Migréna – od patofyziologie k monoklonálním protilátkám

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Tento systematický přehled shrnuje klinický obraz a existující znalosti o patofyziologii migrény v současnosti. V patofyziologii migrény hraje rozhodující úlohu aktivace trigeminovaskulárního systému a uvolnění calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P a neurokininu A. Tyto mediátory vedou ke sterilnímu perivaskulárnímu neurogennímu zánětu na meningách. Pozornost je směřována zejména k CGRP, který se zdá být klíčovým mediátorem v patofyziologii migrény. Nejslibnějším novým přístupem v profylaktické léčbě jsou monoklonální protilátky schopné blokovat buď CGRP nebo jeho receptor, jako je erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab. V trigeminovaskulárním systému aktivace určitých subtypů TRP kanálů (Transient Receptor Potential channels), tzv. TRPV1 a TRPA1 je zodpovědná za uvolnění CGRP a dalších mediátorů z trigeminových nociceptivních neuronů. Profylaktické účinky botulotoxinu A na záchvaty migrény se vysvětlují rovněž ovlivněním TRPV1 a TRPA1 kanálů meningeálních nociceptorů. Nedávno se pozornost soustředila také na další slibnou molekulu, tzv. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide – 38 (PACAP 38), který se zdál být zajímavou molekulou u migrény. Avšak profylaktický účinek monoklonálních protilátek proti tomuto peptidu nebyl potvrzen.

Klíčová slova: migréna, trigeminovaskulární systém, Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP), TRP kanály (Transient Receptor Potential channels), monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru, Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide – 38 (PACAP).

Migraine – from pathophysiology to monoclonal antibodies

This systematic review summarizes the clinical manifestations and the existing knowledge about the pathophysiology of migraine. In the pathophysiology of migraine the activation of trigeminovascular system and the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P and neurokinin A plays the most important role. These mediators lead to the sterile perivascular neurogenic inflammation in meninges. The attention is targeted especially to the CGRP, which seems to be the key mediator in the pathophysiology of migraine. The most promising new approach in the prophylactic treatment are monoclonal antibodies able to block either CGRP or its receptor, such as erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab. In trigeminovascular system activation of certain subtypes of TRP (transient receptor potential) channels, so called TRPV1 and TRPA1 is responsible for the release of CGRP and other mediators from trigeminal nociceptive neurons. The preventative effect of onabotulinumtoxin A on migraine attacks is explained by influence on TRPV1 and TRPA1 channels of meningeal nociceptors as well. The most promising new approach in the prophylactic treatment are monoclonal antibodies able to block either CGRP or its receptor, such as erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab. Recently attention has focused on pituitary adenylate cyclase-activating peptide – 38 (PACAP38), which seemed to be an interesting molecule in migraine. However preventative effect of monoclonal antibodies against this peptide was not confirmed.

Key words: migraine, trigeminovascular system, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), TRP (Transient Receptor Potential) channels, monoclonal antibodies against CGRP or its receptor, Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide – 38 (PACAP38).

Migréna

Migréna je třetí nejběžnější onemocnění a šestá nejčastější příčina disability na světě.

tě. Nejvyšší prevalence je v Evropě a Severní Americe (celkově 12,6–14,7 %, z toho u žen kolem 18 % a u mužů 6,5–8 %). Nejnížší výskyt je

v Africe a Asii. Záchvaty migrény znemožňují běžné denní aktivity (snížení až ztráta pracovní schopnosti i využití volného času). Silné zá-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D., kotas@fnplzen.cz

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 00 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(4): 296–300

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 16. 7. 2019

chvaty vyžadují klid na lůžku. Pro společnost se jedná o velkou ekonomickou zátěž. Proto je nutné co nejúčinněji migrénu léčit. Výsledky výzkumu v posledních desetiletích umožnily hlubší poznání podstaty této nemoci, což má za následek zavádění nových vysoce specifických léků, jejichž vývoj vychází ze znalosti patofyziologických mechanismů. Sledování této cesty od patofyziologie přes zavedení triptanů až po zcela novou terapii monoklonálními protilátkami je věnován tento článek (Kotas, 2015).

Patofyziologie

Bolest hlavy u migrény je způsobena stimulací (depolarizací) nociceptivních trigeminových nervových vláken patřících **k trigeminovaskulárnímu systému**. Jedná se o nervová vlákna obklopující piální, durální arterie, velké mozkové cévy a velké žilní splavy. Nervová vlákna tvoří adventiciální pleť ve stěně těchto cév. Tyto neurony jsou součástí oftalmické větve trigeminového nervu.

Při stimulaci (depolarizaci) trigeminovaskulárního systému se z perivaskulárních nervových zakončení uvolňují vazoaktivní neurotransmitery, jako je **Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP)**, substance P a neurokinin A, které způsobují vazodilataci meningeálních cév a sterilní perivaskulární neurogenní zánět. Stimulace (depolarizace) trigeminovaskulárního systému, vazodilatace meningeálních cév a sterilní perivaskulární zánět jsou odpovědné za bolest hlavy u migrény (Pietrobon et al., 2003; Kotas, 2011). Bolestivé signály z trigeminovaskulárního systému pak běží po trigeminové dráze do mozku. Nociceptivní vlákna trigeminovaskulárního systému končí v trigeminovém nc. caudalis a v zadním rohu horních krčních míšních segmentů C1 a C2. Tyto struktury se nazývají trigeminocervikální komplex. V trigeminocervikálním komplexu jsou vzruchy přepojeny na druhý senzitivní neuron a vedeny přes ventro-posteromediální thalamus dále do kůry.

Sterilní perivaskulární zánět vzniká tak, že vazoaktivní neurotransmitery, zejména CGRP vedou k uvolnění zánětlivých mediátorů, jako jsou serotonin, histamin a prostaglandiny, z aktivovaných a degranulovaných durálních mastocytů. Ty se nacházejí v blízkosti krevních cév v těsném kontaktu se zakončeními nociceptivních neuronů trigeminovaskulárního systému.

Významnou roli mezi zánětlivými mediátory hraje serotonin. Při záchvatu se váže na serotoni-

nové 5-HT₂ receptory v endoteliálních buňkách intrakraniálních krevních cév. Tyto receptory mají vazodilatační a prozánětlivé působení tím, že vyvolávají tvorbu oxidu dusnatého. Podílí se tak na rozvoji migrény. Opačný účinek mají serotoninové 5-HT_{1B} receptory lokalizované rovněž ve stěně intrakraniálních krevních cév, jejichž aktivace vyvolá vazokonstrikci a ruší tak vliv 5-HT₂ receptorů. Další důležité receptory jsou serotoninové 5-HT_{1D} lokalizované na trigeminových nervových zakončeních trigeminovaskulárního systému. Agonisté tohoto typu receptorů po vazbě na receptor zabraňují uvolnění CGRP, substance P a neurokininu A, a tím dokáží zabránit vzniku sterilního perivaskulárního zánětu. Triptany, vysoce účinné léky ke zvládnutí ataky bolesti hlavy u migrény, jsou agonisté obou podjednotek 5-HT₁ receptorů, tedy B i D (5HT_{1B/1D}) (Pietrobon et al., 2003; Kotas, 2011).

Pro uvolnění vazoaktivních neurotransmiterů CGRP, substance P a neurokininu A je rozhodující aktivace určitých typů **TRP kanálů (Transient Receptor Potential channels)** přítomných na nociceptivních neuronech trigeminovaskulárního systému. TRP kanály jsou membránové iontové kanály, které se uplatňují při percepci bolesti, reagují také na změny pH a tepelné podněty. Podněty působící na tyto kanály vedou k influxu Na⁺ a Ca²⁺, a tím přispívají k depolarizaci membrány nociceptivních vláken (Dussor et al., 2014).

Z hlediska migrény jsou nejdůležitější vanilloidní TRPV1 a ankyrinové TRPA1 kanály. Jsou společně lokalizovány na nemyelinizovaných nebo slabě myelinizovaných nociceptivních C- a A delta neuronech trigeminovaskulárního systému (Benemei et al., 2014). TRPV1 a TRPA1 kanály se vyskytují na stejných nociceptivních neuronech, které obsahují také CGRP, substanci P a neurokinin A. Aktivace TRPV1 a TRPA1 kanálů vede nebo podporuje uvolnění CGRP, substance P a neurokininu A z periferních zakončení těchto nociceptorů, což má za následek rozvoj sterilního perivaskulárního zánětu (Benemei et al., 2013).

U migrény s aurou aktivaci TRP kanálů způsobuje nejspíše elektrická porucha v mozkové kůře u migreniků zvaná **korová šířící se deprese elektrické aktivity (Cortical Spreading Depression – CSD)**. CSD začíná v okcipitální kůře a vyznačuje se koncentrickou vlnou depolarizace neuronů, která pomalu postupuje po mozkové kůře z okcipitál-

ního kortexu směrem dopředu. Je následována přechodným zastavením veškeré synaptické aktivity neuronů. Zahájení korové šířící se deprese vyžaduje aktivaci N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Zvýšená náchylnost mozkové kůry u migreniků ke vzniku CSD se vysvětluje korovou hyperexcitabilitou. Nasvědčuje pro ni snížená nebo chybějící habituace na opakované stimuly u různých evokovaných potenciálů. **CSD je považována za příčinu klinických příznaků aury.** Je provázena význačnými změnami krevního průtoku, které lze pozorovat pomocí metody SPECT. Nápadná je zejména tzv. šířící se hypoperfuze postihující korovou oblast v místě přechodného zastavení synaptické aktivity neuronů (Kotas, 2015). CSD může vést k aktivaci TRPV1 kanálů, neboť během CSD stoupá extracelulární koncentrace K⁺ a dramaticky také H⁺. Byla demonstrována aktivace TRPV1 kanálů nízkým extracelulárním pH. To může být způsob, jakým CSD vede prostřednictvím TRPV1 kanálů k uvolnění CGRP a dalších neurotransmiterů (Meents et al., 2010).

U migrény bez aury byly při atace prokázány obdobné změny perfuze pomocí PET, které ukazují na přítomnost CSD bez zjevného klinického korelátu. Jindy mohou být TRP kanály aktivovány přímo některými exogenními činidly. Alkoholické nápoje vyvolávají migrénu asi u 40 % pacientů. Etanol působí jako stimulace TRPV1 kanálů pravděpodobně proto, že snižuje prahovou teplotu pro aktivaci kanálu o 8 °C z 42/43 na 35 °C, což je hodnota pod normální tělesnou teplotou. Etanol působením na TRPV1 kanály způsobuje také uvolnění CGRP a vazodilataci meningeálních cév (Benemei et al., 2014; Benemei et al., 2013).

Cigaretový kouř je rovněž znám svojí schopností vyvolávat nebo zhoršovat záchvaty migrény u vnímavých jedinců. Několik komponent cigaretového kouře, jako je akrolein, krotionaldehyd, acetaldehyd a nikotin jsou agonisté TRPA1 kanálů. Aplikace akroleinu do nosní sliznice u krysy vyvolá ipsilaterální meningeální vazodilataci a neurogenní zánět aktivací TRPA1 kanálů s následným uvolněním CGRP (Benemei et al., 2014; Benemei et al., 2013).

Profylaktické účinky botulotoxinu A na záchvaty migrény se vysvětlují ovlivněním TRPV1 a TRPA1 kanálů meningeálních nociceptorů (Zhang et al., 2016).

Botulotoxin typu A (Botox) je relativně novým typem léčby chronické migrény. Je schvá-

len k léčbě i v ČR. Injekce botulotoxinu se aplikují do svalů čela, spánků a šíje v pevně stanovených místech. Dávkování se uvádí v botoxových jednotkách. Efekt byl potvrzen ve dvou rozsáhlých dvojité slepých, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích v rámci tzv. programu PREEMPT (Dodick et al., 2010; Lipton et al., 2011).

Botulotoxin A se dnes užívá široce v klinické praxi, avšak mechanismus jeho účinku nebyl dosud plně pochopen. Největší záhadou je, jak aplikace botulotoxinu A do svalů vně lebky může příznivě ovlivňovat migrénu, což je onemocnění, které podle všeho vzniká v mozku a zahrnuje aktivaci nociceptivních vláken trigeminovaskulárního systému uvnitř kalvy.

Významný pokrok v odpovědi na tuto otázku byl učiněn objevením senzitivních vláken, která představují větve intrakraniálních nociceptivních axonů trigeminovaskulárního systému dosahujících extrakraniální tkáň, jako je periorbitální svaly tím, že prostupují kosti lebky zevnitř ven v místě švů. Lze je označit jako tzv. švové větve (suture branches). Význam této nově objevené anatomické cesty spočívá v průkazu přímé komunikace mezi extrakraniálními a intrakraniálními senzitivními ději (Zhang et al., 2016).

V pokusech na kryších se prokázalo, že extrakraniální podání botulotoxinu A do perikraniálních svalů potlačuje reakci intrakraniálních meningeálních nociceptorů při jejich stimulaci agonistou TRPV1 kanálů kapsaicinem i agonistou TRPA1 kanálů. Tento jev byl zjištěn sedm dní po extrakraniálním podání botulotoxinu A. To poukazuje na to, že exprese TRPV1 a TRPA1 kanálů v durálních nervových zakončeních meningeálních nociceptorů sedm dní po aplikaci je snížena. Snížená senzitivita k molekulám, které aktivují meningeální nociceptory prostřednictvím TRPV1 a TRPA1 kanálů, může být důležitá pro schopnost botulotoxinu A působit profylakticky u migrény. Podle hypotézy by tento účinek mohl být zprostředkován axonálním transportem botulotoxinu A, resp. jeho části tvořené lehkým řetězcem nebo tzv. odštěpeným proteinem (synaptosomal-associated protein) (Zhang et al., 2016).

Do středu pozornosti farmaceutického průmyslu se dostal **CGRP a jeho receptor**. Jedná se o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilataje durální

i cerebrální krevní cévy, degranuluje mastocyty, což má za následek uvolnění zánětlivých mediátorů a navíc se spolu s glutamátem uplatňuje v centrálním přenosu bolestivých impulzů na neuronech druhého řádu v trigeminocervikálním komplexu, kde se zpracovávají nociceptivní impulzy z mening. CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény. Sumatriptan, který potlačuje bolest při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP. Intravenózní injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To svědčí pro příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti hlavy u migrény (Kotas, 2015).

Monoklonální protilátky

Farmaceutické společnosti vyšly ze znalosti o úloze CGRP v patogenezi migrény a vyvinuly **monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP**, které v současnosti představují kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény (Diener et al., 2015). Studie ukázaly jejich účinnost u epizodické i chronické migrény. Jde o erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab.

Erenumab byl syntetizován skupinou doktora Cen Xu ze společnosti Amgen. Jde o jedinou plně humánní monoklonální protilátku proti migréně, která se váže na CGRP receptor (Tepper, 2018). Erenumab byl již schválen k léčbě epizodické i chronické migrény i v ČR a je k dispozici od listopadu 2018 v dávce 70 mg. Plánuje se dodávání i v dávce 140 mg. Podává se subkutánně. Jeho účinnost byla prokázána jak pro epizodickou migrénu v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích STRIVE a ARISE (Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018), tak pro chronickou migrénu (Tepper et al., 2017) a dále i u pacientů s chronickou migrénou a nadužíváním akutní medikace a u pacientů, u kterých byla dosud neúčinná jiná profylaktická léčba (Ashina et al., 2017; Reuter et al., 2018). Erenumab je účinný i u pacientek s tzv. menstruálně související migrénou, tj. u migrény s vyšším výskytem záchvatů v období kolem menstruace (Tepper, 2018). Byly též provedeny zátěžové testy s erenumabem u pacientů se stabilní anginou pectoris a nebylo zjištěno, že by blokáda CGRP receptoru zhoršovala myokardiální ischemii (Tepper, 2018). Erenumab 70 a 140 mg také nevede ke zvýšení krevního tlaku. Protilátky proti erenumabu

se vytvářejí jen řídce a nemají klinický vliv na účinnost nebo bezpečnost pacientů léčených erenumabem (Tepper, 2018).

Další monoklonální protilátky jsou humanizované a váží se přímo na CGRP peptid. Účinnost **fremanezumabu** byla prokázána u epizodické i chronické migrény v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích HALO. U epizodické formy se fremanezumab podával v dávce 225 mg každý měsíc po dobu tří měsíců nebo v dávce 675 mg kvartálně subkutánně (Dodick et al., 2018), u chronické migrény byl lék rovněž aplikován buď jednou měsíčně – 675 mg v úvodu a pak 225 mg subkutánně v měsíci 2 a 3 nebo kvartálně 675 mg v úvodu a placebo v měsíci 2 a 3 (Silberstein et al., 2017). Také fremanezumab je účinný u chronické migrény s nadužíváním akutní medikace a dále u pacientů se selháním předchozí preventivní medikace (Tepper, 2018). Fremanezumab je dále studován též k léčbě epizodické a chronické cluster headache a u pacientů s post-traumatickou bolestí hlavy (Tepper, 2018).

Galcanezumab prokázal svoji účinnost u epizodické migrény v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích EVOLVE-1 a EVOLVE-2, kdy byl podáván v dávce 120 mg nebo 240 mg subkutánně (Stauffer et al., 2018) jedenkrát měsíčně po dobu šesti měsíců a u chronické migrény ve studii REGAIN ve stejných dávkách po dobu tří měsíců s následnou otevřenou fází devět měsíců. Nebyly zjištěny rozdíly v účinnosti mezi oběma dávkami (Detke et al., 2018). Galcanezumab je též účinný u pacientů s epizodickou cluster headache (Tepper, 2018).

Eptinezumab je jediná monoklonální protilátka, která se aplikuje v intravenózní infuzi. Byl prokázán jeho efekt opět jak u epizodické formy ve studii PROMISE-1 (Saper et al., 2017), tak u chronické migrény ve studii PROMISE-2 (Lipton et al., 2018), kdy se podával eptinezumab 100 nebo 300 mg nebo placebo kvartálně.

Zatímco subkutánní formy monoklonálních protilátek vykazují první efekt již během prvního týdne po podání, eptinezumab vede k významnému poklesu pravděpodobnosti vzniku záchvatu již během prvního dne.

Vedlejší účinky monoklonálních protilátek jsou mírné a zahrnují infekce horních cest dýchacích nebo močové infekce, komplikace v místě vpichu injekce, jako je mírná bolest, pruritus a erytém v místě vpichu, dále únava, bolesti zad, artralgie, svalové křeče, zácpa, nauzea a zvracení.

Nejsou dosud známa rizika dlouhodobé blokády CGRP. Jsou rovněž zapotřebí dlouhodobé studie, aby se zjistilo, zda se nevytvoří neutralizační protilátky proti léku (Deen et al., 2017).

V posledních letech se pozornost soustředila na tzv. **Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptid (PACAP)**, který se zdál být nově objevenou další zajímavou molekulou u migrény. Účinek PACAP 38 je zprostředkován třemi receptory spáženými s G-proteinem – VPAC1, VPAC2 a zejména PAC1. Byly vytvořeny **monoklonální protilátky proti PACAP a PAC1 receptoru**. Podle nejnovějších zpráv však klinické zkoušení neprokázalo jejich příznivý vliv na migrénu (Ashina et Martelletti, 2018).

Závěr

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, které způsobují vazodilataci meningeálních cév a sterilní perivaskulární zánět za účasti serotoninu, histaminu a prostaglandinů.

Pro uvolnění vazoaktivních neurotransmiterů, zejména CGRP, je rozhodující aktivace určitých typů tzv. TRP kanálů (transient receptor potential channels) přítomných na nociceptivních vláknech trigeminovaskulárního systému. U migrény s aurou aktivaci TRP kanálů způsobuje nejspíše elektrická porucha v mozkové kůře u migreniků zvaná korová šířící se deprese elektrické aktivity (CSD), která je považována i za příčinu klinických příznaků aury. U migrény bez aury se uplatňuje nejspíše klinicky němá CSD. TRP kanály však mohou být aktivovány přímo i některými exogenními činiteli, jako je alkohol

nebo složky cigaretového kouře. Profylaktické účinky botulotoxinu A na záchvaty migrény se vysvětlují ovlivněním TRPV1 a TRPA1 kanálů meningeálních nociceptorů.

Monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru jsou dalšími z vysoce specifických léků, jejichž vývin byl založen na znalosti patofyziologických mechanismů u migrény. Představují velkou naději zejména pro těžké migreniky, u nichž dosavadní klasická léčba nevede ke zlepšení stavu a otevírají novou perspektivu v léčbě tohoto onemocnění významně se uplatňujícího na celkové disabilitě na světě. V současnosti se dokončuje utváření sítě center pro diagnostiku a léčbu bolesti hlavy v ČR. Bude-li tato koncepce schválena, předpokládá se, že vzhledem k finanční náročnosti bude tato moderní léčba soustředěna do těchto center.

LITERATURA

- Ashina M, Martelletti P. Pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide (PACAP): another novel target for treatment of primary headaches? The Journal of Headache and Pain 2018; 19(1): 33.
- Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Leonardi D, Lenz R, Klatt J, Mikol D. Efficacy of Erenumab (a fully human Mab targeting the CGRP receptor) in Chronic Migraine Patients with Prior Treatment Failure: a Subgroup Analysis of the Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo – Controlled Study. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 326–327.
- Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, Rossi E, Lupi Ch, Geppeti P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. The Journal of Headache and Pain 2013; 14(1): 71, 1–8.
- Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppeti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. British Journal of Pharmacology 2014; 171(10): 2552–2567.
- Deen M, Correnti E, Kamm K, Keldermam T, Papetti L, Rubio-Beltran E, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A and On behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. The Journal of Headache and Pain 2017; 18(1)96: 1–9.
- Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN Study. Neurology 2018; 91(24): e2211–e2221.
- Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. Lancet Neurol 2015; 14(10): 1010–1022.
- 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 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018; 38(6): 1026–1037.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. A Randomized Clinical Trial. Jama

- 2018; 319(19): 1999–2008.
10. Dodick DW, Turkel CC, De Gryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Phases of the PREEMT Clinical Program. Headache, 2010; 50(6): 921–936.
11. Dussor G, Yan J, Xie JY, Ossipov MH, Dodick DW, Porreca F. Targeting TRP Channels For Novel Migraine Therapeutics. Chem. Neurosci. 2014; 5(11): 1085–1096.
12. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner Jo H, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J. Med 2017; 377(22): 2123–2132.
13. Goadsby PJ, Smith J, Dodick D, Lipton R, Silberstein S, Cady R and Hirman J. Migraine Prevention Benefits of ALD 403 (eptinezumab) begin in the first 24 Hours Following Intravenous Administration. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 38–39.
14. Kotas R. Bolest hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf 2015: 312.
15. Kotas R. Současný pohled na patofyziologii migrény. Česk Slov Neurol N 2011; 74/107(6): 654–661.
16. Lipton RB, Saper J, Ashina M. A phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Results of the PROMISE 2 Trial. American Academy of Neurology meeting, Los Angeles, CA, April 24, 2018 (abstract).
17. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, Mc Allister, Freitag F, Aurora SK. Onabotulinumtoxin A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. Neurology 2011; 77(15): 1465–1472.
18. Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology. Trends Mol Med. 2010; 16(4): 153–159.
19. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. Nat. Rev. Neurosci 2003; 4(5): 386–398.
20. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet. Efficacy and safety of Erenumab in episodic migraine patients with 2–4 Pri-

- or preventive treatment failures: Results from the Phase 3b LIBERTY Study. American Academy of Neurology meeting. Los Angeles, April 24, 2018 (abstract).
21. Saper JR, Lipton RB, Kudrow DB. A phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Eptinezumab in Frequent Episodic Migraine Prevention: Primary Results of the PROMISE 1 Trial. Cephalalgia 2017(Suppl. 1); 37: 337(abstract).
22. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122.
23. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. The EVOLVE 1 Randomized Clinical Trial. Jama Neurol. 2018; 75(9): 1080–1088.
24. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. Headache 2018; 58(Suppl.3): 238–275.
25. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurology 2017A; 16(6): 425–434.
26. Tepper SJ, Diener H-Ch, Ashina M, Brandes JL, Friedman D, Reuter U, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Mikol DD. Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. Cephalalgia 2017; 37(Suppl. 1): 33–34.
27. Vollesen ALH, Amin FM, Ashina M. Targeted Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide Therapies for Migraine. Neurotherapeutics 2018; 15(2): 371–376.
28. Zhang XCh, Strassman AM, Novack V, Brin MF and Burshtein R. 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.