

Predstavujú CGRP monoklonálne protilátky pokrok v profylaxii migrény?

Doc. RNDr. Ingrid Tumová, CSc.

Farmaceutická fakulta, Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita Komenského v Bratislave

Migréna je neurologické ochorenie, ktoré výrazne znižuje kvalitu života pacientov. Podľa štatistických údajov jej výskyt je vysoký, uvádza sa, že ide o tretie najčastejšie sa vyskytujúce ochorenie. Migréna je často poddiagnostikovaná, nesprávne diagnostikovaná a nesprávne liečená. V terapii sa používajú analgetiká, nesteroidové antiflogistiká, triptány a liečivá z iných farmakologických skupín. Dostupná liečba je v mnohých prípadoch neuspokojivá. V ostatných rokoch sa výskum zamerl na ovplyvnenie bolesti a vazodilatácie prostredníctvom blokády proteínového fragmentu CGRP (calcitonin gene-related peptide) prípadne jeho receptora.

Kľúčové slová: migréna, akútna, chronická a preventívna liečba, CGRP monoklonálne protilátky.

Do CGRPs monoclonal antibodies represent a progress in the prophylaxis of migraine?

Migraine is a neurological disease that significantly reduces the quality of life of patients. According to statistics, its incidence is high, it is reported to be the third most common disease. Migraine is often underdiagnosed, misdiagnosed and treated incorrectly. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, triptans and drugs from other pharmacological groups are used in therapy. The available treatment is in many cases unsatisfactory. In recent years, research has focused on influencing pain and vasodilation through blockade of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor.

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

Prakt. lekár., 2020;10(1-2):7-12

Úvod

Migréna je najzávažnejšou primárnou bolesťou hlavy. Ide o bolesť, pri ktorej nie je možné detegovať štrukturálne lézie ani iné somatické ochorenia, ktoré by mali s bolesťami hlavy priame súvislosti. Tým sa odlišuje od sekundárnej bolesti hlavy, ktorá má štrukturálny podklad (meningitída, nádor mozgu...). Rekurentné ataky pulzujúcej bolesti sú často sprevádzané ďalšími symptómami ako sú vegetatívne príznaky – nauzea, vracanie, hnačky alebo naopak obštipácia; senzorické – fotofóbie (precitlivosť na svetlo), fonofóbie (precitlivosť na zvuky), poruchy videnia, osmofóbie (precitlivosť na pachy) (1). Už pred nástupom migrény môžu pacienti pociťovať stratu nálady, únavu, vyčerpanosť (prodromálna fáza migrenózneho záchvatu). U niektorých jedincov (asi u 20 – 30 %) sa pridružuje zrková aura – farebné svetielka, fosfény, fopsie (biele, tmavé alebo farebné škvrny) prípadne senzitivná aura (mravenčenie na rukách, ramenách, tvári), poruchy reči a bolesti hlavy stredne silnej až silnej intenzity, najčastejšie jednej polovice hlavy (hemikrania). Príčinou aury je pokles prekrvenia v mozgovom kmeni a retikulárnej formácii. V ďalšej fáze do-

chádza k vazodilatácii aktiváciou trigeminovaskulárneho systému a uvoľneniu neuromediátorov a vzniká neurogénny sterilný zápal, ktorý je jednou z príčin bolesti hlavy (2). Migréna sa vyskytuje trojnásobne častejšie u žien. Treba si uvedomiť, že postihuje predovšetkým ľudí v produktívnom veku. Intenzita bolesti hlavy pri záchvatoch je silná a zhoršuje sa pri fyzickej záťaži. Následkom toho dochádza k strate produktivity, ktorá sa klasifikuje ako absentizmus (pracovná neschopnosť) alebo prezentizmus (zníženie pracovného výkonu). Vzhľadom na častý výskyt a nepriaznivý vplyv na kvalitu života predstavuje migréna významný zdravotnícky i socioekonomický problém. Na Slovensku nie sú známe informácie o prevalencii a incidencii tohto ochorenia, ale prieskum, ktorý sa uskutočnil v ôsmich európskych krajinách ukázal, že migréna je ochorenie nielen časté, ale aj mimoriadne nákladné (1200 eur na pacienta, odhad celkových ročných nákladov viac ako miliarda eur) (3).

Terapeutické možnosti liečby migrény

Liečebná stratégia spočíva jednak v režimových opatreniach – eliminácia

spúšťacích faktorov (úprava životosprávy, dodržiavanie spánkového režimu, stravovacích návykov) a na základe správnej diagnostiky (vylúčiť iný typ bolesti hlavy) sa odporúča farmakologická liečba v závislosti od typu migrenózných záchvatov. Farmakologická liečba migrény sa delí na **akútnu** (abortívnu) a **preventívnu** (profylaktickú).

Cieľom akútnej liečby je čo najrýchlejšie potlačenie bolesti hlavy a ďalších sprievodných príznakov. Na akútnu liečbu migrény sa používajú liečivá nešpecifické (neopiooidné a opiooidné analgetiká) a špecifické (triptány). Nešpecifické antimigreniká sa používajú v liečbe ľahších záchvatov migrény. Odporúčajú sa analgetiká/antipyretiká – paracetamol 500 – 1000 mg p.o., nesteroidové antiflogistiká (NSA) – neselektívne inhibitory cyklooxygenázy (COX1/COX2) – kyselina acetylsalicylová 500 – 1000 mg p.o., ibuprofén 400 – 800 mg p.o., diklofenak 50 – 100 mg p.o., naproxén 500 – 1000 mg p.o., preferenčné inhibitory COX – nimesulid 100 – 200 mg. Nešpecifické antimigreniká poskytnú úľavu aj od nemigrenózných bolestí. Tradíciu v liečbe migrény má aj indometacín vo forme 50 – 100 mg čapíkov. Bežné analgetiká sa

odporúčajú, ak záchvaty nie sú časté. Ak ich pacient užíva viac ako štvrt roka 15 a viac dní v mesiaci, vzniká tzv. medication overuse headache (bolesť hlavy spôsobená nadužívaním liekov) (4,5).

V liečbe migrény sa využívajú aj **opioidné analgetiká** najmä pri silných bolestiach v pohotovostných ambulanciách. Treba však povedať, že ich použitie je diskutabilné. Viaceré práce demonštrovali ich nedostatočnú účinnosť (6). Prelom v liečbe migrény sa datuje od začiatku deväťdesiatych rokov, keď boli do klinickej praxe zavedené **agonisty 5-HT_{1B/D} receptora tzv. triptány** (sumatriptán, rizatriptán, eletriptán) (tabuľka 1). Navodzujú selektívnu vazokonstrikciu dilatovaných subdurálnych cerebrálnych tepien, blokujú vyplavovanie vazopresorických peptidov (napr. substancie P, CGRP – calcitonin gene-related peptide, neurokinínu), a tým zabraňujú vzniku perivaskulárneho zápalu (7). Pred zavedením triptánov do klinickej praxe sa používali pri závažných migrénach neselektívne agonisty 5-HT receptorov ergotamín a dihydroergotamín. Vzhľadom na počet hlásených nežiaducich účinkov (ergotizmus, fibrotické reakcie) Európska lieková agentúra (EMA) deklarovala, že pomer riziko/prínos nie je priaznivý a pozastavila ich použitie. V súčasnosti nie je v SR žiadny liek s týmito liečivami registrovaný.

Aj keď triptány predstavujú v súčasnosti optimálnu liečbu akútneho migrenózneho ataku, má ich použitie určité obmedzenia, riziká (kontraindikované sú u pacientov s infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, arytmiami, cievnou mozgovou príhodou, nekontrolovanou artériovou hypertenziou, poškodením pečene). U niektorých pacientov sa vyskytujú nežiaduce účinky (alergie, parestézie, malátnosť, bolesť na hrudi) (8). Uvedené faktory motivujú vedecké tímy hľadať nové, účinnejšie a bezpečnejšie liečivá.

Agonisty 5-HT_{1F} receptora (ditany)

V súčasnosti sú v klinickom skúšaní liečby migrény s aurou i bez aury tzv. ditany – napr. lasmiditan (selektívny agonista serotonínového 5-HT_{1F} receptora). Zatiaľ čo triptány majú indolovú štruktúru, ktorá sa veľmi podobá 5-HT receptoru,

Tabuľka 1. Prehľad triptánov registrovaných v SR

Triptán (dávka)	Nástup účinku (min.)	Eliminačný polčas (h)
Eletriptán 40 – 80 mg p.o.	30 – 60	4
Rizatriptán 5 – 10 mg p.o.	30 – 60	2 – 3
Sumatriptán p.o. 50 – 100 mg i.n. 20 mg s.c. 6 mg	30 – 60 10 – 15 10	2 – 3

p.o. perorálne; i.n. intranazálne; s.c. subkutánne

ditany majú indolovú skupinu nahradenú pyridín-piperidínovým skeletom. Triptány sa nešpecificky viažu na 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptory a s rôznou afinitou sa viažu i na 5-HT_{1F} receptory a spôsobujú vazokonstrikciu dilatovaných meningeálnych ciev. Ditany sa selektívne viažu na 5-HT_{1F} receptor a vazopresorické účinky neboli dokázané. Výsledky klinických skúšok sú veľmi perspektívne, lasmiditan v dávke 200, ale aj 100 mg bol účinný a dobre tolerovaný pacientmi pri liečbe akútnej migrény aj u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Predpokladá sa, že lasmiditan bude liekom druhej voľby u pacientov, ktorí neadekvátne reagovali na liečbu triptánmi alebo liečivo prvej línie u pacientov s kardiovaskulárnym rizikom (9).

Cieľom **preventívnej** (profylaktickej) liečby je zníženie frekvencie, skrátenie doby trvania a závažnosti záchvatov migrény. Táto liečba sa odporúča pacientom, u ktorých je frekvencia záchvatov migrény zvýšená (3 a viac záchvatov mesačne a jednotlivé záchvaty trvajú dlhšie ako 48 h, prípadne sa odporúča pacientom, ktorí nemôžu užívať triptány z dôvodu kontraindikácií. Používajú sa liečivá rôznych farmakologických skupín (antidepresíva – amitriptylín (50 – 150 mg p.o.), venlafaxín (75 – 150 mg p.o.), antikonvulzíva – topiramát (25 – 100 mg p.o.), valproát sodný (500 – 1500 mg p.o.), betablokátoary – metoprolol (100 – 200 mg p.o.), blokátory vápnikových kanálov – flunarizín (5 – 10 mg p.o.), onabotulotoxín A, magnézium...).

Aj keď na prvý pohľad sa zdá, že na akútnu i preventívnu liečbu migrény je široká paleta dostupných liečiv, treba povedať, že ich účinnosť je v mnohých prípadoch diskutabilná (3). Preto vývoj nových farmák – antimigreník s akútnym aj profylaktickým účinkom znamená veľký pokrok v manažmente pacientov s migrénou. V súčasnosti sa pozornosť vedeckých

tímov zameriava na skupinu látok fungujúcich na špecifickej molekulárnej dráhe v oblasti jednej dôležitej molekuly – CGRP (calcitonin gene-related peptide).

Úloha CGRP (calcitonin gene-related peptide) „kalcitonínovému génu podobný peptid“ v patogeneze migrény

CGRP je neuropeptid, ktorý sa uvoľňuje z trigeminových perivaskulárnych nervových zakončení, dilatuje cerebrálne a durálne cievy, degranuluje mastocyty a okrem toho participuje na prenose bolesti. Výsledky štúdií naznačujú, že pri migréne aktivácia trigeminálnych nervov uvoľňuje CGRP a ďalšie peptidy, ktoré spôsobujú uvoľňovanie prozápalových mediátorov. Tieto mediátory sa uvoľňujú v priebehu hodín až dní v súlade so 4 až 72 hodinovým trvaním typickej epizódy migrény. Zvýšená syntéza a uvoľňovanie CGRP by mohla byť sprostredkovaná aktiváciou mitogénom aktivovaných proteínkinázových dráh, ktoré môžu byť zasa modulované endogénnymi zápalovými látkami, ako je TNF-alfa a môžu byť ovplyvnené liečivami, ako je sumatriptán (10). Štúdie ukázali, že intravenózna infúzia CGRP vyvolala migrenózne bolesti hlavy u migrenikov, ale nie u kontrolných probandov. To ukazuje na úlohu CGRP pri vzniku migrény (11). Niektoré biologické liečivá na liečbu migrény sú zamerané na tento peptid, iné na jeho receptory. Keďže liečba je zameraná na jednu konkrétnu bielkovinu, resp. jeden konkrétny receptor, je veľmi presná a cielená. Predpokladá sa aj nízky výskyt nežiaducich účinkov.

Antagonisty receptora CGRP (gepanty) – liečivá s malou molekulou

Antagonisty CGRP receptora s malou molekulou sú novou perspek-

tívnou skupinou liečiv v terapii akútnej migrény nazývanou gepanty. Ich výhodou je, že nespôsobujú priamu vazokonstrikciu na rozdiel od niektorých triptánov. Prvé liečivo olcegepant bolo študované už v roku 2004. V ďalších rokoch boli pripravené ďalšie gepanty (počet 7) (atogepant, BI 44370, MK-3207, olcegepant, rimegepant, telcagepant, ubrogepant), ale u niektorých boli klinické štúdie ukončené z dôvodu identifikácie nežiaducich účinkov (BI 44370, MK-3207, olcegepant, telcagepant). Ako príklad môžeme uviesť telcagepant, ktorý aj keď vykazoval klinický účinok, riziko hepatotoxicity bolo príliš vysoké (12), s olcegepantom boli klinické štúdie ukončené kvôli aplikáčnej ceste (intravenózna aplikácia) (13). Gepanty rýchlo prenikajú do mozgu, pôsobia rýchlo; sú však metabolizované v pečeni, takže existuje vyšší potenciál pre interakcie a aj možnosť potenciálneho poškodenia pečene.

Peptidové monoklonálne protilátky proti kalcitonínovému génu (CGRP) alebo receptoru CGRP – biologické liečivá

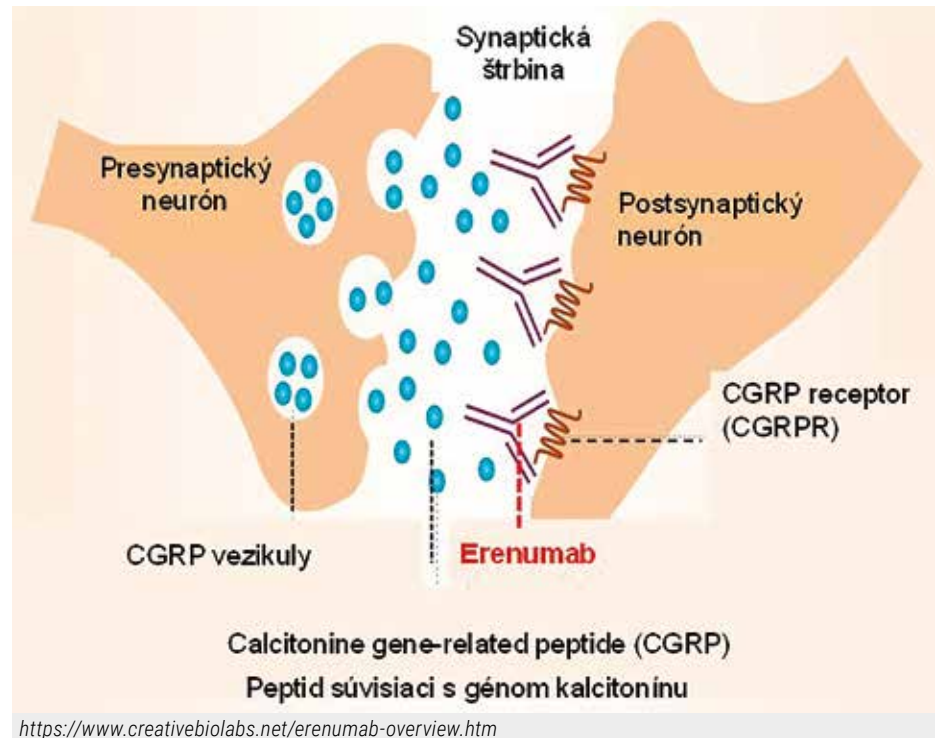
Doteraz boli vyvinuté štyri peptidové monoklonálne protilátky (mAb) proti CGRP alebo proti jeho receptoru (tabuľka 2). Ich výhodou je vysoká špecificita, nízka toxicita a dlhý polčas eliminácie. Nemetabolizujú sa v pečeni ani neeliminujú obličkami.

Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť monoklonálnych protilátok (mAb), ktoré ovplyvňujú dráhu CGRP a sú indikované na preventívnu liečbu migrény. V roku 2018 bola schválená na prevenciu epizodickej migrény a chronickej migrény tak americkým Úradom pre potraviny a liečivá (FDA) ako aj Európskou agentúrou pre lieky (EMA) prvá monoklonálna protilátka na preventívnu liečbu migrény dospelých pacientov, ktorí majú najmenej 4 migrenózne dni počas mesiaca – erenumab (liek Aimovig®). Ďalším prípravkom schváleným FDA i EMA na preventívnu liečbu migrény je liek Ajovy® s účinnou látkou fremanezumab ako aj liek (Emgality®) s účinnou látkou galkanezumab (v klinickej praxi je zatiaľ nedostupný). Eptinezumab je v procese schvaľovania FDA.

Tabuľka 2. Prehľad peptidových monoklonálnych protilátok proti kalcitonínovému génu (CGRP) (ligand) alebo receptoru v poradí podľa cieľových a abecedných protilátok anti-CGRP (14).

Liečivo	Typ protilátky	Cieľ	Aplikačná cesta	Interval medzi podaním
Erenumab (AMG-334)	humánna	receptor	subkutánna injekcia	4 týždne
Eptinezumab (ALD403)	humanizovaná	ligand	intravenózna infúzia	12 týždňov
Fremanezumab (TEV-48125)	humanizovaná	ligand	subkutánna injekcia	mesiac alebo 3 mesiace
Galkanezumab (LY2951742)	humanizovaná	ligand	subkutánna injekcia	4 týždne

Obrázok 1. Mechanizmus účinku erenumabu



Erenumab

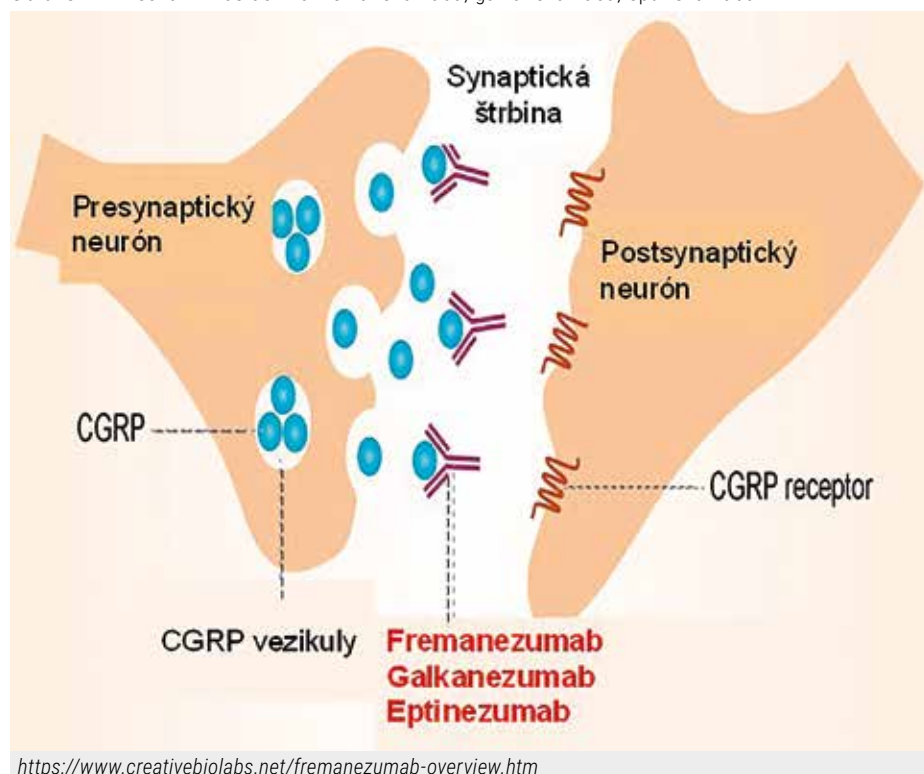
Klinické štúdie potvrdili účinnosť aj bezpečnosť erenumabu (18). Jeho účinnosť bola potvrdená u pacientov bez predchádzajúcej preventívnej liečby, ale aj u pacientov, u ktorých zlyhali predchádzajúce profylaktické liečby. Výrazne znižuje počet dní, počas ktorých majú pacienti migrénu. Je určený pacientom, ktorí mali ataky migrény aspoň 4 dni v mesiaci. Je indikovaný na preventívnu liečbu.

Mechanizmus účinku erenumabu

Počas migrény aktívované primárne senzorické neuróny (meningeálne nociceptory) v trigeminálnom gangliu uvoľňujú CGRP z ich periférne vyčnievajúcich nervových zakončení umiestnených vo vnútri meningov. Tento CGRP peptid sa potom viaže a aktivuje CGRP receptor, ktorý je lokalizovaný okolo meningeálnych ciev, čo spôsobuje vazodilatáciu, degranuláciu žírnych bu-

niiek a extravazáciu plazmy. CGRP receptor je komplex receptorov podobných kalcitonínovému receptoru (CALCRL) a proteínu modifikujúceho aktivitu receptora 1 (RAMP1), ktorý obsahuje vezikuly s CGRP. Erenumab sa zameriava na extracelulárne domény CGRP receptora, blokuje signalizáciu CGRP-CGRP receptor, a tým sa vysvetľuje jeho účinnosť pri liečbe migrény (obrázok 1).

Údaje o bezpečnosti erenumabu k dnešnému dňu sú konzistentné a vykazujú podobnú mieru nepriaznivých udalostí ako placebo v klinických štúdiách u pacientov s epizodicou aj chronickou migrénou. Medzi najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sa zaznamenali reakcie v mieste vpichu, zápcha, svalové kŕče a svrbenie. Odporúčaná dávka je 70 mg erenumabu každé 4 týždne. Pre niektorých pacientov môže byť prospešná dávka 140 mg každé 4 týždne. Každá dávka 140 mg sa podáva buď ako jedna subkutánna injekcia/pero s obsahom 140 mg alebo dve subkutánne injekcie

Obrázok 2. Mechanizmus účinku fremanezumabu, galkanezumabu, eptinezumabu

<https://www.creativebiolabs.net/fremanezumab-overview.htm>

po 70 mg. Klinický prínos sa prejaví do 3 mesiacov. U pacientov bez odpovede po 3 mesiacoch liečby treba zväžiť jej ukončenie (19).

Fremanezumab

Fremanezumab je indikovaný na profylaxiu migrény dospelých pacientov, ktorí majú migrenózne ataky najmenej 4 dni za mesiac. Liek sa podáva subkutánne buď v dávke 225 mg mesačne alebo sa aplikuje raz za tri mesiace v dávke 675 mg fremanezumabu.

Mechanizmus účinku

Fremanezumab je humanizovaná IgG2 Δ a/kappa monoklonálna protilátka odvodená z myšieho prekursora. Fremanezumab sa selektívne viaže na ligand CGRP a blokuje väzbu oboch izoformiem CGRP (α - a β -CGRP) na receptor CGRP. Zatiaľ čo presný mechanizmus účinku, ktorým fremanezumab zabraňuje záchvatom migrény nie je známy, predpokladá sa, že prevencia migrény sa dosahuje jeho modulačným účinkom na trigeminálny systém. Preukázalo sa, že hladiny CGRP sa počas migrény významne zvyšujú a vracajú sa na normálnu hodnotu po utíšení bolesti hlavy (20), (obrázok 2). Mechanizmus ďalších dvoch humanizovaných monoklonálnych pro-

tilátok galkanezumabu a eptinezumabu je rovnaký.

Galcanezumab

Galcanezumab je humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG4, ktorá sa viaže na CGRP, čím zabraňuje jeho biologickej aktivite. Je indikovaný na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni mesačne. Odporúčaná dávka je 120 mg galcanezumabu podávaná subkutánne jedenkrát mesačne, s počiatočnou nasycovacou dávkou 240 mg.

Eptinezumab

Eptinezumab je zatiaľ jediná humanizovaná IgG₁ mAb, ktorá sa podáva vo forme 30-minútovej i.v. infúzie jedenkrát za 12 týždňov. Je indikovaný na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni mesačne.

Subkutánne podané mAb vykazujú účinkov v priebehu prvého týždňa po aplikácii, eptinezumab aplikovaný i.v. inhibuje vznik záchvatu už počas prvého dňa.

Záver

V posledných desiatich rokoch bol zaznamenaný veľký pokrok vo vývoji liečiv na liečbu migrény. Výskum sa zamerá

na látky, ktoré by sa mohli cielene použiť na liečbu akútnej i preventívnej migrény. Pozornosť sa venovala štúdiu ditanov (agonistov receptorov 5-HT_{1F}), gepantov (antagonistov CGRP receptora) a monoklonálnym protilátkam proti CGRP. Vývoj ditanov, gepantov a anti-CGRP na liečbu migrény je jedným z najväčších pokrokov v liečbe migrény.

Treba si však uvedomiť, že CGRP a jeho receptor sú prítomné nielen vo vaskulatúre, ale aj v periférnom a centrálnom nervovom systéme a podieľajú sa na niekoľkých fyziologických procesoch. CGRP je silný vazodilatátor, a preto existuje teoretické riziko, že blokáda CGRP môže predstavovať riziko u pacientov s komorbiditami, ako sú kardiovaskulárne choroby. Okrem toho sú stále neznáme dlhodobé účinky blokády CGRP. Doteraz neboli pozorované žiadne kardiovaskulárne účinky, výskyt kardiovaskulárnych alebo cerebrovaskulárnych chorôb bol však v sledovaných populáciách veľmi nízky; priemerný vek pacientov v rôznych štúdiách sa pohyboval od 39 do 43 rokov. Na zistenie účinku blokády CGRP na veľmi zriedkavé udalosti by bolo potrebné podávať a zároveň sledovať anti-CGRP mAb na omnoho väčšej populácii, čo sa pravdepodobne dosiahne iba po uvedení lieku na trh. Avšak na základe súčasných poznatkov, prínos blokovania CGRP u pacientov s migrénou presahuje možné riziko. Peptidové monoklonálne protilátky proti CGRP alebo receptoru pre CGRP ponúkajú pacientom s migrénou zlepšenie kvality života, zníženie absencie v zamestnaní alebo v škole, umožnia im žiť normálny život, a to je benefit pre celú spoločnosť zo sociologického i ekonomického pohľadu.

Literatúra

1. Young WB, Silberstein SD. Migraine: spectrum of symptoms and diagnosis. In: Continuum Headache. 2006; 12:67-86.
2. Buture A, Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Current understanding on pain mechanism in migraine and cluster headache. Anesth Pain Med. 2016; (3): e 35190
3. Turčáni P. Liečba migrény na Slovensku – súčasnosť a perspektívy. Neurol. prax; 2018; 19 (6): 457- 459.
4. Tepper SJ. Medication-Overuse Headache. Continuum. 2012;18 (4):807-22.
5. Miceli A and Robblee J, Medication-overuse headache CMAJ March 12, 2018; 190 (10) E296. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.171101>
6. Friedman BW, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migra-

- ine. *Neurology* 2017; Oct 18; [e-pub]. Dostupné na: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004642>
7. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a metaanalysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668-1675.
8. Nežádal T. Moderná liečba migrény. *Remedia* 2018; 28 (5): 468-474.
9. Bernice Kuca, BA, MS, Stephen D. Silberstein, MD, Linda Wietecha, BSN, MS, Paul H. Berg, MS, Gregory Dozier, MPH, and Richard B. Lipton, MD, on behalf of the COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan an effective acute treatment for Migraine A phase 3 randomized study *Neurology*® 2018; 91:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000006641
10. Durham PL. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Headache. 2006; 46 (Suppl 1): S3-S8.
11. Kotas R. Nové perspektívy liečby migrény. *Neurológia pre prax* 2017; 18 (3):156-159.
12. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia*. 2015; 36:148-161.
13. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004; 350:1104-1110.
14. ThienPhu Do, Song Guo, Messoud Ashina. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *The Journal of Headache and Pain*. 2019; 20: 37.
15. Shreiber AM. Idaho State University, Pocatello, Idaho, Erenumab (Aimovig) for Migraine Prophylaxis in Adults, *Am Fam Physician*. 2019;(12):781-782.
16. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13:1100-1107.
17. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: results of the phase 1 program. *Cephalalgia*. 2014; 34:483-492.
18. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *The Journal of Headache and Pain*. 2019; 20: 66.
19. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomised trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38(6):1026-1037.
20. Matalová P.: Fremanezumab. *Remedia*. 2019; 29: 514-518.

Doc. RNDr. Ingrid Tumová, CSc.

Farmaceutická fakulta, Katedra farmakológie a toxikológie,
Univerzita Komenského v Bratislave
Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava
tumova@fpharm.uniba.sk