

Review

ROLE OF CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP) RECEPTOR ANTAGONIST IN ACUTE AND PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Michał Dacka*¹, Mateusz Sobczyk³, Paulina Dąbrowska³, Kamila Giżewska¹,
Michał Żuber²

¹ 1 Military Clinical Hospital in Lublin, al. Raclawickie 23, 20-049 Lublin, Poland

² 4th Clinical University Hospital in Lublin ul. Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

³ Stefan Kardynał Wyszyński Province Specialist Hospital, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

* Correspondence, e-mail: michal.dackaa@gmail.com

Received: 01.04.2024 / Accepted: 11.05.2024 / Published: 10.07.2024

ABSTRACT

Migraine is the most common neurological disease in the world. It is characterized by recurrent attacks of severe headaches of a one-sided, throbbing nature, often accompanied by sensory and motor disturbances and generally associated with nausea and increased sensitivity to light and sound. Migraine treatment can be divided into emergency treatment and preventive treatment, which aims to reduce the overall frequency and severity of attacks. In the first case, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be used, but in some patients they do not have the desired effect. The gold standard in the fight against migraine pain are triptans (selective serotonin 5-HT₁ receptor agonists), although they too are not effective in all patients. Current understanding suggests that calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a significant role in the pathophysiology of migraines. Evidence supporting this includes increased CGRP levels during migraine attacks, causing inflammation and activation of other pathophysiological processes responsible for pain. The hope for patients are CGRP receptor antagonists, which greatly expand therapeutic options.

KEYWORDS: CGRP, gepants, headache, rimegepant, ubrogepant, migraine.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Migrena stanowi powszechny problem neurologiczny na całym świecie. Zazwyczaj charakteryzuje się nawracającymi atakami jednostronnego (ale nie stanowi to reguły), pulsującego bólu głowy trwającymi od 4 do 72 godzin. Często towarzyszą im objawy takie jak światłowstręt, nudności i wymioty. Obecnie kluczową rolę w rozpoznaniu migreny zyskuje dokładnie przeprowadzony wywiad medyczny [1]. Obecnie nie ma swoistych testów pozwalających rozpoznać migrenę. Około jedna trzecia pacjentów doświadcza również migreny z aurą, szeregu przemijających ogniskowych zaburzeń neurologicznych, które poprzedzają atak. Farmakologiczne leczenie migreny obejmuje leczenie ostre, które ma na celu przerwanie napadu migreny i zniesienie bólu, oraz leczenie zapobiegawcze, które ma na celu zmniejszenie ogólnej częstotliwości i nasilenia ataków migreny [2,3]. Przez wiele lat popularnym lekiem stosowanym w leczeniu migreny był

kwas acetylosalicylowy. Jego korzystne działanie polega na hamowaniu działania cyklooksygenazy, co prowadzi do blokowania syntezy prostaglandyn i tromboksanu. W przypadku napadu migreny zaleca się stosowanie postaci rozpuszczalnej kwasu acetylosalicylowego w jednorazowej dawce 1000 mg, często w połączeniu z lekiem przeciwwymiotnym takim jak metoklopramid w dawce 10 mg [4].

Leki powszechnie stosowane w ostrym leczeniu migreny obejmują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które nie zostały opracowane specjalnie do leczenia migreny. Od dłuższego czasu tryptany (agoniści receptorów 5-HT_{1b/d}) stanowią złoty standard w leczeniu migreny. Ich działanie w leczeniu migreny polega na zwężeniu naczyń mózgowych oraz hamowaniu uwalniania neuropeptydów z zakończeń włókien nerwowych, które znajdują się w oponie twardej. Jednakże, około jedna trzecia pacjentów nie reaguje odpowiednio na tryptany, a ≥20% pacjentów ma przeciwwskazania do stosowania tej grupy leków z powodu chorób układu krążenia i ich

właściwości obkurczających naczynia, w tym naczynia wieńcowe [5-7].

Do leków powszechnie stosowanych w profilaktycznym leczeniu migreny należą leki przeciwnadciśnieniowe, przeciwdrgawkowe i leki przeciwdepresyjne. Niektóre z tych leków mogą mieć przeciwwskazania do stosowania, ograniczoną do umiarkowanej skuteczność, umiarkowane do wysokich wskaźniki zdarzeń niepożądanych (które ograniczają ich stosowanie) lub powodować interakcje [6,8]. Najnowszą grupą leków stosowanych w leczeniu migreny stały się gepanty, czyli antagoniści receptora peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Wykazano, że peptyd CGRP odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migreny i w związku z tym oferuje nowe ukierunkowane podejście zarówno w ostrym, jak i profilaktycznym leczeniu migreny [9].

2. Materiały i metody

Autorzy, w oparciu o bazy danych takie jak *PubMed*, *Scopus* i *Google Scholar*, stworzyli niniejszą pracę podsumowującą przegląd aktualnie dostępnych publikacji, dotyczących nowych leków w terapii migreny - gepantów. Autorzy wyszukiwali dostępne informacje, używając terminów pod nagłówkiem "słowa kluczowe": CGRP; *gepants*; *headache*; *rimegepant*; *ubrogepant*; *migraine*, zawartych w innych pracach naukowych.

2.1. Cel pracy

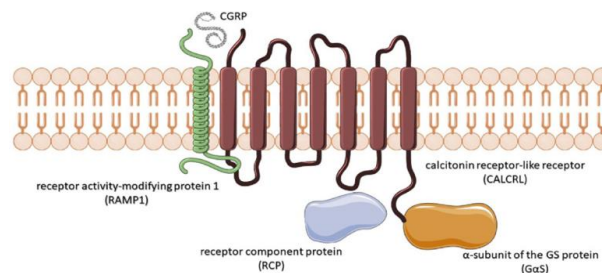
W niniejszym artykule dokonano przeglądu stanu wiedzy opartego na dostępnych badaniach dotyczących antagonistów CGRP. Celem przeglądu jest przedstawienie najważniejszych informacji na temat grupy tych leków takich jak mechanizm działania, wpływ na organizm oraz ocena skuteczności.

2.2 Rola receptora CGRP w leczeniu farmakologicznym migreny

Minęło już 40 lat od odkrycia peptydu CGRP, kiedy zaobserwowano, że mRNA specyficzne dla CGRP dominuje w podwzgórzu i wstępnie postawiono hipotezę, że jest to peptyd podwzgórzowy o działaniu hormonalnym [2].

Później udowodniono jego występowanie w zwoju nerwu trójdzielnego oraz że peptyd CGRP jest zaangażowany w trójdzielno-podwzgórzową transmisję nocycyptywną. Występuje on również w kluczowych obszarach mózgu związanych z migreną, takich jak istota szara okołowodociągowa, ciało migdałowe, hipokamp, i jest zaangażowany w mechanizmy przewodnictwa czuciowego [8,10,11]. Białko CGRP występujące w układzie nerwowym odgrywa kluczową rolę w stanach zapalnych, przekazywaniu bólu i działaniu wazodylatacyjnym na naczynia krwionośne w mózgu. Jego działania rozszerzające naczynia jest uznawane za 10-krotnie silniejsze niż działanie prostaglandyn. Poza jego teoretycznym znaczeniem, badania wykazały, że poziomy CGRP były konsekwentnie podwyższone w żyłach szyjnych u pacjentów podczas ataku migreny, a obniżenie poziomów peptydu CGRP może prowadzić do złagodzenia objawów migreny. Te wstępne obserwacje zainspirowały pierwszą hipotezę o zaangażowaniu CGRP w patofizjologii migreny. Możemy zdefiniować te badania jako pierwsze elementy składowe specyficznych terapii migreny [11,12].

CGRP, składający się z 37 aminokwasów, został zidentyfikowany w 1982 roku. Istnieje w dwóch izoformach, α i β , różniących się od siebie trzema aminokwasami oraz lokalizacją. Izofорма α występuje zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym, podczas gdy izofорма β dominuje głównie w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit. Charakterystyka receptora CGRP (CGRP_R) stanowiła kolejny istotny krok w postępie nowych terapii przeciwmigrenowych. CGRP_R składa się z trzech podjednostek: receptora podobnego do receptora kalcytoniny (CALCRL), białka modyfikującego aktywność receptora 1 (RAMP1) i białka składowego receptora (RCP). Wykazano liczną obecność pojedynczych podjednostek tego receptora w ośrodkowym układzie nerwowym. W wyniku stymulacji nerwu trójdzielnego dochodzi do pobudzenia receptora CGRP, co powoduje transmisję białka CGRP, które wiąże się ze swoim receptorem, prowadząc do aktywacji cykazy adenylowej wytwarzającej cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan (cAMP), który z kolei zwiększa stężenie kinazy białkowej A i fosforyluje receptor glutaminianu N-metylo-D-asparagianu (NMDA) [6,13,14]. Wykazano, że NMDA rozpoczyna przedkliniczny model aury migrenowej, stymuluje rozszerzanie naczyń mózgowych oraz indukuje stan zapalny, w efekcie powodując bóle migrenowe. Skuteczność kliniczna antagonizowania receptora CGRP w łagodzeniu bólu migrenowego została wyraźnie wykazana [6,13,15].



Rysunek 1. Schemat kompleksu receptora CGRP. Rysunek zaadaptowany z [16], na licencji otwartego dostępu CC BY 4.0.

2.3 Mechanizm działania gepantów - antagonistów receptora CGRP.

Małocząsteczkowi antagoniści receptora peptydowego związanego z genem kalcytoniny działają poprzez wiązanie się z tym receptorem, zapobiegając interakcji między peptydem CGRP a jego receptorem. Dochodzi do skutecznego zakłócenia szlaku sygnalizacji bólu związanego z napadem migreny. Skutkuje to zmniejszeniem stanu zapalnego, ograniczeniem rozszerzania naczyń krwionośnych i zmniejszeniem przekaźnictwa sygnałów bólowych w mózgu. Pacjenci odczuwają złagodzenie objawów migreny, w tym bólu głowy, nudności oraz wrażliwości na światło i dźwięk [4,17,18].

Olcegepant był pierwszym antagonistą receptora CGRP badanym u chorych na migrenę, a pierwszym antagonistą w postaci doustnej był telcagepant. U osób stosujących telcagepant zaobserwowano większe zmniejszenie nasilenia dolegliwości migrenowych w porównaniu ze stosowaniem placebo, porównywalne ze stosowaniem tryptanów: ryzatryptanu czy zolmitryptanu [19,20]. Mimo obiecujących wyników, badania nad gepantami przerwano ze względu na

istotne podwyższenie poziomu transaminaz i obawy dotyczące potencjalnego działania toksycznego na wątrobę. Po kilku latach opracowano drugą generację gepantów, do których należą atogepant, rimegepant i ubrogepant, które nie wykazywały hepatotoksyczności i stanowiły obiecującą linię leczenia migreny [19,21,22].

3. Zastosowanie gepantów w leczeniu napadów migreny.

Gepanty zostały opracowane z myślą o ostrym leczeniu napadów migreny w momencie ich wystąpienia. Są one przeznaczone do przyjmowania natychmiast po wystąpieniu u pacjenta objawów migreny, zapewniając szybką ulgę w wyniszczających skutkach tego schorzenia. Potencjał gepantów wykracza jednak poza ostre leczenie, a niektóre warianty zostały zbadane pod kątem ich skuteczności w profilaktycznej terapii migreny [23]. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rimegepantu i ubrogepantu w leczeniu napadów migreny zostały ocenione w czterech randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych trzeciej fazy. Do badań włączono pacjentów w wieku 18-65 lat cierpiących na migrenę z aurą oraz migrenę bez aury, którzy mieli rozpoznaną chorobę co najmniej rok wcześniej, a która rozpoczęła się u nich przed ukończeniem 50. roku życia, doświadczających miesięcznie od 2 do 8 napadów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Bólu Głowy (IHS - *International Headache Society*), głównym wskaźnikiem skuteczności leków stosowanych w leczeniu napadów migreny jest ustąpienie bólu po upływie 2 godzin [21,24,25].

Rimegepant w dawce 75 mg jako lek doraźny oceniano w trzech badaniach trzeciej fazy. Po 2 godzinach odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie bólu, wynosił od 19,2% do 21,0%, a odsetek osób, u których ustąpiły objawy towarzyszące, wynosił od 35,0% do 37,6%. Rimegepant okazał się istotnie skuteczniejszy od *placebo* we wszystkich badaniach, co potwierdzono również w metaanalizie tych prac [26,27].

Badania trzeciej fazy poświęcone ubrogepantowi w leczeniu napadów migreny przeprowadzono w dwóch badaniach [28,29]. W jednym z nich, ubrogepant w dawkach 50 mg lub 100 mg był skuteczniejszy od *placebo* w redukcji zarówno bólu, jak i objawów towarzyszących po 2 godzinach od zastosowania. Ból głowy ustąpił u 20% pacjentów leczonych ubrogepantem i 12% osób przyjmujących *placebo*, a objawy towarzyszące migrenie zmniejszyły się u 38% osób w grupie ubrogepantu i 28% w grupie *placebo* [28]. W drugim badaniu, ubrogepant podawano w dawkach 25 mg lub 50 mg. Ustąpienie bólu zaobserwowano u 20,7% (25 mg) i 21,8% (50 mg) pacjentów leczonych ubrogepantem, natomiast ustąpienie objawów towarzyszących wystąpiło u 34,1% (25 mg) i 38,9% (50 mg). Ubrogepant w dawce 50 mg okazał się istotnie skuteczniejszy od *placebo* zarówno w odniesieniu do bólu, jak i objawów towarzyszących, natomiast w dawce 25 mg tylko w redukcji bólu [13,28].

3.1 Zastosowanie gepantów w profilaktyce migreny.

Skuteczność rimegepantu i atogepantu w profilaktycznym leczeniu migreny oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu II i III fazy. Badanie składało się z fazy przesiewowej (w tym 4-tygodniowego okresu obserwacji) i 12-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepią próbą. Badania obejmowały dorosłych pacjentów z potwierdzonym co najmniej rocznym rozpoznaniem migreny zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Zaburzeń

Głowy [Komitet Klasyfikacji Bólów Głowy Międzynarodowego Towarzystwa Bólu Głowy, 2018], ustalonym przed ukończeniem 50. roku życia. Uczestnicy badania doświadczali co najmniej 4 napadów migreny w miesiącu przez ostatnie 3 miesiące. Głównym wskaźnikiem końcowym było zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu w ciągu 12 tygodni terapii. W pierwszym badaniu wzięło udział 741 osób, które zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej rimegepant ($n = 370$) lub *placebo* ($n = 371$). Średnia wieku badanych wynosiła 41,2 roku. Większość z nich stanowiły kobiety rasy białej. Uczestnicy mieli możliwość stosowania jednego innego leku w profilaktyce migreny (oprócz antagonisty CGRP) w stałej dawce przez 3 miesiące przed włączeniem i podczas badania. Średnia miesięczna liczba dni z migreną zmniejszyła się w grupie leczonej rimegepantem o 4,3 dnia, a w grupie kontrolnej o 3,5 dnia. Dodatkowo, odsetek chorych, u których uzyskano co najmniej 50-procentową redukcję liczby dni z migreną, był wyższy w grupie przyjmującej rimegepant niż w grupie *placebo* (49% vs 41%) [15,16,30].

Druga faza badania objęła 910 uczestników, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy *placebo* ($n = 223$) lub grupy atogepantu w dawkach 10 mg ($n = 222$), 30 mg ($n = 230$) i 60 mg ($n = 235$). Średnia wieku badanych wynosiła 41,6 roku, gdzie znowu ponad 80% badanych stanowiły kobiety rasy białej. Początkowa średnia liczba dni z migreną w miesiącu wynosiła od 7,5 do 7,9 dnia. W ciągu 12 tygodni liczba dni z migreną zmniejszyła się w grupach leczonych atogepantem w dawkach 10 mg, 30 mg i 60 mg odpowiednio o 3,7, 3,9 i 4,2 dnia, podczas gdy w grupie *placebo* spadła o 2,5 dnia. Dodatkowo, odsetek chorych, u których liczba dni z migreną zmniejszyła się o co najmniej 50%, był istotnie wyższy w grupach atogepantu niż w grupie *placebo* (55,6-60,8% vs 29,0%) [10,31]. Zarówno atogepant, jak i rimegepant okazały się skuteczniejsze w porównaniu z *placebo* pod względem odsetka chorych reagujących na leczenie oraz redukcji średniej liczby dni z migreną, co podsumowano w Tabeli 1 [19].

4. Działania niepożądane

Gepanty mają korzystny profil bezpieczeństwa, a zgłaszane działania niepożądane są na ogół łagodne i ustępują samoistnie. Najczęstszym działaniem niepożądanym w przypadku leczenia doraźnego lub profilaktyki migreny były nudności, był to odsetek 1,2-1,4% pacjentów [32,33]. Do innych częstych działań niepożądanych można było zaliczyć zawroty głowy, zmęczenie oraz suchość w ustach. W badaniach klinicznych u <1% pacjentów, u których zastosowano leczenie rimegepantem odnotowano reakcje nadwrażliwości, w tym duszność i wysypkę [34,35]

5. Wnioski

Gepanty stanowią znaczący przełom w leczeniu migreny, oferując obiecującą alternatywę dla tych, którzy nie znaleźli jeszcze skutecznego leku na ostrą migrenę. Dzięki unikalnemu mechanizmowi działania, korzystnemu profilowi bezpieczeństwa i potencjalnemu zastosowaniu zarówno w leczeniu ostrym, jak i zapobiegawczym, gepanty mogą znacząco poprawić jakość życia osób cierpiących na migrenę na całym świecie [2,36-38].

Co ważne, gepanty nie wykazują właściwości związków naczynia krwionośne charakterystycznych dla tryptanów, co czyni je bezpieczniejszym wyborem dla

pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [38,39]. Randomizowane badania kontrolne (RCT - *randomized controlled trial*) wykazały skuteczność gepantów w leczeniu ostrych ataków migreny, uzyskując ponad 2-godzinną remisję bólu głowy u około 20% pacjentów. U około 60% badanych uzyskano również zmniejszenie częstości napadów migrenowych bólów głowy o 50% [3,40,41]. Trwają dalsze badania mające na celu zbadanie tolerancji i bezpieczeństwa gepantów również w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi i innymi klasami terapeutycznymi w leczeniu ostrym i zapobiegawczym migreny. Co ciekawe, gepanty są również badane pod kątem wykorzystania ich w innych jednostkach chorobowych, takich jak np. klasterowy ból głowy i neuralgia nerwu trójdzielnego, łuszczyca lub u pacjentów z COVID-19 [1,42]. Konieczne są dalsze badania w warunkach rzeczywistych, aby potwierdzić wyniki badań RCT i zbadać bardziej praktyczne aspekty kliniczne. Dzięki zatwierdzeniu gepantów jako nowej opcji terapeutycznej będzie można przynieść ulgę pacjentom, którzy byli ograniczeni z powodu istniejącej wcześniej choroby sercowo-naczyniowej, oraz tym, u których dotychczasowe terapie okazały się nieskuteczne.

Tabela 1. Skuteczność gepantów drugiej generacji w profilaktyce migreny epizodycznej (według [19]).

Badanie	Gepant	Średnia redukcja liczby dni z migreną w miesiącu (dawka substancji czynnej)	Odsetek chorych, u których średnia liczba dni z migreną zmniejszyła się o min. 50% (dawka substancji czynnej)
ADVANCE (Ailani et al, 2021) [43]	Atogepant	-3,7 dnia (10 mg), -3,9 dnia (30 mg), -4,2 dnia (60 mg), -2,5 dnia (placebo) p < 0,001 dla 10 mg, 30 mg i 60 mg	55,6% (10 mg), 58,7% (30 mg), 60,8% (60 mg), 29,0% (placebo) p < 0,001 dla 10 mg, 30 mg i 60 mg
Croop et al, 2021 [44]	Rimegepant	-4,3 dnia (75 mg), -3,5 dnia (placebo) p = 0,0099	49% (75 mg), 41% (placebo) p = 0,044

Wkład autorów: Opracowanie koncepcji, M.D.; Metodologia, M.D.; weryfikacja, M.D., M.Ż., P.D., K.G., M.S.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej M.D., M.Ż., P.D., K.G., M. i M.S.; recenzja i edycja M.D.; nadzór M.D. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Bibliografia:

- Li, D.; Abreu, J.; Tepper, S.J. A Brief Review of Gepants. *Curr. Pain Headache Rep.* **2023**, *27*, 479-488. DOI: 10.1007/S11916-023-01142-1/METRICS.
- Robbins, M.S. Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA* **2021**, *325*, 1874-1885. DOI: 10.1001/jama.2021.1640.
- Richer, L.; Billingham, L.; Linsdell, M.A.; Russell, K.;

Vandermeer, B.; Crumley, E.T.; et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2016**, *4*, Art. No.: CD005220. DOI: 10.1002/14651858.CD005220.pub2.

- Kowacs, P.A.; Sampaio Rocha-Filho, P.A.; Peres, M.F.P.; Edvinsson, L. The history and rationale of the development of new drugs for migraine treatment. *Arq. Neuropsiquiatr.* **2023**, *81*, 1084-1097. DOI: 10.1055/s-0043-1777723.
- Olesen, J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **2018**, *38*, 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Messina, R.; Huessler, E.M.; Puleda, F.; Haghdoost, F.; Lebedeva, E.R.; Diener, H.C. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia* **2023**, *43*(3), Art. No: 3331024231152169. DOI: 10.1177/03331024231152169.
- Seong, J.W.; Kim, Y.; Kwon, D.R.; Yang, C.-J.; Özçakar, L. Effectiveness of Novel Sympathetic Nerve Entrapment Point Injections for Chronic Migraine: A Pilot Study. *Life (Basel)* **2023**, *14*, Art. No: 57. DOI: 10.3390/life14010057.
- Yang, Y.; Chen, M.; Sun, Y.; Gao, B.; Chen, Z.; Wang, Z. Safety and Efficacy of Ubrogapant for the Acute Treatment of Episodic Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *CNS Drugs* **2020**, *34*, 463-471. DOI: 10.1007/s40263-020-00715-7.
- Ogunlaja, O.I.; Goadsby, P.J. Headache: Treatment update. *E. Neurological Sci.* **2022**, *29*, Art. No: 100420. DOI: 10.1016/J.ENSCI.2022.100420.
- Dodick, D.W.; Lipton, R.B.; Ailani, J.; Lu, K.; Finnegan, M.; Trugman, J.M.; et al. Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2230-2241. DOI: 10.1056/NEJMOA1813049.
- Chiang, C.C.; Fang, X.; Horvath, Z.; Cadiou, F.; Urani, A.; Poh, W.; et al. Simultaneous Comparisons of 25 Acute Migraine Medications Based on 10 Million Users' Self-Reported Records From a Smartphone Application. *Neurology* **2023**, *101*, E2560-E2570. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207964.
- Singh, R.B.H.; VanderPluym, J.H.; Morrow, A.S.; Urtecho, M.; Nayfeh, T.; et al. Acute Treatments for Episodic Migraine. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); **2020** (Comparative Effectiveness Review, No. 239.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566246/>
- Ashina, M.; Hansen, J.M.; Do, T.P.; Melo-Carrillo, A.; Burstein, R.; Moskowitz, M.A. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 795-804. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
- Puleda, F.; Martins Silva, E.; Suwanlaong, K.; Goadsby, P.J. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J. Neurol.* **2023**, *270*, 3654-3666. DOI: 10.1007/s00415-023-11706-1.
- Schoonman, G.G.; Van Der Grond, J.; Kortmann, C.; Van Der Geest, R.J.; Terwindt, G.M.; Ferrari, M.D.

- Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation - A 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* **2008**, *131*, 2192-2200. DOI: 10.1093/BRAIN/AWN094.
16. Altamura, C.; Brunelli, N.; Marcosano, M.; Fofi, L.; Vernieri, F. Gepants – a long way to cure: a narrative review. *Neurol. Sci.* **2022**, *43(9)*, 5697-570. DOI: 10.1007/s10072-022-06184-8.
 17. Curto, M.; Capi, M.; Cipolla, F.; Cisale, G.Y.; Martelletti, P.; Lionetto, L. Ubrogepant for the treatment of migraine. *Expert Opin. Pharmacother.* **2020**, *21*, 755-759. DOI: 10.1080/14656566.2020.1721462.
 18. Wei, S.; Lv, H.; Yang, D.; Zhang, L.; Li, X.; Ning, Y.; et al. Drug-related side effects and adverse reactions in the treatment of migraine: a bibliometric and visual analysis. *Front. Neurol.* **2024**, *15*, Art. No: 1342111. DOI: 10.3389/fneur.2024.1342111.
 19. Kopka, M. Gepanty drugiej generacji w leczeniu migreny-analiza wyników randomizowanych badań kontrolowanych [Second-generation gepants in the treatment of migraine-a review of the findings of randomised controlled trials] *Aktualn. Neurol.* **2022**, *22 (4)*, 180-184. DOI: .
 20. Tepper, S.J. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache* **2018**, *58*, 238-275. DOI: 10.1111/head.13379.
 21. Vo, P.; Fang, J.; Bilitou, A.; Laflamme, A.K.; Gupta, S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J. Headache Pain* **2018**, *19*, Art. No: 82. DOI: 10.1186/S10194-018-0907-6.
 22. Bigal, M.; Borucho, S.; Serrano, D.; Lipton, R. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalalgia* **2009**, *29*, 891-897. DOI: 10.1111/J.1468-2982.2008.01819.X.
 23. Bonafede, M.; Sapra, S.; Shah, N.; Tepper, S.; Cappell, K.; Desai, P. Direct and Indirect Healthcare Resource Utilization and Costs Among Migraine Patients in the United States. *Headache* **2018**, *58*, 700-714. DOI: 10.1111/HEAD.13275.
 24. Leonardi, M.; Raggi, A.; Bussone, G.; D'Amico, D. Health-related quality of life, disability and severity of disease in patients with migraine attending to a specialty headache center. *Headache* **2010**, *50*, 1576-1586. DOI: 10.1111/J.1526-4610.2010.01770.X.
 25. Hagan, J.C. Systematic Review and Meta-analysis of Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults. *JAMA* **2021**, *326(16)*, 1636. DOI: 10.1001/jama.2021.14060.
 26. Chiang, C.C.; Schwedt, T.J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants. *Prog. Brain Res.* **2020**, *255*, 143-170. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.06.019.
 27. MacDonald, D.I.; Jayabalan, M.; Seaman, J.; Nickolls, A.; Chesler, A. Pain persists in mice lacking both Substance P and CGRPα signaling. *BioRxiv* **2023**.11.15.567208; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.11.15.567208>
 28. Wei, S.; Lv, H.; Yang, D.; Zhang, L.; Li, X.; Ning, Y.; et al. Drug-related side effects and adverse reactions in the treatment of migraine: a bibliometric and visual analysis. *Front. Neurol.* **2024**, *15*, Art. No: 1342111. DOI: 10.3389/FNEUR.2024.1342111.
 29. Linde, M.; Gustavsson, A.; Stovner, L.J.; Steiner, T.J.; Barré, J.; Katsarava, Z.; et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *Eur. J. Neurol.* **2012**, *19*, 703-711. DOI: 10.1111/J.1468-1331.2011.03612.X.
 30. Moreno-Ajona, D.; Chan, C.; Villar-Martínez, M.D.; Goadsby, P.J. Targeting CGRP and 5-HT_{1F} Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache* **2019**, *59*, 3-19. DOI: 10.1111/HEAD.13582.
 31. Buse, D.C.; Manack, A.; Serrano, D.; Turkel, C.; Lipton, R.B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2010**, *81*, 428-432. DOI: 10.1136/JNNP.2009.192492.
 32. Peroutka, S.J. Neurogenic inflammation and migraine: Implications for therapeutics. *Mol. Interv.* **2005**, *5*, 304-311. DOI: 10.1124/MI.5.5.10.
 33. Goadsby, P.J. The pharmacology of headache. *Prog. Neurobiol.* **2000**, *62*, 509-525. DOI: 10.1016/S0301-0082(00)00010-1.
 34. Blair, H.A. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs* **2023**, *37*, 255-265. DOI: 10.1007/s40263-023-00988-8.
 35. González-Hernández, A.; Marichal-Cancino, B.A.; MaassenVanDenBrink, A.; Villalón, C.M. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2018**, *14*, 25-41. DOI: 10.1080/17425255.2018.1416097.
 36. Vanderpluym, J.H.; Halker Singh, R.B.; Urtecho, M.; Morrow, A.S.; Nayfeh, T.; Torres Roldan, V.D.; et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Rreview and Meta-analysis. *JAMA* **2021**, *325*, 2357-2369. DOI: 10.1001/JAMA.2021.7939.
 37. Burch, R.; Rayhill, M. Acute Treatment for Migraine: Contemporary Treatments and Future Directions. *JAMA* **2021**, *325*, 2346-2347. DOI: 10.1001/jama.2021.7275.
 38. de Vries, T.; Villalón, C.M.; MaassenVanDenBrink, A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol. Ther.* **2020**, *211*, Art. No: 107528. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528.
 39. Schoenen, J.; Manise, M.; Nonis, R.; Gérard, P.; Timmermans, G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention. *Rev. Neurol. (Paris)* **2020**, *176*, 788-803. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.027.
 40. Moisset, X.; Demarquay, G.; Ducros, A. Systematic Review and Meta-analysis of Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults. *JAMA* **2021**, *326*, 1636-1637. DOI: 10.1001/jama.2021.14063.
 41. Yang, C.P.; Liang, C.S.; Chang, C.M.; Yang, C.C.; Shih, P.H.; Yau, Y.C.; et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of

Migraine A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021, 4(10), Art. No: e2128544. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544.

42. Moreno-Ajona, D.; Pérez-Rodríguez, A.; Goadsby, P.J. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr. Opin. Neurol.* 2020, 33, 309-315. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000806.
43. Ailani, J.; Lipton, R.B.; Goadsby, P.J. et al.; ADVANCE Study Group: Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385(8), 695-706. DOI: 10.1056/NEJMoa2035908
44. Croop, R.; Goadsby, P.J.; Stock, D.A. et al.: Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019, 394 (10200), 737-745. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X