TČM pacientem, které zlepšovalo dlouhodobý účinek akupunktury.

Jak již bylo zmíněno, výsledný efekt léčby se skládá z účinků specifických (farmakologických) a nespecifických, které nejsou ovlivňovány farmakologickými účinky léků. V současné době s obnoveným zájmem o fenomén placebo efektu je stále více poukazováno na to, že bychom měli obnovit náš pohled na to, jaké by mohly být účinky specifické, a hlavně ty nespecifické, které se podílí na klinickém účinku akupunktury. A že akupunktura je mnohem komplexnější systém než jen proces vpravení jehly.

V budoucnu by příprava pacienta na léčbu mohla zahrnovat psychoterapii, pomocí níž by se teoreticky snadněji dospělo k dobrému duševnímu stavu pacienta. Avšak to, zda intervence, jakou je psychoterapie, opravdu může přispět ke zvýšení účinnosti akupunktury, je potřeba ještě otestovat. Je také zapotřebí soustředit se i na ostatní nespecifické faktory, které rovněž ovlivňují výsledný efekt léčby, a může tak posléze dojít k ušetření nákladů na léčbu pacientů s migrénou. Výsledky naší studie by bylo vhodné replikovat na větším vzorku pacientů.

7 Literatura

1. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: Epidemiology and disease burden. *Current pain and headache reports*. 2011, 15: 70-78.
2. Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: Results from the american migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache: The journal of head and face pain*. 2009, 49: 498-508.
3. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *European journal of neurology*. 2012, 19: 703-711.
4. Rapoport AM, Tepper SJ. Triptans are all different. *Archives of neurology*. 2001, 58: 1479-1480.
5. Du R, Wang Y, Liu X, et al. Acupuncture for acute migraine attacks in adults: A systematic review protocol. *BMJ Open*. 2015, 5: 1-5.
6. So DW. Acupuncture outcomes, expectations, patient-provider relationship, and the placebo effect: Implications for health promotion. *American journal of public health*. 2002, 92: 1662-1667.
7. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron*. 2008, 59: 195-206.
8. Mondloch MV, Cole DC, Frank JW. Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes. *Canadian Medical Association Journal*. 2001, 165: 174-179.
9. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, et al. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet*. 2001, 357: 757-762.
10. Jakšić N, Aukst-Margetić B, Jakovljević M. Does personality play a relevant role in the placebo effect? *Psychiatria Danubina*. 2013, 25: 0-23.
11. Street RL. How clinician-patient communication contributes to health improvement: Modeling pathways from talk to outcome. *Patient education and counseling*. 2013, 92: 286-291.
12. Prady SL, Burch J, Crouch S, et al. Controlling practitioner-patient relationships in acupuncture trials: A systematic review and meta-regression. *Acupuncture in Medicine*. 2013, 31: 162-171.
13. Yoo JH, Chang CB, Kang YG, et al. Patient expectations of total knee replacement and their association with sociodemographic factors and functional status. *The journal of bone and joint surgery*. 2011, 93: 337-344.
14. Zheng H, Huang W, Li J, et al. Association of pre-and post-treatment expectations with improvements after acupuncture in patients with migraine. *Acupuncture in Medicine*. 2015, 33: 121-128.
15. <http://www.czech-neuro.cz/clanek/14-Migrena/index.htm>. [online]
16. Roceanu A, Bejenaru O. Current therapies in episodic migraine management. *Romanian Journal of Neurology*. 2014, 13: 173-177.
17. Niedermayerová MI. Farmakologická léčba migrény a tenzní bolesti hlavy. *Praktické lékařství*. 2010, 6: 126-129.

18. Novotná I. Farmakoterapie bolestí hlavy, zejména migrény. Praktické lékařství. 2013, 9: 53-56.
19. Vlček J, Fialová D, Vytřísalová M. Klinická Farmacie II. Praha: Grada. 2014. ISBN 978-80-247-3169: 176.
20. Seidl Z, Obenberger J. Neurologie pro Studium i Praxi. Praha: Grada. 2004. ISBN 80-247-0623-7: 151.
21. Somerville BW. Estrogen - withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. Neurology. 1975, 25: 239-244.
22. Kasper H. Výživa v Medicíně a Dietetika. Praha: Grada. 2015. ISBN 978-80-247-4533-6: 398.
23. Silberstein S, Diener HC, Lipton R, et al. Epidemiology, Risk Factors, and Treatment of Chronic Migraine: A Focus on Topiramate. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2008, 48: 1087-1095.
24. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation - where do we stand ? Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2010, 50: 909-916.
25. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. Annals of neurosciences. 2012, 19: 88-94.
26. Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. Current genomics. 2013, 14: 300-315.
27. Link AS, Kuris A, Edvinsson L. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. The journal of headache and pain. 2008, 9: 5-12.
28. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathopsysiologic implications for primary headache symptoms of the neural influences on the cerebral circulation. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1999, 19: 115-127.
29. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization and modulation of pain. Pain. 2013, 154: 44-53.
30. Erdener SE, Dalkara T. Modelling headache and migraine and its pharmacological manipulation. British Journal of Pharmacology. 2014, 171: 4575-4594.
31. Loretta L, Mueller DO. Diagnosing and managing migraine headache. The Journal of the American Osteopathic Association. 2007, 107: 10-16.
32. Neumann MJ. Migréna - diferenciální diagnostika a léčba. Medicína pro praxi. 2010, 7: 295-297.
33. Medová E. Migréna- diagnostika a akutní terapie záchvatů. Neurologie pro Praxi. 2004, 4: 222-224.
34. Vincent M, Wang S. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018, 38: 1-211.
35. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology. 2009,16: 968-981.

36. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004, 19: 379-390.
37. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, et al. Headache management: Pharmacological approaches. *Practical Neurology*. 2015, 15: 411-423.
38. Gilmore B, Michael M. Treatment of Acute Migraine Headache. *Am Fam Physician*. 2011, 83: 271-280.
39. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2015, 21: 973-989.
40. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Medicine*. 2015, 13: 1-7.
41. Smitherman TA, Walters AB, Maizels M, et al. The Use of Antidepressants for Headache Prophylaxis. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2011, 17: 462-469.
42. Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment. *CNS Drugs*. 2015, 29: 443-452.
43. Silberstein S, Bigal M. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017, 377: 2113-2122.
44. Aurora S, Dodick D. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010, 30: 793-803.
45. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010, 30: 804-814.
46. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, et al. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *The Journal of Headache and Pain*. 2018, 19: 1-12.
47. Negro A, Curto M, Lionetto L, et al. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *The Journal of Headache and Pain*. 2015, 17: 1-9.
48. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, et al. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, UK. *The Journal of Headache and Pain*. 2014, 15: 1-9.
49. Ahmed F, Zafar HW, Buture A, et al. Does analgesic overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine with or without medication overuse. *Springerplus*. 2015, 4: 589.
50. Frampton JE, Silberstein S. OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine. *Drugs*. 2018, 78: 589-600.
51. Colombo B, Saraceno L, Comi G. Riboflavin and migraine: The bridge over troubled mitochondria. *Neurological Sciences*. 2014, 35: 141-144.
52. Woolhouse M. Migraine and tension headache: A complementary and alternative medicine approach. *Australian Family Physician*. 2005, 34: 647-650.
53. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2006, 73: 72-78.

54. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015, 7: 8199-8226.
55. Mancuso M, Orsucci D, Calsolaro V, et al. Coenzyme Q10 and neurological diseases. *Pharmaceuticals*. 2009, 2: 134-149.
56. https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI---KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Migrena/DP_migrena.pdf.aspx [online]
57. <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2005/12/07.pdf>. [online]
58. <https://www.fnhk.cz/tcm/metody-tcm/metody-tcm>. [online]
59. <https://www.liveoakacupuncture.com/wp-content/uploads/2015/09/NIHacupuncture.pdf>. [online]
60. Cooper KL, Harris PE, Relton C, et al. Prevalence of visits to five types of complementary and alternative medicine practitioners by the general population: a systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2013, 19: 214-220.
61. Ishizaki N, Yano T, Kawakita K. Public status and prevalence of acupuncture in Japan. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2010, 7: 493-500.
62. <http://simar.cz/clanky/cesi-by-uznani-nekterych-alternativnich-metod-mediciny-uvitali.html>. [online]
63. <https://extranet.who.int/iris/restricted/password-login>. [online]
64. White A, Ernst E. A brief history of acupuncture. *Rheumatology*. 2004, 43: 662-663.
65. Ernst E. Acupuncture - A critical analysis. *Journal of internal medicine*. 2006, 259: 125-137.
66. Langevin HM, Yandow JA. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2002, 269: 257-265.
67. Chang S. The meridian system and mechanism of acupuncture - A comparative review. Part 2: Mechanism of acupuncture analgesia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013, 52: 14-24.
68. Wang SM, Kain ZN, White P. Acupuncture Analgesia: I. The Scientific Basis. *Anesthesia & Analgesia*. 2008, 106: 602-610.
69. Zhou W, Benharash P. Effects and mechanisms of acupuncture based on the principle of meridians. *Journal of acupuncture and meridian studies*. 2014, 7: 190-193.
70. White A. Western medical acupuncture: A definition. *Acupunct Med*. 2009, 27: 33-35.
71. <https://www.evidencebasedacupuncture.org/who-official-position-2/>. [online]
72. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2016.
73. Sierpina VS, Frenkel MA. Acupuncture: A clinical review. *South Med J*. 2005, 98: 330-337.
74. Chung A, Bui L, Mills E. Adverse effects of acupuncture. Which are clinically significant? *Canadian Family physician*. 2003, 49: 985-989.
75. Ernst G, Strzyz H, Hagmeister H. Incidence of adverse effects during acupuncture

- therapy - a multicentre survey. *Complementary therapies in medicine*. 2003, 11: 93-97.
76. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, et al. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *Journal of internal medicine*. 2003, 253: 181-188.
 77. Křížová E. *Alternativní Medicína v České Republice*. Praha: Karolinum. 2015. ISBN 978-80-246-2498-3: 77-87.
 78. <http://www.akupunktura.cz/userfiles/archive/1-2013.pdf>. [online]
 79. Trinczek K. Problematik der Kostenerstattung für Akupunkturbehandlungen auf Kassenschein. *Complementary Medicine Research*. 2015, 22: 118-123.
 80. Bordogna MT. Regional Health Systems and non-conventional medicine: The situation in Italy. *The EPMA journal*. 2011, 2: 411-423.
 81. Bishop FL, Barlow F, Coghlan B, et al. Patients as healthcare consumers in the public and private sectors: a qualitative study of acupuncture in the UK. *BMC Health Services Research*. 2011, 11: 1-11.
 82. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2943e/h2943e.pdf>. [online]
 83. Klein SD, Torchetti L, Frei-Erb M, et al. Usage of complementary medicine in Switzerland: Results of the Swiss health survey 2012 and development since 2007. *PloS one*. 2015, 10: 1-10.
 84. Salomonsen LJ, Skovgaard L, Cour S, et al. Use of complementary and alternative medicine at Norwegian and Danish hospitals. *BMC complementary and alternative medicine*. 2011, 11: 4.
 85. Jacobsen R, Fønnebø VM, Foss N, et al. Use of complementary and alternative medicine within Norwegian hospitals. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015, 15: 1-6.
 86. Xue CC, Zhang AL, Yang AW, et al. Recent developments of acupuncture in Australia and the way forward. *Chinese medicine*. 2009, 4: 5-8.
 87. Zheng Z. Acupuncture in Australia: regulation, education, practice, and research. *Integrative Medicine Research*. 2014, 3: 103-110.
 88. Lu DP, Lu GP. An historical review and perspective on the impact of acupuncture on US medicine and society. *Medicinal acupuncture*. 2013, 25: 311-316.
 89. Doležal T. Základní farmakoekonomické metody a pojmy. *Čes a Slov Psychiat*. 2010, 106: 30-32.
 90. http://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika_2006_1.pdf. [online]
 91. Boslaugh S. *The Sage encyclopedia of pharmacology and society*. Thousand Oaks, California: SAGE Publications. 2016. ISBN 9781483350004. [online]
 92. Kříž J. Prevence a ekonomika. *Hygiena*. 2011, 56: 89-94.
 93. Pavelka K. *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění: V revmatologii, gastroenterologii a dermatologii*. Praha: Grada. 2014. ISBN 978-80-247-5048-4: 13.
 94. Freund DA, Dittus RS. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *Pharmacoeconomics*. 1992, 1: 30-31.
 95. Duenas A. Cost-minimization analysis. In *Encyclopedia of behavioral medicine*. 2013:

- 516.
96. Chisin R. Cost-effectiveness Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009, 50: 338-339.
 97. Robinson R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ*. 1993, 307: 793-795.
 98. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health and quality of life outcomes*. 2003, 1: 1-8.
 99. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities. *British Medical Bulletin*. 2010, 96: 5-21.
 100. <https://www.farmakoterapie.cz/c3461/nakladova-efektivita-trastuzumabu-ve-svetle-nejnovejsich-poznatku>. [online]
 101. Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS. *Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. 2003. ISBN 0-19-514897-5: 150.
 102. Asseburg C, Peura P, Oksanen T, et al. Cost-effectiveness of oral triptans for acute migraine: Mixed treatment comparison. *International journal of technology assessment in health care*. 2012, 28: 382-389.
 103. Liguori A, Petti F, Bangrazi A. Comparison of pharmacological treatment versus acupuncture treatment for migraine without aura-analysis of socio-medical parameters. *Journal of traditional Chinese medicine*. 2013, 25: 311-316.
 104. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture of chronic headache disorders in primary care: randomised controlled trial and economic analysis. *Health technology assessment*. 2004, 8: 1-35.
 105. Witt CM, Reinhold T, Jena S, et al. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia*. 2008, 28: 334-345.
 106. Vijayalakshmi I, Shankar N, Saxena A. Comparison of effectiveness of acupuncture therapy and conventional drug therapy on psychological profile of migraine patients. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 2013, 58: 69-76.
 107. Deng Z, Zheng H, Zhao L, et al. Health economic evaluation of acupuncture along meridians for treating migraine in China: results from a randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012, 12: 1-7.
 108. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacology research & Perspectives*. 2016, 4: 1-15.
 109. Bishop FL, Lewith GT. A review of psychosocial predictors of treatment outcomes: What factors might determine the clinical success of acupuncture for pain? *Journal of acupuncture and meridian studies*. 2008, 1: 1-12.
 110. Vymětal J. *Lékařská Psychologie*. Praha: Psychoanalytické nakladatelství. 1999. ISBN 80-86123-08-1: 23.
 111. Křivohlavý J. *Psychologie Zdraví*. Vyd. 3 Praha: Portál 2009. 2009. ISBN 978-80-7367-568-4: 63.
 112. Franek MO. Postavení akupunktury v psychiatrii. *Psychiatrie pro praxi*. 2016,17: 59-62.
 113. Watson A, Power A, Brown, et al. Placebo analgesia: cognitive influences on

- therapeutic outcome. *Arthritis research & therapy*. 2012, 14: 1-21.
114. Paterson C, Britten N. Acupuncture as a complex intervention: a holistic model. *Journal of alternative & complementary medicine*. 2004, 10: 791-801.
 115. Rutherford BR, Wager TD, Roose SP. Expectancy and the treatment of depression: A review of experimental methodology and effects on patient outcome. *Current psychiatry reviews*. 2010, 6: 1-10.
 116. Laferton JA, Kube T, Salzmann S, et al. Patients' Expectations Regarding Medical Treatment: A Critical Review of Concepts and Their Assessment. *Frontiers in psychology*. 2017, 8: 1-12.
 117. Gandhi R, Davey JR, Mahomed N. Patient expectations predict greater pain relief with joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2009, 24: 716-721.
 118. Myers SS, Phillips RS, Davis RB, et al. Patient expectations as predictors of outcome in patients with acute low back pain. *Journal of general internal medicine*. 2008, 23: 148-153.
 119. Krell HV. Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004, 9: 1174-1179.
 120. Colagiuri B, Smith CA. A systematic review of the effect of expectancy on treatment responses to acupuncture. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2011, 2012: 1-12.
 121. Linde K, Witt CM, Streng A, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*. 2007, 128: 264-271.
 122. Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, et al. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*. 2005, 58: 121-127.
 123. Liu T. Acupuncture: What underlies needle administration. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2009, 6: 185-193.
 124. Karst M, Reinhard M, Thum P, et al. Needle acupuncture in tension-type headache: A randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001, 21: 637-642.
 125. Meng CF, Wang D, Ngeow J, et al. Acupuncture for chronic low back pain in older patients: a randomized, controlled trial. *Rheumatology*. 2003, 42: 1508-1517.
 126. Skyt I, Vase L. Placebo effects in chronic pain conditions. Can placebo components enhance the efficacy of active treatments? *Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund*. 2015, 12: 63-88.
 127. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS one*. 2010, 5: 63-88.
 128. Vase L, Robinson ME, Verne GN, et al. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: An empirical investigation. *Pain*. 2003, 105: 17-25.
 129. Verne GN, Robinson ME, Vase L, et al. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain*. 2003, 105: 223-230.

130. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, et al. Labeling of medication and placebo alters the outcome of episodic migraine attacks. *Science translational medicine*. 2014, 8: 218.
131. Musil F, Pokladnikova J, Pavelek Z, et al. Acupuncture in migraine prophylaxis in Czech patients: An open-label randomized controlled trial. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018, 14: 1221-1228.
132. Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*. 2000, 31: 73-86.
133. <https://www.whocc.no/>. [online]
134. Derogatis LR. Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R). 1979, 36: 1997-1998.
135. Sereda Y, Dembitskyi S. Validity assessment of the symptom checklist SCL-90-R and shortened versions for the general population in Ukraine. *BMC Psychiatry*. 2016, 16: 300.
136. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AI. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001, 56: 20-28.
137. Mercer SW, Maxwell M, Heaney D, et al. The consultation and relational empathy (CARE) measure: Development and preliminary validation and reliability of an empathy-based consultation process measure. *Family practice*. 2004, 21: 699-705.
138. Kalauokalani D, Cherkin DC, Sherman KJ. Lessons from a trial of acupuncture and massage for low back pain. *Spine*. 2001, 26: 7.
139. Vallance AK. Something out of nothing: the placebo effect. *Advances in psychiatric treatment*. 2006, 12: 287-296.
140. Ernst E. Towards a scientific understanding of placebo effects. *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine*. Elsevier. 2001. ISBN 9780443060311: 17-29.
141. Geers AL, Helfer SG, Weiland PE, et al. Expectations and placebo response: A laboratory investigation into the role of somatic focus. *Journal of behavioral medicine*. 2006, 29: 171-178.
142. Melchart D. Acupuncture for chronic low back pain in routine care a multicenter observational study. *The Clinical journal of pain*. 2007, 23: 128-135.
143. Liu T. Role of acupuncturists in acupuncture treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2007, 4: 3-6.
144. MacPherson H, Thorpe L, Thomas K. Beyond needling - therapeutic processes in acupuncture care: a qualitative study nested within a low-back pain trial. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2006, 12: 873-880.
145. Witt CM, Jena S, Selim D, et al. Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain. *American journal of epidemiology*. 2006, 164: 487-496.
146. Jensen KB, Petrovic P, Kerr CE, et al. Sharing pain and relief: Neural correlates of physicians during treatment of patients. *Molecular psychiatry*. 2014, 19: 392-398.
147. Shoaib M, Khaliq MF. Physicians' attitude, belief and practice of complementary

alternative medication use. Patient preference and adherence. 2017, 11: 1091-1092.

8 Seznam tabulek

Teoretická část

Tab. 1	Diagnostická kritéria migrény bez aury dle ICHD (Klasifikace bolesti hlavy)	13
Tab. 2	Diagnostická kritéria migrény s aurou dle ICHD (Klasifikace bolesti hlavy)	14
Tab. 3	Farmakologické vlastnosti triptanů	17

Praktická část

Tab. 1	Sociodemografické údaje účastníků studie	51
Tab. 2	Základní charakteristika nespecifických faktorů	52
Tab. 3	Lineární regresní analýza vztahu mezi nespecifickými faktory a redukcí počtu dní s migrénou po 12týdenní akupunkturní léčbě	53
Tab. 4	Lineární regresní analýza vztahu mezi nespecifickými faktory redukcí počtu dní s migrénou v 6měsíčním sledování	54

9 Seznam zkratek

Ach	Acetylcholin
AMPP	American Migraine Prevalence and Prevention
ASA	Kyselina acetylsalicylová
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém
BB	Betablokátor
CAM	Complementary and Alternative Medicine
CARE	Consultation and relational empathy measure (Vztah mezi lékařem a klientem měřen standardizovaným dotazníkem)
CBA	Cost-benefit analysis (analýza nákladů a přínosů)
CEA	Cost-effectiveness analysis (analýza nákladové efektivity)
CGRP	Kalcitonin gene-related peptid
CM	Chronická migréna
CMA	Cost-minimization analysis (analýza minimalizace nákladů)
CT	Počítačová tomografie
CUA	Cost-utility analysis (analýza užitečnosti nákladů)
ČLAS	Česká lékařská akupunkturistická společnost
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
DDD	Definovaná denní dávka
EEG	Elektroencefalografie
EM	Epizodická migréna
EQ	Credibility/expectancy questionnaire (Podškála očekávání a důvěryhodnosti)

FAD	flavinadenosindinukleotid
FDA	Food and Drug Administration
FMN	Flavinmononukleotid
HA	Hormonální antikoncepce
HEB	Hematoencefalická bariéra
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICHD	International Classification of Headache Disorders (Klasifikace bolestí hlavy)
IMAO	Inhibitory monoaminoxidázy
Mb	Monoklonální protilátky
MIDAS	Migraine disability assessment scale (Dotazník k určení disability pro pacienty trpící migrénou)
MR	Magnetická rezonance
NHS	National Health Service (Národní zdravotní služba)
NIH	National Institutes of Health (Národní institut zdraví)
NO	Oxid dusnatý
NSAID	Nesteroidní antiflogistika
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality adjusted life year
SCL-90	Symptom checklist 90 subscales
SNAE	Sustained pain-free, no adverse events
SNRI	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu

SSRI	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TČM	Tradiční čínská medicína
TGVs	Trigeminovaskulární systém
VAS	Visual analogue scale (Visuální analogická škála)
VIP	Vasoactive intestinal peptide (Vazoaktivní intestinální peptid)
WHO	World Health Organisation (Světová zdravotnická organizace)
WTP	Willingness-to-pay

Abstrakt

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova v Praze

Student: Mgr. Markéta Talácková

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Jitka Pokladníková, Ph.D.

Název rigorózní práce: Vliv nespecifických faktorů na účinnost akupunktury u pacientů s migrénou

Hlavním cílem práce bylo zjistit, zda vyšší úroveň očekávání u pacientů trpících migrénou vede ke zlepšení jejich klinického stavu po 12týdenní akupunktuře a nadále v 6měsíčním sledovacím období. Klinický stav pacienta byl hodnocen jako počet dní s migrénou a jako redukce spotřeby úlevové medikace. Do této práce byly zahrnuty i další nespecifické faktory. Jako signifikantní nespecifické faktory, které přispívaly ke vzrůstajícímu krátkodobému efektu akupunktury, byla pozitivní poléčebná očekávání a duševní stav pacienta. Efekt pozitivního očekávání klesal s časem. Na dlouhodobý efekt akupunktury mělo vliv pozitivní vnímání lékaře TČM (Tradiční čínské medicíny). Na snížení počtu dní s migrénou měly v naší studii vliv tyto faktory: pacientovo očekávání, vztah pacienta s lékařem TČM a pacientův dobrý duševní stav.

Klíčová slova: akupunktura, migréna, snížení počtu dní s migrénou, očekávání, nespecifické faktory, placebo efekt

Abstract

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University in Prague

Student: Markéta Talácková

Tutor: PharmDr. Jitka Pokladníková, Ph.D.

Title of Rigorous Thesis: An effect of non-specific factors on acupuncture effectiveness in patients with migraine

The aim of this study was to assess whether higher level of expectancy in patients with migraine leads to improvement of their clinical condition after a 12-week acupuncture course and during a 6-month follow-up. Patient's clinical condition was assessed as a number of migraine days and as a reduction in medication consumption. Other non-specific factors were included in this study as well. As the most significant non-specific factors, which contributed to an increased short-term effectiveness of acupuncture, were post-treatment positive

expectancy and patient's mental state. However, the effect of positive expectancy decreased with time. The long-term effect of acupuncture was influenced by patient's positive perception of the TCM (Traditional Chinese medicine) practitioner. Patient's expectancy, patient's relationship with the TCM physician and good mental state played a role in reduction of migraine days.

Key words: acupuncture, migraine, reduction of migraine days, expectancy, non-specific factors, placebo effect