

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ГЕПАНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

РЕЗЮМЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ГЕПАНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

Ив. Миланов

*Катедра по неврология – МУ, София
МБАЛНП „Св. Наум“ – София*

Патофизиологията на мигрената е свързана с невrogenно възпаление поради активиране и сензитизация на тригеминоваскуларния път на болката. Активацията на тригеминоваскуларната система води до освобождаване на различни неuropeптиди, включително на серотонин, калцитонин генно-свързан пептид (CGRP) и допамин. Прекъсването на процеса на сензитизация чрез потискане на CGRP е в основата на съвременното лечение на мигрената. Медикаментите потискащи пътя на CGRP могат да се използват за лечение на мигренни пристъпи и профилактика на мигрената.

Прилагат се два класа медикаменти, които директно потискат функцията на CGRP: моноклонални антитела (mAbs) таргетиращи CGRP и малки молекули CGRP антагонисти (гепанти). Четири mAbs таргетиращи CGRP са одобрени за профилактика на мигрената: CGRP антагонистите galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab и CGRP рецепторния антагонист антитялото erenumab. Тъй като са големи молекули изискват парентерално (подкожно или интравенозно) приложение, което затруднява дълготрайният им прием. Малките молекули, антагонисти на CGRP рецепторите са ефективни за лечение на мигренни пристъпи и имат къс (10 часа) полуживот. Някои гепанти могат да се прилагат не само за лечение на пристъпите от мигрена, но и за профилактика. Одобрени са 3 второ поколение гепанта за абортивно или профилактично лечение на мигрената: ubrogepant, rimegepant и atogepant. Гепантите потискат CGRP-индуцираната вазо-

ABSTRACT

GEPANTS FOR MIGRAINE TREATMENT

Running title: gepants

I. Milanov

*Department Neurology, Medical University, Sofia
University Neurological and Psychiatric Hospital
„St. Naum“, Sofia*

The pathophysiology of migraine is related to neurogenic inflammation due to activation and sensitization of the trigeminovascular pain pathway. Activation of the trigeminovascular system results in the release of various neuropeptides, including serotonin, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and dopamine. Interrupting the sensitization process by suppressing CGRP is the basis of modern migraine treatment. Medications that inhibit the CGRP pathway can be used to treat migraine attacks and for migraine prophylaxis.

Two classes of drugs are used that directly inhibit CGRP function: monoclonal antibodies (mAbs) targeting CGRP and small molecule CGRP antagonists (gepants). Four mAbs targeting CGRP are approved for migraine prophylaxis: the CGRP antagonists galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab, and the CGRP receptor antagonist antibody erenumab. Because they are large molecules, they require parenteral (subcutaneous or intravenous) administration, which makes their long-term administration difficult. Small molecule CGRP receptor antagonists are effective in the treatment of migraine attacks and have a short (10 hours) half-life. Some gepants can be used not only for the treatment of migraine attacks, but also for prevention. Three second-generation gepants are approved for the abortive or prophylactic treatment of migraine: ubrogepant, rimegepant and atogepant. Gepants suppress CGRP-induced vasodilation without causing vasoconstriction, making them a preferred alternative in patients with contraindications to triptan therapy. Hepatotoxicity was not found, as with the first generation of gepants.

дилатация, без да предизвиква вазоконстрикция, което ги прави предпочитана алтернатива при пациенти с контра-индикации за лечение с триптани. Не е установена хепатотоксичност, както при първото поколение гепанти. Ubrogепant 50 mg и 100 mg е първият гепант получил одобрение за лечение на главоболие при мигрена с и без аура. Rimeгепant 75 mg е одобрен не само за профилактика на мигренните пристъпи, но и за лечение на пристъпите. Atogепant 30 mg и 60 mg е одобрен за профилактика на мигрената. Гепантите се препоръчват за лечение на мигренен пристъп при липса на ефект от приложението на два или повече различни триптана. Няма препоръки кога да се прилагат за профилактика на мигрената, но в клиничната практика те се прилагат след неуспешна профилактика с поне два класа други медикаменти. Гепантите са проучени само при епизодична мигрена, но се предполага, че могат да бъдат ефективни при хронична мигрена и главоболие вследствие на злоупотреба с медикаменти.

В заключение, гепантите са нов клас медикаменти, които са обещаващи както за лечение на мигренен пристъп, така и за профилактика на мигрената.

Ключови думи: гепанти, лечение, мигрена

Мигрената е често заболяване, засягащо 15-18% от населението. Патофизиологията на мигрената не е напълно изяснена. Преди години се е приемала за съдово заболяване, при което главоболието се дължи на вазодилатация (7). Сега е известно, че главоболието не се дължи на вазодилатация, а на невrogenно възпаление и други, не напълно изяснени механизми. Предполага се, че представлява епизодична, рекурентна, генетично детерминирана, нарушена мозъчна възбудимост, която води до активиране и сензитизация на тригеминоваскуларния път на болката (28). Активацията на тригеминоваскуларната система води до освобождаване на различни неuropeптиди, включително на серотонин, калцитонин генно-свързан пептид и допамин (17). Невропептидите имат основна роля в ноцицепцията и модулацията на болката при пациенти с мигрена (7).

Калцитонин генно свързан пептид (CGRP) е вазодилаторен неuropeпид, състоящ се от 37 аминокиселини с две изоформи (α -CGRP и β -CGRP).

Ubrogепant 50 mg and 100 mg is the first gepant to receive approval for the treatment of migraine headaches with and without aura. Rimeгепant 75 mg is approved not only for the prevention of migraine attacks, but also for the treatment of attacks. Atogепant 30 mg and 60 mg is approved for the prevention of migraine. Gepants are recommended for the treatment of a migraine attack in the absence of effect from the treatment with two or more different triptans. There are no recommendations for when to administer them for migraine prophylaxis, but in clinical practice they are administered after failure of prophylaxis with at least two classes of other medications. Gepants have only been studied in episodic migraine, but it is suggested that they may be effective in chronic migraine and drug overuse headache.

In conclusion, gepants are a new class of drugs that show promise for both migraine attack treatment and migraine prevention.

Key words: gepants, treatment, migraine

Пептидът се отделя от n. trigeminus при мигренен пристъп и е важен за патогенезата на мигрената, като модулира централно болковата трансмисия. Неговата концентрация е повишена при мигренен пристъп (10, 19). CGRP не само е вазодилатор, но участва и в други патофизиологични механизми на мигрената, като модулиране на ноцицептивната трансмисия и активиране на невrogenното възпаление (33). Активирането на тригеминоваскуларните неврони тригерира стерилен възпалителен отговор с освобождаване на субстанция P, неврокинин A и CGRP. CGRP се намира в най-големи количества в тригеминалната система (7). Установява се предимно в C и A δ сетивните влакна, където се ко-локализира с други пептиди. Предизвиква мозъчна вазодилатация и дизфункционална активация на тригеминоваскуларната ноцицептивна система с невrogenно възпаление на лептоменингеалните и екстракраниални кръвоносни съдове и екстравазация на протеини (35). Невровъзпалението се генерира също от CGRP-индуцирана грануляция на

мастоцитите и освобождаване на IL-1 от сателитните глиални клетки (7). По този начин CGRP допринася за развитието и поддържането на синтезираното и хиперреактивно състояние.

Прекъсването на процеса на сензитизация чрез потискане на CGRP е в основата на съвременното лечение на мигрената (7). Медикаментите потискат пътя на CGRP могат да се използват за лечение на мигренни пристъпи и профилактика на мигрената (14, 16).

Лечението на пристъпите от мигренно главоболие се провежда с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и при липса на ефект – с триптани (5HT_{1B/1D} рецепторни агонисти). Триптаните предизвикват вазоконстрикция поради активиране на 5-HT_{1B} рецепторите, поради което са противопоказани при пациенти със съдови и кардиоваскуларни заболявания, хемиплегична мигрена, инсулт и неконтролирана хипертония (21). При пациенти с противопоказания за лечение с триптани и при липса на ефект (при 30-40% от пациентите) се прилагат дитани (5-HT_{1F} рецепторни агонисти – lasmiditan), които не предизвикват вазоконстрикция (21). Lasmiditan е високо афинитетен и селективен 5-HT_{1F} рецепторен агонист, който действа върху тригеминалната система, без да предизвиква вазоконстрикция, поради ниския си афинитет към 5-HT_{1B} рецепторите (21). В дози 100 и 200 mg повлиява главоболието при мигренен пристъп и придружаващите симптоми.

При липса на ефект се прилагат гепанти – антагонисти на калцитонин генно свързания пептид – CGRP (31). В тригеминалния ганглии голяма част от CGRP невроните експресират 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1B} и 5-HT_{1F} рецептори. Вероятно 5-HT агонистите (триптани и дитани) имат сходен механизъм на действие с гепантите, като потискат освобождаването на CGRP и други невротрансмитери от първичните тригеминални неврони (7,20). За разлика от триптаните, гепантите нямат вазоконстрикторни ефекти и могат да се прилагат при пациенти с кон-

траиндикации за лечение с триптани (18).

Неправилното лечение на мигренните пристъпи и прекомерната употреба на медикаменти води до главоболие вследствие на злоупотреба с медикаменти (МОН) и развитие на хронична мигрена (18).

Профилактичното лечение на мигрената се прилага при пациенти с повече от два пристъпа месечно, пациенти с тежки пристъпи и такива с противопоказания за прием на медикаменти за лечение на пристъпите (31). Неговата цел е да намали честотата, тежестта и продължителността на мигренните пристъпи (24). Провежда се с различни медикаменти, които не са разработени първоначално за тази цел – бета блокери (propranolol), трициклически антидепресанти (amitriptyline), калциеви антагонисти (verapamil и flunarizine) и антиепилептици – topiramate и sodium valproate (15). Поради това те са с ниска ефективност и недобра поносимост и малко пациенти (10-30%) провеждат профилактично лечение.

През последните години се прилагат два класа медикаменти, които директно потискат функцията на CGRP: моноклонални антитела (mAbs) таргетиращи CGRP и малки молекули CGRP антагонисти (гепанти). Четири mAbs таргетиращи CGRP са одобрени от Food and Drug Administration (FDA) за профилактика на мигрената: CGRP антагонистите galcanezumab (Emgality®, Eli Lilly), fremanezumab (Ajovy®, Teva.), eptinezumab (Vyeptri®) и CGRP рецепторния антагонист еренумаб (Aimovig®, Amgen) (31). Моноклоналните антитела, потискащи пътя на CGRP се прилагат за профилактика на мигрената. Те са ефективни, но тъй като са големи молекули изискват парентерално (подкожно или интравенозно) приложение, което затруднява дълготрайният им прием (11). Предимство е техният дълъг полуживот (21-48 дни), но от друга страна в някои случаи това е недостатък.

Разработването на перорални медикаменти ще подобри придържането към профилактичното лече-

ние, но първите разработени перорални антагонисти на CGRP рецепторите (olcegepant telcagepant и др.) са хепатотоксични при дълготрайна употреба (15). Разработват се второ поколение гепанти (6). Малките молекули, антагонисти на CGRP рецепторите са ефективни за лечение на мигренни пристъпи и имат къс (10 часа) полуживот (8, 12, 23). Късият полуживот е предимство в случаите, когато е необходимо бързо намаляване на серумните концентрации, както при възникване на бременност (15). Някои гепанти могат да се прилагат не само за лечение на пристъпите от мигрена, но и за профилактика (17). Одобрени от FDA са 3 гепанта за абортивно или профилактично лечение на мигрената: ubrogepant (Ubrelvy™, Allergan), rimegepant (Nurtec®, Biohaven) и atogepant (Qulipta™, Abbvie). Действието им се осъществява чрез свързване с CGRP рецепторите и повлияване на индуцираното от CGRP невrogenно възпаление и вазодилатация и тригеминovasкулярното ноцицептивно активиране (7). Гепантите потискат CGRP-индуцираната вазодилатация, без да предизвиква вазоконстрикция, което ги прави предпочитана алтернатива при пациенти с контраиндикации за лечение с триптани (7). Антагонизмът на CGRP рецепторите върху мастоцитите, сателитните глиални клетки и астроцитите предотвратява индуцираното от CGRP невровъзпаление.

Ubrogepant е първият гепант получил одобрение от FDA за лечение на мигренен пристъп. Представява CGRP антагонист, одобрен от FDA за лечение на главоболие при мигрена с и без аура (18). Проучването ACHIEVE (I & II) фаза III сравнява ubrogepant 50 mg и 100 mg с плацебо (13). Ubrogepant е по-ефективен от плацебо, като повлиява главоболието, фотофобията, фонофобията и гаденето (13, 18). Максималната дневна доза е 200 mg. Най-честите странични ефекти са сънливост и гадене, без хепатотоксичност.

Rimegepant е CGRP рецепторен антагонист. Проучен е за лечение на мигренен пристъп в две фаза III проучвания, сравняващи дози от 75 mg с

плацебо (8, 22). Резултатите показват повлияване на болката и придружаващите симптоми. В клинично проучване фаза II/III е оценена ефективността за профилактика на мигрената (9). Rimegepant 75 mg приет през ден, показва по-голяма ефективност спрямо плацебо. Страничните ефекти са гадене, замаяност и уринарни инфекции, без хепатотоксичност. Rimegepant е одобрен не само за профилактика на мигренните пристъпи, но и за лечение на пристъпите.

Atogepant е второ поколение селективен CGRP рецепторен антагонист, малка молекула за перорално приложение. Антагонизира непълно CGRP рецепторите и потиска невrogenното възпаление и болковата сензитизация (7).

Разработен е за профилактика на мигрената, поради относително по-дългия си полуживот (10 часа). В дози 10 mg, 30 mg, 60 mg дневно, както и два пъти дневно по 30 mg или 60 mg намалява средния брой на дните с мигрена месечно при пациенти с епизодична мигрена (15). Ефектът настъпва след четири седмици (31). В друго проучване фаза 3 приемът на медикамента в трите дозови режима еднократно дневно също намалява с 50% броят на месечните дни с мигрена при до 60% от пациентите (2). Приемът на по-високите дози и по-продължителното лечение водят до повишаване на броя на респондерите (24). Основните странични ефекти са гадене, инфекции на горния дихателен тракт и констипация, без хепатотоксични ефекти (6). Няма взаимодействия с други медикаменти (31). Няма взаимодействия и с пероралните контрацептиви, което е важно предвид по-голямата заболяемост от мигрена при жените (4).

Досега atogepant е проучен само при пациенти с епизодична мигрена (7). От друга страна CGRP mAbs са ефективни при пациенти с хронична мигрена (CM) и главоболие вследствие на злоупотреба с медикаменти (MOH), което предполага, че гепантите могат да бъдат ефективни и при тези групи пациенти (7). Важно е да се знае, че честия прием на

гепанти не води до МОН (27,30). Данните от проучването фаза III PROGRESS показват, че atogepant 30 mg и 60 mg е ефективен за профилактика и на CM (7). Освен това, galcanezumab е ефективен за лечение на епизодично кластерно главоболие, което предполага ефективност и на гепантите (32).

Според консенсуса на Американската асоциация по главоболие (AHS), гепантите се препоръчват за лечение на мигренен пристъп при липса на адекватен ефект от приложението на два или повече различни триптана (1). Няма препоръки кога да се прилагат гепанти за профилактика на мигрената, но в клиничната практика те се прилагат след неуспешна профилактика с поне два класа други медикаменти (7). AHS и Европейската федерация по главоболие (EHF) препоръчват прилагане на mAb таргетиращи CGRP при пациенти преминали през неуспешна профилактика на мигрената с два стандартни медикамента (3,29).

OnabotulinumtoxinA, както и медикаментите, блокиращи действието на CGRP има антимигренозен ефект, но потиска различна популация от менингеални рецептори (26). Тригеминоваскуларният път се състои от периферни тригеминоваскуларни неврони (менингеални ноцицептори), които изпращат ноцицептивни сигнали от менингите към спиналното тригеминално ядро (STN) и централни тригеминоваскуларни неврони в STN, които получават ноцицептивни и неноцицептивни сигнали от менингите, както и от други краниални и перикраниални тъкани (5). Те на свой ред изпращат сигналите към сетивните ядра на thalamus и към тригеминоваскуларните неврони в задното и вентрално постеромедиални таламични ядра, които препредават сетивната информация към множество корови области (5, 26). Всеки от тези компоненти се състои от субпопулации от неврони с различни физиологични характеристики. Периферният компонент се състои от миелинизирани Аδ и немиелинизирани С влакна, които се различават по своите физиологични свойства. Централният компонент на STN се състои от високо

прагови (НТ) и неврони с широк динамичен обхват (WDR). Двата класа ноцицептивни неврони имат различна роля в болковата перцепция (26).

Инжектирането на onabotulinumtoxinA потиска отговорите от немиелинизирани С влакна и активирането на WDR тригеминоваскуларните неврони, но не потиска активацията на миелинизирани Аδ влакна (25, 34). Обратно, прилагането на моноклоналното анти-CGRP антитяло fremanezumab, както и на atogepant, потиска активацията на Аδ, но не и на С влакната, както и отговорите на НТ, но не на WDR тригеминоваскуларни неврони в STN (26). Прилагането на комбинирано лечение води до блокада на Аδ и С влакната в менингеалните рецептори (26). Потиска менингеалните С влакна и предотвратява активирането на CGRP рецепторите върху Аδ менингеалните рецептори. Тези данни показват, че комбинираното профилактично лечение предотвратява активирането и сензитизирането на всички ноцицептивни тригеминоваскуларни неврони (НТ и WDR) в STN и може да бъде по-ефективно от монотерапията (26).

В заключение, гепантите са нов клас медикаменти, които са обещаващи както за лечение на мигренен пристъп, така и за профилактика на мигрената.

Адрес за кореспонденция:

Акад. И. Миланов

Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум”,

ул. „Любен Русев” 1

София 1113

e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

Acad. I. Milanov

University Neurological and Psychiatric Hospital „St. Naum”

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113, Bulgaria

e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Ailani, J., Burch, R.C., Robbins, M.S., Board of Directors of the American Headache S. The American Headache Society Consensus Statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 2021, 61, 7, 1021-1039.
2. Ailani, J., Lipton, R.B., Goadsby, P.J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J.M., for the ADVANCE Study Group. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2021, 385, 695-706.
3. American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 2019, 59, 1, 1-18.
4. Ankrom, W., Xu, J., Vallee, M.H., Dockendorf, M.F., Armas, D., Boinpally, R., Min, K.C. Atogepant has no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of an ethinyl estradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy female participants. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 60, 9, 1157-1165.
5. 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.
6. Boinpally, R., Jakate, A., Butler, M., Borbridge, L., Periclou, A. Single-dose pharmacokinetics and safety of atogepant in adults with hepatic impairment: results from an open-label, phase 1 trial. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2021, 10, 7, 726-733.
7. Cohen, F., Yuan, H. Role of atogepant in the treatment of episodic migraines: clinical perspectives and considerations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2022, 18, 447-456.
8. Croop, R., Goadsby, P.J., Stock, D.A., Conway, C.M., Forshaw, M., Stock, E.G., Coric, V., Lipton, R.B. 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.
9. Croop, R., Lipton, R.B., Kudrow, D., Stock, D.A., Kamen, L., Conway, C.M., Stock, E.G., Coric, V., Goadsby, P.J. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a Phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2021, 397 (10268), 51-60.
10. Deen, M., Correnti, E., Kamm, K., Kelderman, T., Papetti, L., Rubio-Beltrán, E., Vigneri, S., Edvinsson, L., Van Den Brink, A.M., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J. Headache Pain*, 2017, 18, 1, 96.
11. Dodick, D.W. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*, 2019, 39, 445-458.
12. Dodick, D.W., Lipton, R.B., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Trugman, J., Szegedi, A. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2019, 381, 2230-2241.
13. Dodick, D.W., Lipton, R.B., Ailani, J., Singh, R.B.H., Shewale, A.R., Zhao, S., Trugman, J.M., Yu, S.Y., Viswanathan, H.N. Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. *Headache*, 2020, 60, 4, 686-700.
14. Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., Krause, D.N. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol.*, 2018, 14, 6, 338-350.
15. Goadsby, P.J., Dodick, D.W., Ailani, J., Trugman, J.M., Finnegan, M., Lu, K., Szegedi, A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.*, 2020, 19, 727-737.
16. Han, L., Liu, Y., Xiong, H., Hong, P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain and Behavior*, 2019.
17. Holland, P.R., Goadsby, P.J. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*, 2018, 15, 2, 304-312.
18. Hutchinson, S., Dodick, D.W., Treppendahl, C., Bennett, N.L., Yu, S.Y., Guo, H., Trugman, J.M. Ubrogepant for the acute treatment of migraine: pooled efficacy, safety, and tolerability from the ACHIEVE I and ACHIEVE II Phase 3 randomized trials. *Neurol. Ther.*, 2021, 1, 235-249.
19. Iyengar, S., Ossipov, M.H., Johnson, K.W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 2017, 158, 4, 543-559.
20. Kagenneck, C., Nixdorf-Bergweiler, B.E., Messlinger, K., Fischer, M.J. Release of CGRP from mouse brainstem slices indicates central inhibitory effect of triptans and kynurenate. *J. Headache Pain*, 2014, 15, 7.
21. Kuca, B., Silberstein, S.D., Wietecha, L., Berg, P.H., Dozier, G., Lipton, R.B., and on behalf of the COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. *Neurology*, 2018, 91, 24, e2222-e2232.
22. Lipton, R.B., Croop, R., Stock, E.G., Stock, D.A., Morris, B.A., Frost, M., Dubowchik, G.M., Conway, C.M., Coric, V., Goadsby, P.J. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2019, 381, 2, 142-149.
23. Lipton, R.B., Dodick, D.W., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Szegedi, A., Trugman, J.M. Effect of ubrogepant versus placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*, 2019, 322, 1887-1898.
24. Lipton, R.B., Pozo-Rosich, P., Blumenfeld, A.M., Dodick, D.W., McAllister, P., Li, Y., Lu, K., Dabruzzo, B., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J.M. Rates of response to atogepant for

- migraine prophylaxis among adults. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2022, 5, 6, e2215499.
25. Melo-Carrillo, A., Strassman, A.M., Schain, A.J., Nosedá, R., Ashina, S., Adams, A., Brin, M.F., Burstein, R. Exploring the effects of extracranial injections of botulinum toxin type A on prolonged intracranial meningeal nociceptors responses to cortical spreading depression in female rats. *Cephalalgia*, 2019, 39, 1358-1365.
26. Melo-Carrillo, A., Strassman, A.M., Schain, A.J., Adams, A.M., Brin, M.F., Burstein, R. Combined onabotulinumtoxinA/atogepant treatment blocks activation/sensitization of high-threshold and wide-dynamic range neurons. *Cephalalgia*, 2021, 41, 1, 17-32.
27. Navratilova, E., Behraves, S., Oyarzo, J., Dodick, D.W., Banerjee, P., Porreca, F. Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia*, 2020, 40, 9, 892-902.
28. Russo, A., Coppola, G., Pierelli, F., Parisi, V., Silvestro, M., Tesitore, A., Tedeschi, G. Pain Perception and Migraine. *Front. Neurol.*, 2018, 2, 9, 576.
29. Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D.D., Martelletti, P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J. Headache Pain*, 2019, 20, 1, 6.
30. Saengjaroenham, C., Strother, L.C., Dripps, I., Jabir, M.R.S., Pradhan, A., Goadsby, P.J., Holland, P.R. Differential medication overuse risk of novel anti-migraine therapeutics. *Brain*, 2020, 143, 9, 2681-2688.
31. Singh, A., Balasundaram, M.K. Atogepant for migraine prevention: A systematic review of efficacy and safety. *Clinical Drug Investigation*, 2022, 42, 301-308.
32. Villar-Martínez, M.D., Puleda, F., Goadsby, P.J. Recent Advances in the Management of Cluster Headache. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2020, 22, 12, 46.
33. Wattiez, A.S., Sowers, L.P., Russo, A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2020, 24, 2, 91-100.
34. Zhang, X., Strassman, A.M., Novack, V., Brin, M.F., Burstein, 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, 875-886.
35. Zhu, Y., Liu, Y., Zhao, J., Han, Q., Liu, L., Shen, X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 2018, 39, 2097-2106.