

MIGRÉNA – PROFYLAKTICKÁ LÉČBA

Migréna postihuje velkou část populace. V dospělém věku trápí více ženy než muže. Pacienti, kteří se s tímto onemocněním potýkají, jsou ve svém osobním i profesním životě omezeni. Přestože prevalence migrény neustále stoupá, její závažnost je často podceňována. Včasná diagnostika a správně zvolená terapie jsou předpokladem úspěšné léčby.

O tom, že v terapii migrény došlo k velkým pokrokům, není pochyb. Můžeme léčit jak akutní migrenózní záchvat, tak ovlivnit i frekvenci a intenzitu záchvatů migrény profylaktickou léčbou. Cílem profylaktické léčby je snížení frekvence, intenzity a doby trvání záchvatů migrény. Správně zvolenou profylaxí se nám podaří snížit spotřebu akutně podávaných léků, a omezit tak vznik bolesti hlavy z nadužívání léků (MOH – medication overuse headache) i chronické migrény.^{1/}

CHRONICKÁ MIGRÉNA

Chronická migréna je bolest hlavy s frekvencí 15 a více dní za měsíc za období posledních 3 měsíců, přičemž bolest hlavy má alespoň 8 dní v měsíci charakter migrény s aurou nebo bez aury. Nejedná se přitom o bolest hlavy z nadužívání léků. Obvykle začíná ve věku 30-40 let a vyskytuje se převážně u žen. Chronická migréna se vyvíjí z běžné epizodické migrény bez aury, zvláště je-li nesprávně léčena. Plíživě dochází ke změně charakteru záchvatů, především charakteru bolesti, která přestává být tepavá a stává se tupou, tlakovou a difuzní. Bolest tak připomíná spíše tenzní cefaleu. Současně se snižuje intenzita bolesti a narůstá frekvence záchvatů. Doprovodné příznaky bolesti (nauzea, přecitlivělost na zevní podněty apod.) se postupně zmírňují, a dokonce mohou i vymizet. Na pozadí denních bolestí hlavy se vyskytují občasné typické migrenózní záchvaty silné intenzity. V případě chronické migrény je vždy indikována profylaktická léčba a součástí terapie jsou i nefarmakologická opatření, především úprava životního stylu.

Bolest hlavy u migrény je způsobena stimulací nociceptivních trigeminových vláken tzv. trigeminovaskulárního systému. Při jeho

stimulaci se z perivaskulárních nervových zakončení uvolňují vazoaktivní neurotransmitery, zejména CGRP (calcitonin gene-related peptide), které způsobují vazodilataci meningeálních cév a sterilní perivaskulární zánět z účasti serotoninu, histaminu a prostaglandinů. Pro uvolnění vazoaktivních neurotransmiterů je rozhodující aktivace určitých typů tzv. TRP kanálů (transient receptor potential channels) přítomných na nociceptivních vláknech trigeminovaskulárního systému. U migrény s aurou aktivací TRP kanálů způsobuje nejspíše porucha v mozkové kůře zvaná korová šířící se deprese (cortical spreading depression, CSD), která je považována i za příčinu klinických příznaků aury. U migrény bez aury se uplatňuje nejspíše klinicky nemá CSD. TRP kanály však mohou být aktivovány přímo i některými exogenními činiteli, jako je alkohol nebo složky cigaretového kouře.^{2/}

Někteří pacienti si vystačí s léky pro akutní ataky, ale u jiných je třeba indikovat profylaktickou terapii. Kdy je třeba zahájit profylaktickou léčbu shrnuje **tabulka 1**.

STRATEGIE PROFYLAKTICKÉ LÉČBY

- Musíme si být jisti, že jde o migrénu.
- Úspěšná profylaxe znamená snížení počtu záchvatů migrény – migrénu vyléčit neumíme! Promluvit si o očekáváních pacienta.
- Bereme v úvahu osobnost pacienta a přidružené choroby a podle toho se rozhodujeme pro výběr vhodného léku, např. u astenických osob se sklony k hypotenzii nepodáváme betablokátory.
- Začínáme vždy nízkou dávkou léku a postupně zvyšujeme na nejnižší účinnou dávku. Zahajujeme většinou monoterapií, ale je možná kombinace léků z různých skupin. Efekt léčby hodnotíme až za 3 měsíce, proto je zásadní chybou rychlé ukončení léčby pro domnělou neúčinnost a změna terapie.
- Měnit léčbu jen po neúspěchu nebo při intoleranci léku
- Doporučit co nejnižší možné užití akutní léčby
- Pokud je znám provokační faktor migrény (např. fyzická či sexuální aktivita), lze podat lék před aktivitou – tzv. epizodická profylaxe
- U menstruační migrény léky podávat pouze v perimenstruačním období – profylaxe subakutní
- Některá profylaktika jsou v těhotenství kontraindikována. Ženy ve fertilním věku je nutné poučit o adekvátní antikoncepci.^{1/}

Tab. 1 Kdy zahájit profylaktickou léčbu

časté ataky migrény (≥ 4/měsíc)

dlouhotrvající ataky migrény (≥ 48 hodin)

neefektivita akutní terapie

kontraindikace akutní terapie – pokud nelze podat triptany (ICHS, těžká hypertenze, stav po CMP)

léčba akutního záchvatu migrény je doprovázena výraznými nežádoucími účinky

subjektivně těžce snesitelná bolest, výrazná interference s denními aktivitami navzdory akutní terapii

migréna s prolongovanou aurou

hemiplegická migréna

migréna s kmenovou aurou

CMP – cévní mozková příhoda; ICHS – ischemická choroba srdeční

Není jednotný konsenzus v délce podávání profylaktické léčby. Je-li účinnost dobrá, podáváme léčbu obvykle šest měsíců, poté dávky léku postupně snižujeme, a nakonec profylaxi ukončíme, pacient nastupuje tzv. lékové prázdniny. Osvědčuje se intermitentní podávání profylaktik se střídáním lékových prázdnin. V případě chronické migrény preferujeme trvalé podávání léčby.

LÉKY PODÁVANÉ V PROFYLAKTICKÉ LÉČBĚ MIGRÉNY

Do příchodu specifických CGRP monoklonálních protilátek se v profylaktické léčbě migrény využívaly pouze nespecifické léky, které tvoří nesourodou skupinu, řada z nich je určena primárně k terapii jiných onemocnění.

BETABLOKÁTORY

Obvykle se profylaktická léčba zahajuje betablokátory, které mimo jiné tlumí vliv stresu, emocí a zevních podnětů na aktivitu migrenózního centra v mozgovém kmeni.^{3/} Vždy začínáme nízkou dávkou, kterou postupně navyšujeme. Indikovat můžeme **metoprolol**, obvykle v dávce 2×50 mg p.o., s celkovou denní dávkou maximálně 100–200 mg/den. Další možností je **propranolol**, kde zahajujeme dávkou 2×20 mg p.o., dávku lze případně dle potřeby postupně navýšit až do celkové dávky 240 mg/den. V České republice v současné době není k dispozici žádný registrovaný přípravek s obsahem propranololu, lze jej však připravit magistraliter, obvykle s obsahem 10–20 mg v jedné tobolce.

Rp.

Propranololi hydrochloridum 0,01

Lactosi q.s.

M. f. pulv.

D. t. dos. No. C (centum) ad caps.

Nežádoucími účinky betablokátorů jsou zejména hypotenze a bradykardie, prekolapsové stavy, únava i deprese a sexuální dysfunkce. Opatrnosti při podávání betablokátorů je třeba u mladých astenických žen s hypotenzí, u kterých dochází k akcentaci únavy a mnohdy i vzniku bolestí hlavy z hypotenze. Nepodávat při bradykardii, u AV blokády druhého a třetího stupně, sick sinus syndromu, hypotenzi a astmatu. Dle klinické zkušenosti umožňuje komedikace s antidepresivy ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) snížit dávku betablokátoru.^{1,4/}

SARTANY

Sartany působí jako kompetitivní antagonisté AT1 receptorů pro angiotenzin II, který je hlavním vazoaktivním hormonem systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA). K jeho hlavním fyziologickým účinkům patří vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu a ovlivnění vodní a minerálové homeostázy. Účinek **kandesartanu** jako preventivní léčby migrény by mohl souviset s tím, jak systém RAA ovlivňuje mozek (působení na tonus sympatiku, neurogení zánět, náchylnost k oxidativnímu stresu, nocicepci, endotelální dysfunkci a hladiny neurotransmiterů). Dle zahraničních doporučení Evropské neurologické akademie (EAN) je možné podávat v profylaxi migrény kandesartan v denní dávce 16 mg. Kandesartan by mohl být s výhodou podáván jako preventivní léčba migrény zejména u pacientů s hypertenzí, v ČR ale není tato indikace schválena (jedná se o použití off-label).^{1,4-6/}

PROTIZÁCHVATOVÉ LÉKY (LÉKY ZE SKUPINY ANTIEPILEPTIK)

Lékem volby v této skupině je **topiramát**. Má velmi dobré výsledky u epizodické i u chronické formy migrény. Výborný efekt je dán pravděpodobně mechanismem jeho účinku, který spočívá v potenciaci aktivity kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Topiramát má silný inhibiční efekt na trigeminovaskulární nociceptivní neurony na úrovni trigeminocervikálního jádra a negativně moduluje excitační neurotransmitter glutamát.^{7/}

Terapeutická dávka topiramátu v profylaxi migrény je 100 mg denně, podávaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách, nicméně je důležitá postupná titrace dávkou! Doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg na noc po dobu jednoho týdne a pomalu po týdnu, event. po 14 dnech dávku navýšovat o 25 mg/den. Často je účinná i nízká dávka, pokud je efekt profylaxe při 25 mg nebo 50 mg, pak není důvod dávku navýšovat. Platí také, že stačí jedna dávka denně, nejlépe večer. Výhodou topiramátu je, že nezvyšuje chuť k jídlu a nezpůsobuje nárůst tělesné hmotnosti.

Velmi častými nežádoucími účinky jsou parestezie, závratě, únava, somnolence, deprese, nazofaryngitida, nevolnost, průjem a snížení tělesné hmotnosti. Snížení tělesné hmotnosti lze s výhodou využít u obézních osob. Je důležité o tomto možném vedlejších účinku léčby vědět, aby nedocházelo ke zbytečnému prošetřování např. v rámci diferenciální diagnostiky nádorového onemocnění. Dále je důležité vědět, že u některých nemocných se mohou při užívání topiramátu vyskytnout kognitivní poruchy, kdy pacient obtížně hledá slova a má poruchy soustředění. Dále byly hlášeny případy nefrolitiázy a také syndrom akutní myopie provázené sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Na začátku léčby je vždy nutné pacienta upozornit, aby při problémech s viděním ihned vyhledal oftalmologa.

Dále je možné použít **kyselinu valproovou**, resp. **natrium-valproát**. Terapeutické rozmezí dávek valproátu v profylaxi migrény je podstatně nižší než při léčbě epilepsie. Dle souhrnů údajů schválených přípravků se zahajuje profylaxe kyselinou valproovou dávkou 300 mg denně rozdělenými do několika dílčích dávek. Denní dávka má být pomalu zvyšována až do dosažení požadovaného terapeutického účinku, případně objevení se nežádoucích účinků. Většina pacientů může být efektivně léčena dávkou 600–900 mg denně. Doporučená počáteční i udržovací dávka natrium-valproátu je 500 mg denně. Lze zvyšovat maximálně až do dávky 1000 mg denně. Stejně jako u topiramátu podle klinických zkušeností stačí jedna večerní dávka.

Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří tremor a nauzea. Dále může dojít ke zvýšení chuti k jídlu, léčba valproátem často vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, které může být výrazné a progresivní. Zvýšení tělesné hmotnosti je rizikovým faktorem pro syndrom polycystických ovarií, proto má být pečlivě monitorováno. Dále se může vyskytnout zvracení, bolest břicha, průjem nebo zácpa, závratě, astenie a ospalost. Během léčby je nutno kontrolovat pravidelně krevní obraz a jaterní testy pro riziko postižení jater a krvevorbry. Valproát má vysoký teratogenní potenciál. Je kontraindikován v období těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí. Nepříjemným nežádoucím účinkem je alopecie.^{4/}

Pro profylaxi migrény jsou v ČR registrovány pouze topiramát a valproát (a to pouze v případě, že ostatní antimigrenika nevykazují požadovaný efekt). Ostatní registrované léky z této skupiny jsou k profylaxi migrény předepisovány off-label po pečlivém zhodnocení stavu pacienta, nicméně jejich potenciálního antimigrenózního efektu lze využít u pacientů trpících epilepsií a často koincidentní migrénou.^{4/}

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

Tato léčiva inhibují vstup Ca²⁺ iontů z extracelulárního prostoru do nitra buněk hladké svaloviny cévních stěn, čímž působí proti vazokonstrikci mozkových cév. Inhibují syntézu prostaglandinů a leukotrienů, které se podílejí na vzniku sterilního neurogeního zánětu. Blokují uvolňování serotoninu a mají také efekt na centrální úrovni, kdy brání vzniku a šíření kortikální deprese. Blokátory kalciových kanálů lze užít i u pacientů s migrenózním infarktem v anamnéze, u migrény s prolongovanou aurou či u migrény s kmenovou aurou. S výhodou lze kombinovat s antidepresivy. Zásadně nekombinujeme s betablokátory.^{1/}

Verapamil má terapeutickou dávku v profylaxi migrény 180–240 mg denně. Začínáme většinou dávkou 2x denně 40 mg a dle účinku a snášenlivosti zvyšujeme. Mezi nežádoucí účinky patří hypotenze, zácpa a retence tekutin. S výhodou jej podáváme zejména u hypertoniků a u pacientů s kontraindikací betablokátorů. Nepodávat u převodních poruch srdečních, sick sinus syndromu, při bradykardii, hypotenzi a významné aortální stenóze. Využití verapamilu v profylaxi migrény je v ČR považováno za off-label použití.

Dalším oblíbeným profylaktikem je **cinarizin** v terapeutické dávce 75 mg/den. Léčbu zahajujeme dávkou 25 mg večer a zvyšujeme o 25 mg týdně až na terapeutickou dávku.

ANTIDEPRESIVA

V profylaktické léčbě migrény jsou ze všech skupin antidepressiv prokazatelně účinná pouze tricyklická antidepressiva. Mechanismus účinku těchto léků v léčbě migrény je dán mimo jiné tím, že do jisté míry inhibují 5-HT₂ receptory. Nejrozšířenější je **amitriptylin** v nejčastěji doporučované denní dávce 25–75 mg/den. Léčbu zahajujeme večerní dávkou 25 mg a postupně ji zvyšujeme o 25 mg, mnohdy však vystačíme i s touto minimální dávkou.

Z terapie těmito léky profitují zvláště nemocní s komorbiditou deprese, anxiety, poruchami spánku či s bolestivými syndromy. Z nežádoucích účinků můžeme pozorovat únavu a ospalost (nutno začínat nízkou dávkou), suchost v ústech, zácpu, rozmazané vidění a sexuální poruchy. Ovlivnění adrenergních receptorů je zodpovědné za ortostatickou hypotenzi a palpitace.

Velké naděje byly vkládány do antidepressiv typu SSRI. Bohužel studie prováděné s těmito léčivými vyzněly nejednoznačně. Využití mají se proto hlavně při léčbě komorbidně se vyskytující deprese.

MAGNEZIUM

Nedostatek magnezia se uplatňuje v patofyziologii migrény. Snížená hladina magnezia zesiluje aktivaci NMDA (N-metyl-D-aspartátových) receptorů. Ionty magnezia jsou totiž schopné zablokovat NMDA receptory, které zprostředkovávají rychlý synaptický přenos na většině excitačních synapsí v centrální nervové soustavě. Nízká hladina magnezia může usnadňovat rozvoj kortikální šířící se deprese. Dále může zvyšovat destičkovou agregaci, modulovat serotoninové receptory a usnadňovat uvolnění serotoninu ze zásobních míst neuronů, a tak vést ke snazšímu rozvoji ataky.^{10,11} Hypomagnezemie je u pacientů s migrénou častá, proto se suplementace magnezia uplatňuje v přirozené profylaxi jako první volba u pacientů s méně frekventní (epizodickou) migrénou. Během suplementace magnezia se mohou vyskytnout gastrointestinální nežádoucí účinky v podobě bolesti břicha, průjmu a nevolnosti.^{4,8}

BOTULOTOXIN TYPU A

Léčba lokálně aplikovaným **botulotoxinem typu A** se používá u chronické migrény a zkouší se i u chronické klastrové bolesti hlavy (cluster headache). Zvýšené napětí perikraniálních svalů se zřejmě podílí na zvyšující se frekvenci a chronicitě obtíží. Mechanismus účinku botulotoxinu typu A lze vysvětlit objevením senzitivních vláken, která představují větve intrakraniálních nociceptivních axonů trigeminovaskulárního systému dosahujících extrakraniální tkáň, jako je perióst a perikraniální svaly, tím, že prostupují kosti lebky zevnitř ven v místě švů. Význam této nově objevené anatomické cesty spočívá v průkazu přímé komunikace mezi extrakraniálními a intrakraniálními senzitivními ději. Aplikace botulotoxinu typu A do svalů vně lebky tak může příznivě ovlivňovat migrénu, přestože jde o onemocnění, které vzniká v mozku a zahrnuje aktivaci nociceptivních vláken trigeminovaskulárního systému uvnitř lebky.^{2,11,12}

Botulotoxin typu A se aplikuje intramuskulárně do svalů čela, spánků, šíje a krku na přesně stanovených místech. Léčbu je nutno opakovat po 12–24 týdnech. V této indikaci lék není hrazen v ČR.

CGRP MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Neuropeptid CGRP je klíčovým mediátorem v patofyziologii migrény. Nejslibnějším novým přístupem v profylaktické léčbě jsou monoklonální protilátky schopné blokovat buď přímo CGRP nebo jeho receptor. Tato léčiva jsou specifickou profylaxi založenou na znalostech patofyziologie migrény. CGRP se vyskytuje v centrálním i periferním nervovém systému. Při vzniku akutního záchvatu migrény hraje jeho vysoká hladina klíčovou roli.

Protilátky působí specificky, čímž je minimalizována toxicita a výskyt nežádoucích účinků, které tak často vídáme u nespecifických profylaktik.^{13,14} Mezi jejich výhody patří dlouhý biologický poločas, který umožňuje podávání jednou za měsíc nebo dokonce kvartálně, pozvolná eliminace v retikuloendotelálním systému bez zátěže pro játra a ledviny, a absence lékových interakcí. Dle současných znalostí nevedou CGRP monoklonální protilátky k tvorbě autoprotilátek a ani jinak neovlivňují imunitní systém. Zatím neznáme nutnou délku podávání nebo možnost ukončení léčby při zachování trvalého efektu. V současné době jsou v ČR registrovány čtyři CGRP monoklonální protilátky, v klinické praxi jsou používány zatím jen tři z nich – erenumab, fremanezumab a galkanezumab.¹⁴ Přehled registrovaných CGRP monoklonálních protilátek uvádí **tabulka 2**.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby, na které je vhodné pacienta upozornit, patří:

Erenumab – nejčastější reakce v místě vpichu byly lokalizovaná bolest, zarudnutí a pruritus.

Tab. 2 Přehled CGRP monoklonálních protilátek registrovaných v ČR

léčivá látka	erenumab	fremanezumab	galkanezumab	eptinezumab
léková forma/způsob podání	injekční roztok v předplněném peru či v předplněné injekční stříkačce/s.c.	injekční roztok v předplněném peru či v předplněné injekční stříkačce/s.c.	injekční roztok v předplněném peru/s.c.	koncentrát pro infuzní roztok/i.v.
očekávaný nástup účinku	během prvního týdne po podání	během prvního týdne po podání	během prvního týdne po podání	první den aplikace léčby
doporučená dávka a četnost podání	70 mg, event. 140 mg 1x za měsíc	225 mg 1x za měsíc nebo 675 mg 1x za 3 měsíce	120 mg 1x za měsíc 240 mg (jen úvodní dávka)	100 mg, event. 300 mg i.v. infuzí po dobu 30 minut, 1x za 3 měsíce
druh monoklonální protilátky	plně humánní	humanizovaná	humanizovaná	humanizovaná
cílová struktura pro léčivou látku	receptor CGRP	CGRP	CGRP	CGRP

CGRP – calcitonin gene-related peptide; i.v. – intravenózně; s.c. – subkutánně

Galkanezumab – nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 1\%$) byly reakce v místě vpichu: erytém, pruritus, podlitina a otok.

Fremanezumab – nejčastěji pozorovanými lokálními reakcemi v místě aplikace byla bolest, indurace a erytém.

Aktuálně podáváme léčbu pomocí CGRP monoklonálních protilátek v Centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy.^{15/} Pacient musí splňovat indikační kritéria:

- počet dnů s migrénou za měsíc (MMD): 4 dny a více
- prokázané selhání efektu nebo tolerability dvou a více předchozích nesespecifických perorálních léků různých skupin profylaktik (např. antiepileptikum + antidepressivum) s prokázanou účinností
- alespoň u jedné ze skupin musí být prokázano selhání účinnosti při nejméně tříměsíčním užívání

Nutné je pečlivé vedení kalendáře bolestí hlavy. Celkový efekt terapie posuzujeme po šesti měsících od zahájení léčby, lék je dále hrazen v případě snížení frekvence záchvatů o 50 % a více. Pacienti referují i výrazné snížení intenzity záchvatů migrény a snížení

počtu užívaných analgetik či triptanů. Tím účinně zabraňujeme vzniku bolestí hlavy z nadužívání léků.^{1/}

ORGANIZACE PÉČE O PACIENTA

Po stanovení diagnózy a vyčerpání nespecifické preventivní léčby může neurolog odeslat pacienta do **Centra pro diagnostiku a léčbu bolesti hlavy**.^{15/} Česká neurologická společnost (Sekce pro diagnostiku a léčbu bolesti hlavy) na svých webových stránkách zveřejňuje jejich seznam. V současné době může být pouze v těchto centrech indikována a podávána specifická profylaktická terapie CGRP monoklonálními protilátkami. Méně závažné klinické stavy lze vyšetřovat a léčit ambulantně, včetně podání infuzní léčby. Hospitalizace je nutná pro prvotní určení diagnózy s vyloučením sekundarity obtíží a při těžké atace migrény nebo při jejich komplikacích (status migrenosus, migrenózní infarkt).^{1/}

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme MUDr. Evě Medové za přípravu tématu pro toto vydání.



LITERATURA

1. Ivana Štětkářová a kol., Moderní farmakoterapie v neurologii, 3. rozšířené vydání. 2021; 169–182.
2. Kotas R. Migréna – od patofyziologie k monoklonálním protilátkám. *Neurol. Praxi*. 2019; 20(4): 296–300.
3. Evans RW, et al. Beta-blockers for migraine. *Headache* 2008; 48: 455–460.
4. Nežádal T. Moderní léčba migrény. *Remedia* 2018; 28: 468–474.
5. Messina R, et al. Candesartan in migraine prevention: results from a retrospective real-world study. *J Neurol*. 2020; 267: 3243–3247.
6. Sánchez-Rodríguez C, et al. Real world effectiveness and tolerability of candesartan in the treatment of migraine: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3846.
7. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií EpiStop 2021.
8. Peikert A, et al. Prophylaxis of Migraine with Oral Magnesium: Results from a Prospective, Multi-Center, Placebo-Controlled and Double-Blind Randomized Study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–263.
9. Kotas R. Současný pohled na patofyziologii migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 654–661.
10. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3): 369–379.
11. Diener HC, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804–814.
12. Zhang XCh, et al. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels. Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia* 2016; 36(9): 875–886.
13. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care* 2019; 25(2 Suppl): S23–S34.
14. Nežádal T a kol. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(4): 445–451.
15. Centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy dostupné zde: <https://www.czech-neuro.cz/sekce/sekce-pro-diagnostiku-a-lecbu-bolesti-hlavy/centra-pro-diagnostiku-a-lecbu-bolesti-hlavy/>

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékařníků.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Redakční rada: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., Pediatriká klinika FN Brno; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10