

DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-10>
УДК: 616.857-085



Сучасні фармакотерапевтичні стратегії у лікуванні мігрені: від сигнальних шляхів кальцитонін-ген спорідненого пептиду (CGRP) до новітніх лікарських засобів

Гладких Ф.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Modern pharmacotherapeutic strategies in the treatment of migraine: from the signaling pathways of calcitonin gene-related peptide (CGRP) to novel therapeutic agents

Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

головний мозок, біль, мігрень, кальцитонін-ген споріднений пептид, моноклональні антитіла, триптани, гепанти.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Мігрень є хронічним неврологічним захворюванням, яке значно знижує якість життя пацієнтів і є причиною значної інвалідизації. Лікування мігрені є складним і потребує індивідуального підходу через різноманітність клінічних проявів та резистентність до традиційної терапії. Одним з ключових аспектів етіопатогенезу мігрені є роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), що активно досліджується як важливий елемент у механізмі розвитку мігрені та в терапевтичних стратегіях.

Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про етіопатогенез та фармакотерапевтичні стратегії у лікуванні мігрені крізь призму ролі сигнальних шляхів пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP – calcitonin gene-related peptide).
Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library та ін., у яких висвітлювались відомості про етіопатогенез та фармакотерапевтичні стратегії у лікуванні мігрені. Огляд підготовлено відповідно до ключових засад настанови PRISMA.

Результати та їх обговорення. Механізм розвитку мігрені тісно пов'язаний з активізацією тригеміноваскулярної системи та менінгеальної сенсорної системи. Центральним фактором у патогенезі мігрені є пептид CGRP, який відіграє важливу роль у розширенні кровоносних судин та активації болю. Огляд показав, що нові фармакологічні стратегії, зокрема моноклональні антитіла, спрямовані на CGRP або його рецептори, є перспективними у лікуванні мігрені. Протягом останніх років відзначається значний прогрес у застосуванні моноклональних антитіл, триптанів, антидепресантів, протиепілептичних засобів та гепантів для профілактики та лікування нападів мігрені, що значно покращує клінічні результати.

Висновки. Актуальність дослідження механізмів CGRP у патогенезі мігрені обґрунтовується новими підходами до фармакотерапії, зокрема використанням моноклональних антитіл та гепантів. Ці препарати показали високий терапевтичний ефект у пацієнтів з резистентною та хронічною мігренню. Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні молекулярних механізмів та удосконаленні лікувальних стратегій, спрямованих на покращення якості життя пацієнтів.

Для цитування:

Гладких Ф.В. Сучасні фармакотерапевтичні стратегії у лікуванні мігрені: від сигнальних шляхів кальцитонін-ген спорідненого пептиду (CGRP) до новітніх лікарських засобів. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2024. Т. 11, № 4 (26). С. 447–475. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-10>

Key words:

brain, pain, migraine, calcitonin gene-related peptide, monoclonal antibodies, triptans, gepants.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiology Department; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Hladkykh F.V., 2024

ABSTRACT

Background. Migraine is a chronic neurological disorder that significantly reduces the quality of life of patients and is a major cause of disability. Treating migraines is challenging and requires an individualized approach due to the variety of clinical manifestations and resistance to traditional therapy. One of the key aspects of the pathogenesis of migraine is the role of calcitonin gene-related peptide (CGRP), which is actively studied as an essential element in the mechanism of migraine development and in therapeutic strategies.

Purpose – to characterize the current understanding of the pathogenesis and pharmacotherapeutic strategies in the treatment of migraine through the lens of the signaling pathways of calcitonin gene-related peptide (CGRP).

Materials and methods. Publications were selected from the PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library databases, among others, which highlighted information about the pathogenesis and pharmacotherapeutic strategies in the treatment of migraine. The review was prepared following the key principles of the PRISMA guidelines.

Results. The mechanism of migraine development is closely linked to the activation of the trigeminovascular system and meningeal sensory system. A central factor in the pathogenesis of migraine is the CGRP peptide, which plays a crucial role in vasodilation and pain activation. The review showed that new pharmacological strategies, particularly monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptors, are promising for the treatment of migraine. In recent years, significant progress has been made in the use of monoclonal antibodies, triptans, antidepressants, antiepileptic drugs, and gepants for the prevention and treatment of migraine attacks, significantly improving clinical outcomes.

Conclusions. The relevance of studying the mechanisms of CGRP in the pathogenesis of migraine is supported by new pharmacotherapeutic approaches, including the use of monoclonal antibodies and gepants. These drugs have shown high therapeutic efficacy in patients with resistant and chronic migraines. The prospects for further research lie in further exploring molecular mechanisms and improving treatment strategies aimed at enhancing the quality of life for patients.

For citation:

Hladkykh FV. Modern pharmacotherapeutic strategies in the treatment of migraine: from the signaling pathways of calcitonin gene-related peptide (CGRP) to novel therapeutic agents. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2024;11(4(26)):447–475. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-10>

ВСТУП

У всьому світі на головний біль страждає близько 40% населення, або 3,1 млрд людей у 2021 р., і він входить до трійки найпоширеніших неврологічних захворювань для більшості вікових груп, починаючи з 5 років і залишаючись у трійці лідерів до 80 років [1]. Головний біль напруги (ГБН) та мігрень є двома найбільш поширеними первинними видами головного болю. Хоча Міжнародна класифікація розладів головного болю (ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders, 3-rd ed.) [2] диференціює ці види головного болю на основі клінічних характеристик, тривають дебати щодо їх подібності та відмінності [3].

Хронічні неврологічні захворювання можуть бути причиною академічної та/або професійної неуспішності, а також можуть вплинути на когнітивні функції [4]. Недавні літературні дослідження показали, що мігрень та епілепсія можуть бути пов'язані зі зниженням певних нейропсихологічних функцій, що охоплюють увагу, пам'ять і соціальне пізнання [5].

Мігрень є хронічним, інвалідизуючим, рецидивуючим, спадковим, невровазкулярним неврологічним розладом із пароксизмальними ознаками та епізодичними проявами, що характеризуються багатофазними нападами головного болю, пов'язаними з іншими симптомами неврологічної дисфункції, такими як чутливість до руху, фото- та фонофобія, нудота та блювання [6, 7].

INTRODUCTION

Worldwide, about 40% of the population, or 3.1 billion people, suffered from headaches in 2021. Headaches are among the top three most common neurological disorders across most age groups, starting from the age of 5 and remaining in the top three until the age of 80 [1]. Tension-type headache (TTH) and migraine are the two most prevalent primary types of headaches. Although the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders, 3-rd ed.) [2], differentiates these headache types based on clinical characteristics, debates regarding their similarities and differences persist [3].

Chronic neurological disorders can lead to academic and/or professional underachievement and may also affect cognitive functions [4]. Recent literature has shown that migraine and epilepsy may be associated with impairments in certain neuropsychological functions, including attention, memory, and social cognition [5].

Migraine is a chronic, disabling, recurrent, hereditary, neurovascular neurological disorder characterized by paroxysmal symptoms and episodic manifestations. It is marked by multifaceted headache attacks associated with other symptoms of neurological dysfunction, such as motion sensitivity, photophobia, phonophobia, nausea, and vomiting [6, 7].

За даними епідеміологічних досліджень (GBD – Global Burden of Disease) глобальна поширеність ГБН оцінюється в 26,8%, тоді як поширеність мігрені становить 15,2% у загальній популяції (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) [3]. Мігрень більш поширена серед жінок, із співвідношенням жінок до чоловіків 3:1 (рис. 1) [8].

According to epidemiological studies (GBD – Global Burden of Disease), the global prevalence of TTH is estimated at 26.8%, while the prevalence of migraine is 15.2% in the general population (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) [3]. Migraine is more common among women, with a female-to-male ratio of 3:1 (Fig. 1) [8].

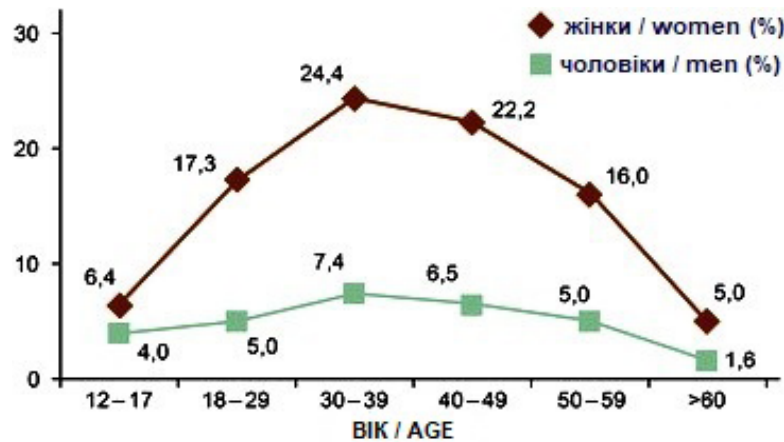


Рис. 1. Глобальна стандартизована за віком поширеність мігрені у чоловіків і жінок (адаптовано за [17])
Fig. 1. Age-standardized global prevalence of migraine in men and women (adapted from [17])

Навпаки, поширеність ТТГ більш рівномірно розподілена із співвідношенням жінок і чоловіків 1,2:1. Це можливо вказує на те, що гормональні фактори відіграють більшу роль у мігрені, ніж у ТТГ [3]. Про початок мігрені приблизно 75% осіб повідомляють у віці до 35 років [9]. Мігрень може початися в будь-якому віці, але зазвичай це відбувається в період статевого дозрівання та підліткового віку, і рідко після 50 років [3]. Для порівняння, вік початку захворювання в цілому нижчий при ТТГ, ніж при мігрені (< 30 років проти > 30). Проте поширеність як мігрені, так і ТТГ досягає піку у віці 35–39 років, після чого йде зниження [3].

Менш ніж у 50% усіх пацієнтів з мігренню встановлено правильний діагноз, а недостатня діагностика призводить до незадоволення потреб у лікуванні [10].

Привертає увагу публікація Paungartner J. та співавт. (2024 р.) [5], які визначили мігрень як пограничне захворювання з епілепсією, адже і мігрень, і епілепсія, є двома пароксизмальними хронічними неврологічними захворюваннями, мають спільні патофізіологічні шляхи та значне збігання таких характеристик, як клінічні прояви чи профілактичне лікування.

Це може здатися незвичайним, що місце мігрені знаходиться на межі епілепсії, але це підтверджується численними доказами, включаючи той факт, що їх розрізнення часто є складним [11].

Для обох розладів притаманна поява аури, яка характеризується оборотними неврологічними симптомами. Близько 20% людей з мігренню відчують ауру. Аура мігрені може тривати від 5 до 60 хвилин, включаючи переважно зорові явища, парестезії або труднощі з мовленням, а в рідкісних випадках може відбуватися порушення стовбура мозку [12]. Епілептичні аури дуже різноманітні і виявляють широкий спектр симптомів, які можуть проявлятися в усіх основних сенсах. Зазвичай вони короткочасні, від кількох секунд до кількох хвилин, однак описані також випадки «безпервної аури» [5]. Тим не менш, існують деякі клінічні відмінності (табл. 1).

In contrast, the prevalence of TTH is more evenly distributed, with a female-to-male ratio of 1.2:1, which may indicate that hormonal factors play a greater role in migraine than in TTH [3]. Approximately 75% of individuals report the onset of migraine before the age of 35 [9]. Migraine onset can occur at any age but typically begins during puberty and adolescence and rarely after the age of 50 [3]. Comparatively, the age of onset is generally lower for TTH than for migraine (< 30 years versus > 30). However, the prevalence of both migraine and TTH peaks at the age of 35–39 years, followed by a decline [3].

Less than 50% of all migraine patients receive a correct diagnosis, and underdiagnosis leads to unmet treatment needs [10].

A recent publication by Paungartner J. et al. (2024) [5] highlights migraine as a borderline condition with epilepsy, as both migraine and epilepsy are chronic paroxysmal neurological disorders that share common pathophysiological pathways and exhibit significant overlap in characteristics such as clinical manifestations and preventive treatments.

It may seem unusual for migraine to be considered at the border of epilepsy, but this is supported by numerous pieces of evidence, including the fact that distinguishing between the two conditions is often challenging [11].

Both disorders are characterized by the occurrence of aura, which involves reversible neurological symptoms. About 20% of individuals with migraine experience aura. Aura Migraine aura can last from 5 to 60 minutes, predominantly involving visual phenomena, paresthesia, or speech difficulties, and in rare cases, brainstem dysfunction [12]. Epileptic auras are highly diverse, presenting a wide range of symptoms across all primary senses. They are typically brief, lasting from a few seconds to a few minutes, though cases of «continuous aura» have also been described [5]. Nevertheless, there are some clinical differences (Table 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика зорової аури при мігрені та епілепсії [5]
Table 1. Clinical characteristics of visual aura in migraine and epilepsy [5]

Характеристика Characteristic	Мігрень / Migraine	Епілепсія / Epilepsy
Тривалість Duration	> 5 хв > 5 minutes	< 5 хв < 5 minutes
Поява симптомів Symptom onset	Повільно прогресує Gradual progression	Раптовий Sudden
Супутні симптоми Associated symptoms	Головний біль, нудота та блювання, фото- та фонофобія Headache, nausea, vomiting, photophobia, phonophobia	Судоми, інші аури Seizures, other auras
Поле зору Visual field	Показано відцентрове або доцентрове поширення Centrifugal or centripetal spread	Обмежується одним півполем Limited to one hemifield

Напад мігрені має три фази: попередню (продромальну), фазу головного болю та постдромальну; кожна має чіткі симптоми, які іноді призводять до інвалідності. Близько 20–25% пацієнтів з мігренню мають четверту фазу, яка називається ауру (транзиторні вогнищеві неврологічні симптоми) [13]. Мігрень часто можна розпізнати за її збудниками, які називають тригерами. Найпоширенішими провокуючими факторами є емоційний стрес, порушення сну та харчові фактори. Сон і стрес є важливими тригерними факторами у пацієнтів з мігренню з ауру, тоді як фактори навколишнього середовища є важливими тригерними факторами у пацієнтів з мігренню без аури. Усі вони є значущими тригерними факторами у жінок, суттєво відрізняючись від чоловіків [6, 14, 15].

В одному з найбільших досліджень тригерів мігрені серед 1027 пацієнтів [15], описані тригери мігрені в порядку зменшення частоти впливу [16] (табл. 2).

A migraine attack consists of three phases: the prodromal phase, the headache phase, and the postdromal phase, each with distinct symptoms that can sometimes lead to disability. About 20–25% of migraine patients experience a fourth phase called aura (transient focal neurological symptoms) [13].

Migraines are often identifiable by their triggers. The most common provoking factors include emotional stress, sleep disturbances, and dietary factors. Sleep and stress are significant triggers for patients with migraine with aura, while environmental factors are more important triggers for patients with migraine without aura. All these triggers are particularly significant for women, with notable differences compared to men [6, 14, 15].

In one of the largest studies on migraine triggers involving 1,027 patients [15], the triggers were described and ranked by frequency (Table 2) [16].

Таблиця 2. Тригери мігрені [15]
Table 2. Migraine triggers [15]

Тригер	Trigger	%
Стрес	Stress	79,7
Гормони	Hormones	65,1
Пропуск їжі/голод/голодування	Skipping meals/hunger/fasting	57,3
Зміна погоди	Weather changes	53,2
Порушення сну	Sleep disturbances	49,8
Парфуми або запах	Perfume or odors	43,7
Біль у шиї	Neck pain	38,4
Світло	Light	38,1
Алкоголь	Alcohol	37,8
Куріння	Smoke	35,7
Надмірно тривалий сон	Excessively long sleep	32,0
Тепло	Heat	30,3
Харчування	Diet	26,9
Фізичні навантаження	Physical activities	22,1
Статева активність	Sexual activity	5,2

Стратегії лікування, які включають корегування способу життя, можуть визначитися сприйнятливістю пацієнта до певних тригерів, хоча стає визнаним, що деякі очевидні тригери можуть насправді бути частиною початкової фази нападу, фази передчуття або продрому [19]. Відмінною рисою лікування мігрені є підходи, спрямовані на запобігання майбутнім нападам на основі модифікації способу життя,

Treatment strategies that include lifestyle adjustments can be determined by the patient's susceptibility to specific triggers. However, it is increasingly recognized that some apparent triggers may actually be part of the early phase of a migraine attack, the anticipation or prodrome phase [19].

A distinguishing feature of migraine treatment is the focus on approaches aimed at preventing future attacks

щоб уникнути визначених тригерів або факторів схильності, а також на профілактичних ліках для зменшення частоти та тяжкості нападів мігрені [20].

До недавнього часу профілактичне лікування мігрені ґрунтувалося на препаратах з різними плеїотропними ефектами, розробленими для інших показань, які випадково виявились досить ефективними для профілактики мігрені (тобто β-блокатори, протиепілептичні препарати, антидепресанти і антагоністи кальцієвих каналів), хоча вони обтяжені проблемами переносимості, що призводить до низької прихильності до лікування [18]. Проте значний прогрес у розкритті патофізіології нападів мігрені дозволив ідентифікувати передбачувані специфічні мішені для профілактичного лікування мігрені, такі як сигнальний шлях пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP – calcitonin gene-related peptide) [21, 22].

Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про етіопатогенез та фармакотерапевтичні стратегії у лікуванні мігрені крізь призму ролі сигнальних шляхів пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP – calcitonin gene-related peptide).

by modifying lifestyle to avoid identified triggers or predisposition factors, as well as preventive medications. These approaches aim to reduce the frequency and severity of migraine attacks [20].

Until recently, preventive migraine treatment relied on drugs with various pleiotropic effects initially developed for other indications, which were incidentally found to be effective in preventing migraines (e.g., β-blockers, antiepileptic drugs, antidepressants, and calcium channel antagonists). However, these treatments were often associated with tolerability issues, leading to poor adherence [18].

Significant progress in understanding the pathophysiology of migraine attacks has enabled the identification of targeted mechanisms for preventive migraine treatment, such as the calcitonin gene-related peptide (CGRP – calcitonin gene-related peptide) signaling pathway [21, 22].

Objective – to characterize modern perspectives on the etiopathogenesis and pharmacotherapeutic strategies for migraine treatment through the lens of the role of the calcitonin gene-related peptide (CGRP – calcitonin gene-related peptide) signaling pathways.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про етіопатогенез та фармакотерапевтичні стратегії у лікуванні мігрені. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: мігрень, тригери мігрені, тригеміноваскулярна система, кальцитонін-ген асоційований пептид CGRP, менингеальна сенсорна система, моноклональні антитіла (mAb), триптани, протиепілептичні засоби, антидепресанти, гепанти, ласмідитан. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були такі: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо етіопатогенезу та фармакотерапевтичних стратегій у лікуванні мігрені; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті. Огляд підготовлено відповідно до ключових засад настанови PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [23].

The selection of publications was performed using the databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), which provided information on the etiopathogenesis and pharmacotherapeutic strategies in migraine treatment. At the first stage, a search for literature sources was conducted using the following keywords: migraine, migraine triggers, trigeminovascular system, calcitonin gene-related peptide (CGRP), meningeal sensory system, monoclonal antibodies (mAb), triptans, antiepileptic drugs, antidepressants, gepants, lasmiditan. At the second stage, abstracts of articles were studied, and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were examined for inclusion in the reference list and the relevance of the research. The inclusion criteria for publications selected for content analysis were as follows: 1) coverage of current information on the etiopathogenesis and pharmacotherapeutic strategies in migraine treatment; 2) correspondence of studies to the key principles of evidence-based medicine; 3) open access to the full-text article. The review was prepared in accordance with the key principles of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guideline [23].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Прогресування мігрені пов'язано з цілою низкою факторів ризику, включаючи недостатнє та неефективне лікування, зокрема через неоптимальне використання ліків без ефективною зміни рекомендацій щодо їх призначення. Це створює ризик хронізації мігрені, що стало підґрунтям появи у квітні 2024 р. дефініції – головний біль «недостатнього використання» ліків [24]. Термін «недостатнє використання» включає, але не обмежується: (1) неефективне використання відповідних і невідповідних ліків; (2) недо-

The progression of migraine is associated with a range of risk factors, including inadequate and ineffective treatment, particularly due to suboptimal use of medications without effective adjustments to their prescription recommendations. This creates a risk of migraine chronification, which led to the introduction in April 2024 of the term «medication underuse headache» [24]. The term «underuse» includes, but is not limited to: (1) ineffective use of appropriate and inappropriate medications; (2) underutilization; (3) inappro-

використання; (3) невідповідний час використання; та (4) незадоволеність пацієнта ліками [24].

Дослідження показали, що хронічні головні болі пов'язані зі значно більшим тягарем захворювань, збільшенням психіатричних та інших супутніх захворювань, підвищеними загальними витратами та витратами на медичне обслуговування, порівняно з різними епізодичними формами головного болю [25, 26]. На сьогодні виявлено численні фактори ризику, які можна класифікувати на модифіковані та незмінювані причини. Немодифіковані фактори ризику включають соціально-демографічні дані, такі як стать, вік і раса. Навпаки, модифіковані причини є основними цілями для втручання та охоплюють особливості та частоту головного болю, споживання певної їжі та напоїв, ожиріння, відсутність фізичних вправ, неадекватний режим сну та надмірне використання ліків для невідкладної допомоги [27, 28].

Мігрень зазвичай класифікують на епізодичну та хронічну – на основі частоти днів головного болю на місяць, при цьому хронічна мігрень визначається як наявність ≥ 15 днів головного болю на місяць, вісім з яких повинні мати ознаки мігрені [2, 29, 30]. Обидві форми мігрені є дуже виснажливими та можуть негативно вплинути на якість життя пацієнтів, працездатність та спричинити значні прямі й непрямі економічні витрати [29, 31].

Застосування профілактичного лікування може зменшити ризик прогресування мігрені шляхом зменшення нападів мігрені та обмеження невідкладного використання ліків та збільшити частоту переходу пацієнтів від хронічної мігрені до гострої, але занепокоєння щодо відсутності довгострокової ефективності та переносимості звичайної мігрені часто призводить до переривання лікування, особливо при хронічній формі [29]. Частота припинення лікування оцінюється в 40,8% для хронічної і 24,0% для гострої мігрені [32]. Менше 10% пацієнтів із хронічною мігренню припиняють прийом профілактичних препаратів через покращення, більшість припиняють прийом через недостатню ефективність (гостра форма – 36,8–47,6%, хронічна форма – 39,2–48,2%) і погану переносимість (гостра форма – 34,8–49,0%; хронічна форма – 34,2–53,2%) [32].

Останній консенсус Європейської федерації головного болю (2020 р.) розрізняє резистентну та рефрактерну мігрень відповідно до кількості протипоказань або неефективності попередніх профілактичних курсів і послідовних місяців із принаймні 8-ма виснажливими головними болями. Невдача лікування оголошується після адекватної спроби (тобто адекватна доза та тривалість: 2 місяці для пероральних профілактичних засобів, 3 місяці для моноклональних антитіл, спрямованих на CGRP, 6 місяців для онаботулінутоксину А). Напад є виснажливим, якщо викликає серйозні порушення повсякденної діяльності, незважаючи на застосування адекватної дози симптоматичних ліків [33].

Мігрень і тригеміноваскулярна система

Хоча точні причини мігрені все ще вивчаються та обговорюються, зазвичай вважається, що це нервово-судинний розлад зі складною взаємодією як неврологічних, так і судинних факторів [34].

У 1979 р. Moskowitz M.A. та співавт. [35] представили тригеміноваскулярну гіпотезу мігрені, звер-

пrijate timing of use; and (4) patient dissatisfaction with medications [24].

Studies have shown that chronic headaches are associated with significantly greater disease burden, increased psychiatric and other comorbid conditions, and higher overall and healthcare costs compared to various episodic forms of headache [25, 26]. Numerous risk factors have been identified and can be classified into modifiable and non-modifiable causes. Non-modifiable risk factors include sociodemographic characteristics such as gender, age, and race. Conversely, modifiable causes, which are the primary targets for intervention, include headache characteristics and frequency, consumption of certain foods and beverages, obesity, lack of physical activity, inadequate sleep patterns, and overuse of acute medications [27, 28].

Migraine is typically classified into episodic and chronic forms based on the frequency of headache days per month, with chronic migraine defined as having ≥ 15 headache days per month, eight of which must have migraine features [2, 29, 30]. Both forms of migraine are highly debilitating and can negatively impact patients' quality of life, work capacity, and lead to significant direct and indirect economic costs [29, 31].

The use of preventive treatment can reduce the risk of migraine progression by decreasing migraine attacks and limiting acute medication use, thereby increasing the likelihood of transitioning patients from chronic to episodic migraine. However, concerns about the lack of long-term efficacy and tolerability of conventional migraine treatments often lead to treatment discontinuation, particularly in the chronic form [29]. Treatment discontinuation rates are estimated at 40.8% for chronic migraine and 24.0% for episodic migraine [32]. Less than 10% of patients with chronic migraine discontinue preventive medications due to improvement; most discontinue due to insufficient efficacy (episodic form: 36.8–47.6%, chronic form: 39.2–48.2%) and poor tolerability (episodic form: 34.8–49.0%, chronic form: 34.2–53.2%) [32].

The latest consensus of the European Headache Federation (2020) distinguishes between resistant and refractory migraine based on the number of contraindications or inefficiencies of prior preventive courses and consecutive months with at least 8 debilitating headache days. Treatment failure is declared after an adequate attempt (i.e., sufficient dose and duration: 2 months for oral preventive agents, 3 months for monoclonal antibodies targeting CGRP, 6 months for onabotulinumtoxinA). An attack is considered debilitating if it causes severe impairment in daily activities despite the use of an adequate dose of symptomatic medications [33].

Migraine and the Trigeminovascular System

Although the exact causes of migraine are still being studied and debated, it is generally considered a neurovascular disorder involving a complex interaction of both neurological and vascular factors [34].

In 1979, Moskowitz M.A. and colleagues [35] introduced the trigeminovascular hypothesis of migraine,

нувши увагу на ключову роль трійчастого нерва та його аксональних проєкцій, що містять вазоактивні нейропептиди, на оболонку мозку та її кровоносні судини. Модель підкреслила потенційну важливість вивільнених нейропептидів та їхніх ефектів після активації трійчастого нерва. Іннервація трійчастого нерва стала ключовим загальним шляхом для висхідної ініціації головного болю та основним шаблоном для нових терапевтичних напрямків [36, 37].

Вирішальним для гіпотези були нові знання про важливість вазоактивної нейропептидної медіаторної субстанції P, за якою пізніше пішли два ще більш потужні вазоактивні пептиди: пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP – Calcitonin Gene-Related Peptide; тепер доведена терапевтична мішень) і поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза (PACAP – Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide)) [36].

На судинний компонент мігрени вказує пульсуючий характер головного болю, однак ця теорія залишається суперечливою, оскільки деякі дослідники розглядають судинні зміни як епіфеномен. Хоча більшість досліджень зосереджені на судинорозширювальних агентах, пов'язаних з мігреною, не слід виключати роль вазоконстрикторів [38]. Були спостереження, що плазмові рівні ендотеліну-1 (потужного вазоконстриктора) підвищувалися на ранніх стадіях нападу мігрени. На користь такої гіпотези виступає той факт, що антагоніст неспецифічного рецептора ендотеліну бозентан пригнічує нейрогенне запалення, але не звуження судин, і не є ефективним для лікування мігрени [39].

Навпаки, неврологічна природа мігрени краще вивчена. Останнім часом велика увага приділяється гіпоталамусу, оскільки він відіграє ключову роль у багатьох аспектах циркадних ритмів людини (цикл неспання–сон, температура тіла, споживання їжі та гормональні коливання) і в постійних зусиллях підтримувати гомеостаз. Оскільки головний мозок при мігрени надзвичайно чутливий до відхилень від гомеостазу, здається зрозумілим, що нейрони гіпоталамуса, які регулюють гомеостаз і циркадні цикли, є джерелом деяких продромів мігрени [40, 41]. Розуміння механізмів, за допомогою яких нейрони гіпоталамуса та стовбура мозку можуть викликати головний біль, є ключовим для розробки терапії, яка може «перехопити» головний біль під час продромальної фази (тобто до початку нападу мігрени).

Тригеміноваскулярна система складається з периферичних аксонів трійчастого ганглія, які іннервують мозкові оболонки та внутрішньочерепні кровоносні судини на периферії та сходяться в центрі в тригеміноцервікальному комплексі, що складається з спинного трійчастого хвостового ядра та верхнього шийного відділу спинного мозку [42]. Нейрони другого порядку піднімаються від тригеміноцервікального комплексу до таламокортикальних нейронів і далі проєктуються до ключових ядер мозку в проміжному мозку та стовбурі мозку [43].

Burstein R. та співавт. [41] сформулювали «унітарну гіпотезу тригерів мігрени», згідно з якою гіпоталамічні нейрони, які реагують на зміни у фізіологічному та емоційному гомеостазі, можуть активувати менингеальні ноцицептори шляхом зміни балансу між парасимпатичним і симпатичним тонусом у мозкових оболонках у бік переважання парасимпатичного тонусу (рис. 2).

emphasizing the critical role of the trigeminal nerve and its axonal projections containing vasoactive neuropeptides to the meninges and its blood vessels. This model highlighted the potential importance of neuropeptides released and their effects following trigeminal nerve activation. Trigeminal nerve innervation became a central common pathway for ascending headache initiation and a fundamental framework for new therapeutic directions [36, 37].

Central to the hypothesis were new insights into the significance of the vasoactive neuropeptide mediator substance P, followed by two even more potent vasoactive peptides: calcitonin gene-related peptide (CGRP – Calcitonin Gene-Related Peptide; now a proven therapeutic target) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP – Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide) [36].

The vascular component of migraine is suggested by the pulsating nature of the headache; however, this theory remains controversial, as some researchers consider vascular changes to be an epiphenomenon. While most research has focused on vasodilatory agents associated with migraine, the role of vasoconstrictors should not be excluded [38]. Observations have noted that plasma levels of endothelin-1 (a potent vasoconstrictor) increase during the early stages of a migraine attack. Supporting this hypothesis is the fact that the non-selective endothelin receptor antagonist bosentan suppresses neurogenic inflammation but not vasoconstriction and is not effective in treating migraines [39].

Conversely, the neurological nature of migraine is better understood. Recently, significant attention has been directed toward the hypothalamus due to its critical role in many aspects of human circadian rhythms (wake-sleep cycle, body temperature, food intake, and hormonal fluctuations) and its ongoing efforts to maintain homeostasis. Since the brain in migraine sufferers is highly sensitive to deviations from homeostasis, it seems plausible that hypothalamic neurons regulating homeostasis and circadian cycles may be the source of some migraine prodromes [40, 41]. Understanding the mechanisms by which hypothalamic and brainstem neurons can trigger headaches is key to developing therapies that can «intercept» headaches during the prodromal phase (i.e., before the onset of a migraine attack).

The trigeminovascular system consists of the peripheral axons of the trigeminal ganglion, which innervate the meninges and intracranial blood vessels peripherally and converge centrally in the trigeminocervical complex. This complex comprises the spinal trigeminal nucleus caudalis and the upper cervical spinal cord [42]. Second-order neurons ascend from the trigeminocervical complex to thalamocortical neurons and further project to key brain nuclei in the diencephalon and brainstem [43].

Burstein R. and colleagues formulated the «unified hypothesis of migraine triggers,» according to which hypothalamic neurons that respond to changes in physiological and emotional homeostasis can activate meningeal nociceptors by altering the balance between parasympathetic and sympathetic tone in the meninges toward a predominance of parasympathetic tone (Fig. 2).

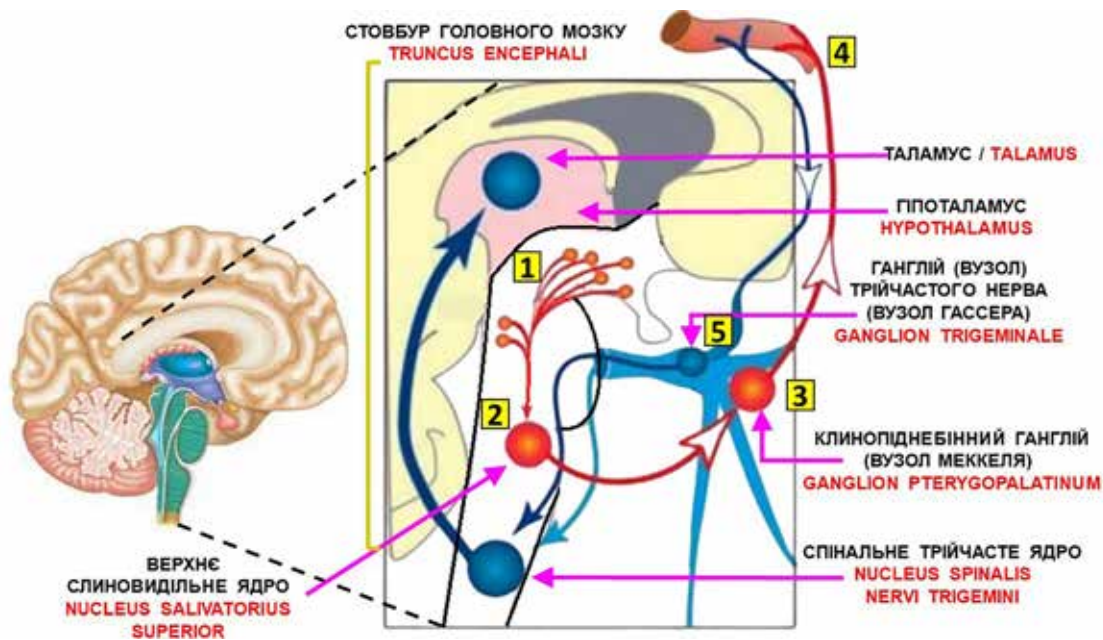


Рис. 2. Гіпоталамо-парасимпатичний шлях активації менингеальних ноцицепторів нейронами, які регулюють гомеостаз, циркадні ритми та вегетативні функції (адаптовано за [40, 41])

Fig. 2. Hypothalamic-parasympathetic pathway of meningeal nociceptor activation by neurons regulating homeostasis, circadian rhythms, and autonomic functions (adapted from [40, 41])

Гіпоталамічні нейрони здатні регулювати активацію прегангліонарних парасимпатичних нейронів (див. рис. 2 позначення -1-) у верхньому слиновидільному ядрі (лат. *nucleus salivatorius superior*) та симпатичних прегангліонарних нейронів у спінальному інтермедіолатеральному ядрі (лат. *nucleus intermediolateralis*) [44, 45].

N. intermediolateralis є важливим у процесах, таких як регуляція серцевого ритму, судинного тону (наприклад, підвищення кров'яного тиску), терморегуляції, потовиділення і багато інших процесів, що контролюються симпатичною нервовою системою.

N. salivatorius superior (див. рис. 2 позначення -2-) є частиною VII пари черепних нервів (*n. facialis*), який також іннервує м'язи обличчя. Це ядро відіграє важливу роль у функціях, пов'язаних із секрецією слини, що є необхідним для травлення та підтримання здоров'я порожнини рота. *N. salivatorius superior* може стимулювати вивільнення (див. рис. 2 позначення -4-) ацетилхоліну, вазоактивного інтестинального пептиду (VIP – vasoactive intestinal peptide) та оксиду азоту (NO) з менингеальних закінчень постгангліонарних парасимпатичних нейронів клинопіднебінного ганглію (лат. *sphenopalatine ganglion*) (див. рис. 2 позначка -3-), що призводить до розширення внутрішньочерепних кровоносних судин, екстравазації білка плазми та локального вивільнення запальних молекул, які здатні активувати менингеальні ноцицептори.

Оскільки менингеальні кровоносні судини щільно іннервовані парасимпатичними волокнами (див. рис. 2 позначення -5-) з аферентного вузла Гассера (син. трійчастий вузол – лат. *ganglion trigeminale*) трійчастого нерва (V пара черепних нервів) (див. рис. 2 позначення -6-) то активація нейронів *n. salivatorius superior* може модулювати активність центральних тригеміноваскулярних нейронів у спінальному трійчастому ядрі (лат. *nucleus spinalis nervi trigemini*) (див. рис. 2 позначення -7-) [46].

Hypothalamic neurons can regulate the activation of preganglionic parasympathetic neurons (see Fig. 2, marker -1-) in the superior salivatory nucleus (*nucleus salivatorius superior*) and sympathetic preganglionic neurons in the spinal intermediolateral nucleus (*nucleus intermediolateralis*) [44, 45].

The nucleus intermediolateralis plays a crucial role in processes such as heart rate regulation, vascular tone control (e.g., increasing blood pressure), thermoregulation, sweating, and many other functions governed by the sympathetic nervous system.

The nucleus salivatorius superior (see Fig. 2, marker -2-) is part of the VII cranial nerve (*n. facialis*), which also innervates the facial mimetic muscles. This nucleus plays a significant role in functions related to saliva secretion, essential for digestion and maintaining oral health. The nucleus salivatorius superior can stimulate the release (see Fig. 2, marker -4-) of acetylcholine, vasoactive intestinal peptide (VIP), and nitric oxide (NO) from meningeal terminals of postganglionic parasympathetic neurons in the sphenopalatine ganglion (*ganglion sphenopalatinum*) (see Fig. 2, marker -3-). This leads to the dilation of intracranial blood vessels, plasma protein extravasation, and local release of inflammatory molecules capable of activating meningeal nociceptors.

Since meningeal blood vessels are densely innervated by parasympathetic fibers (see Fig. 2, marker -5-) originating from the Gasserian ganglion (*syn. trigeminal ganglion – ganglion trigeminale*) of the trigeminal nerve (cranial nerve V) (see Fig. 2, marker -6-), the activation of neurons in the nucleus salivatorius superior can modulate the activity of central trigeminovascular neurons in the spinal trigeminal nucleus (*nucleus spinalis nervi trigemini*) (see Fig. 2, marker -7-) [46].

In the meninges, the highest density of unmyelinated small-diameter C-fibers and thinly myelinated $A\delta$ -fibers (of trigeminal origin) is located in blood vessels. Expe-

У мозкових оболонках найбільша щільність немієлінованих С-волокон малого діаметру та тонкомієлінованих аксонів А δ -волокон (трійчастого походження) знаходиться в кровеносних судинах. Експериментальні дослідження на людях показали, що електрична або механічна стимуляція великих менингеальних кровеносних судин пов'язана з головним болем, тоді як у віддалених від судин ділянках часто ні [47].

Дендрити нейронів g.trigeminalе та nucleus mesencephalicus nervi trigemini йдуть вперед і формують три великі гілки – очний нерв (n.opthalmicus), верхньощелепний нерв (n.maxillaris) та нижньощелепний нерв (n.mandibularis).

Руховий корінець трійчастого нерва утворений аксонами нейронів рухового ядра – nucleus motorius nervi trigemini, які проходять транзитом через g.trigeminalе і тільки прилягають до нього з присереднього боку. Руховий корінець іде навскоси вперед і назовні під чутливим корінцем, входить до складу нижньощелепного нерва і разом з ним через овальний отвір залишає порожнину черепа [48]. Таким чином, трійчастий нерв має дві чутливі (n.opthalmicus et n.maxillaris) і одну змішану (n.mandibularis) гілки. Саме тому посилені краніальний парасимпатичний тонус під час мігрени проявляється слезотечею та закладеністю носа.

Слід зазначити, що активація менингеальних ноцицепторів, очевидно, частково залежить від посилення активності клинопіднебінного ганглія (sphenopalatine ganglion), тому блокада клинопіднебінного ганглія забезпечує часткове або повне полегшення болю при мігрени.

Менингеальна сенсорна система при мігрени

Кортикальна поширена деполяризація/депресія (КПД) є ключовою патофізіологічною подією, яка лежить в основі зорової та сенсорної аури при мігрени та активує менингеальну сенсорну систему. Цей процес полягає в масивній концентричній хвилі деполяризації нейронів та астроглії, що супроводжується тимчасовим пригніченням кортикальної синаптичної активності, і саме він є основою фази аури [49]. КПД тісно пов'язана з активацією як коркових, так і менингеальних структур, що призводить до вивільнення різних медіаторів, здатних спричинити менингеальну ноцицепцію. КПД проявляється як нейрональна та гліальна хвиля деполяризації, яка повільно поширюється (3–5 мм/хв) по сірій речовині та супроводжується змінами церебрального кровотоку, іонним дисбалансом та варіаціями енергетичного метаболізму та рівнів нейромедіаторів [5].

Активація кортикальних нейронів викликає відкриття каналу паннексину-1 та активацію каспази-1, що, в свою чергу, призводить до вивільнення білка HMGB1 (High Mobility Group Box 1) та інтерлейкіну (IL)-1 β . Водночас відбувається вивільнення АТФ, К⁺, Н⁺ і глутамату з нейронів. Ці сигнали передаються до астроцитів, що активують транскрипційний фактор NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і призводять до підвищення регуляції циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та індукцельної NO-синтази (iNOS). У результаті цього процесу утворюються простагландини та вивільняється оксид азоту (NO). Кальцієва хвиля, що поширюється в астроцитах, разом із вивільненням простаноїдів, сприяє звуженню коркових судин і зниженню кисневого напруження в тканинах. Механізмів, відповідальних

в експериментальних дослідженнях у людини, показано, що електрична або механічна стимуляція великих менингеальних судин пов'язана з головним болем, тоді як у віддалених від судин ділянках часто ні [47].

Дендрити нейронів g.trigeminalе та nucleus mesencephalicus nervi trigemini extend forward, forming three major branches: the ophthalmic nerve (n.opthalmicus), the maxillary nerve (n.maxillaris), and the mandibular nerve (n.mandibularis).

The motor root of the trigeminal nerve is formed by the axons of neurons in the motor nucleus (nucleus motorius nervi trigemini), which pass through the g.trigeminalе in transit, attaching only medially. The motor root runs obliquely forward and outward beneath the sensory root, joins the mandibular nerve, and together with it exits the cranial cavity through the oval foramen [48]. Thus, the trigeminal nerve consists of two sensory branches (n.opthalmicus et n.maxillaris) and one mixed branch (n. mandibularis). This explains why enhanced cranial parasympathetic tone during migraine manifests as tearing and nasal congestion.

It should be noted that the activation of meningeal nociceptors is likely partially dependent on increased activity of the sphenopalatine ganglion (ganglion sphenopalatinum). Therefore, sphenopalatine ganglion blockade provides partial or complete pain relief in migraines.

Meningeal Sensory System in Migraine

Cortical spreading depolarization/depression (CSD) is a key pathophysiological event underlying the visual and sensory aura in migraine, activating the meningeal sensory system. This process involves a massive concentric wave of depolarization in neurons and astroglia, accompanied by temporary suppression of cortical synaptic activity, and serves as the basis for the aura phase [49].

CSD is closely linked to the activation of both cortical and meningeal structures, leading to the release of various mediators capable of inducing meningeal nociception. CSD manifests as a neuronal and glial depolarization wave that slowly spreads (3–5 mm/min) across the gray matter, accompanied by changes in cerebral blood flow, ionic imbalance, and variations in energy metabolism and neurotransmitter levels [5].

Activation of cortical neurons causes the opening of pannexin-1 channels and activation of caspase-1, which, in turn, leads to the release of the HMGB1 (High Mobility Group Box 1) protein and interleukin (IL)-1 β . Simultaneously, ATP, K⁺, H⁺, and glutamate are released from neurons. These signals are transmitted to astrocytes, activating the transcription factor NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), resulting in upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible NO synthase (iNOS). This process produces prostaglandins and releases nitric oxide (NO). The spreading calcium wave in astrocytes, along with prostanoid release, contributes to cortical vasoconstriction and decreased tissue oxygen tension. The mechanisms responsible for these metabolic responses are likely diverse, though the release of vasoconstrictive

за ці метаболічні відповіді, ймовірно, багато, хоча вивільнення судинозвужувальних простаноідів, отриманих із ЦОГ, та інших ейкозаноїдних метаболітів арахідонової кислоти відіграє ключову роль [51].

Далі відбувається активація обмеженої глії, що призводить до вивільнення проноцицептивних медіаторів у субарахноїдальний простір. Це стимулює активацію субдуральних менингеальних імунних клітин та аферентних нервових закінчень лептоменингеальних структур. Антидромний аксонний рефлекс викликає вивільнення сенсорних нейропептидів з колатеральних нервових волокон дуральної оболонки, що спричиняє вазодилатацію та підвищену проникність капілярів цієї оболонки [50].

Активація дуральних імунних клітин, що стимулюються ноцицепторами, веде до вивільнення запальних медіаторів, що, в свою чергу, активують і сенсibiliзують дуральні ноцицептори. Затримка кліренсу тканинних медіаторів запалення в субарахноїдальному просторі, що заповнений ліквором, відбувається через блокування периваскулярного простору та зниження глімфатичного потоку. Це ще більше підсилює запальні процеси і сенсibiliзацію болю.

В кінцевому підсумку, сповільнена активація ноцицепторів твердої оболонки, що містять нервові закінчення поблизу синусів твердої оболонки, відбувається за допомогою медіаторів, які вивільняються з грануляцій павутинної оболонки. Ці медіатори потім переходять у лімфатичні судини твердої оболонки, сприяючи подальшій активації та сенсibiliзації дуральних і менингеальних структур, що підтримує процес запалення та біль [50].

CGRP – головний нейромедіатор мігрені

Невід'ємною особливістю CGRP є те, що він є багатофункціональним нейропептидом з різними фізіологічними функціями, які охоплюють майже всі системи органів, зокрема ЦНС, периферичну нервову систему, ентеральну нервову систему, імунну, серцево-судинну, дихальну та репродуктивну системи. CGRP є 37-амінокислотним пептидом з NH₂-кінцевим дисульфідним зв'язком і амідованим COOH-кінцем, який було відкрито у 1983 р. У родині CGRP двома найбільш спорідненими пептидами є α -CGRP і β -CGRP [52]. Ці дві ізоформи різняться за локалізацією (рис. 3).

prostanoids derived from COX and other eicosanoid metabolites of arachidonic acid plays a key role [51].

This is followed by the activation of localized glia, leading to the release of pronociceptive mediators into the subarachnoid space. This stimulates the activation of subdural meningeal immune cells and afferent nerve endings in leptomeningeal structures. The antidromic axonal reflex triggers the release of sensory neuropeptides from collateral nerve fibers in the dura mater, causing vasodilation and increased permeability of dural capillaries [50].

Activation of dural immune cells stimulated by nociceptors results in the release of inflammatory mediators, which, in turn, activate and sensitize dural nociceptors. The delayed clearance of tissue inflammatory mediators in the cerebrospinal fluid-filled subarachnoid space occurs due to blockage of the perivascular space and reduced glymphatic flow. This further exacerbates inflammatory processes and pain sensitization.

Ultimately, the delayed activation of dura mater nociceptors with nerve endings near the dural sinuses occurs through mediators released from arachnoid granulations. These mediators then enter the lymphatic vessels of the dura mater, promoting further activation and sensitization of dural and meningeal structures, thereby sustaining the inflammatory process and pain [50].

CGRP – the Primary Neuromediator of Migraine

A fundamental characteristic of CGRP is its multifunctionality as a neuropeptide with various physiological roles spanning nearly all organ systems, including the central nervous system (CNS), peripheral nervous system, enteric nervous system, immune system, cardiovascular system, respiratory system, and reproductive system.

CGRP is a 37-amino-acid peptide with an NH₂-terminal disulfide bond and an amidated COOH-terminal, first discovered in 1983. Within the CGRP family, the two most closely related peptides are α -CGRP and β -CGRP [52]. These two isoforms differ in their localization (Fig. 3).

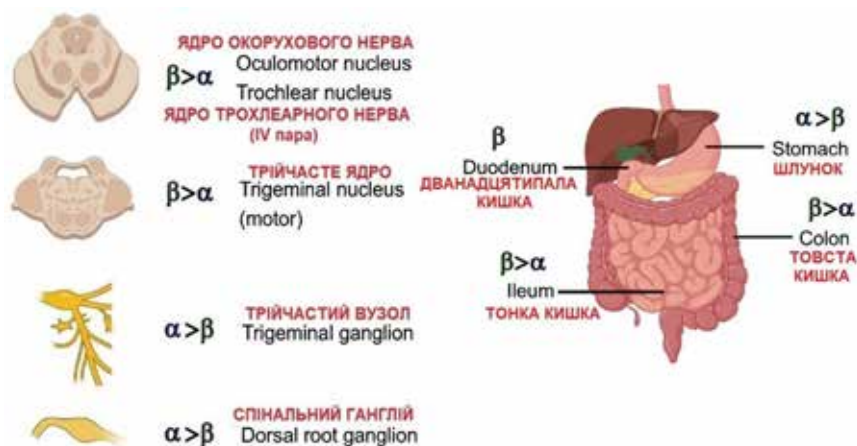


Рис. 3. Експресія ізоформ CGRP в центральній та ентеральній нервових системах (адаптовано за [52])

Fig. 3. Expression of CGRP isoforms in the central and enteric nervous systems (adapted from [52])

Як зазначалось, активовані ноцицептори вивільняють CGRP і речовину P (та інші вазоактивні медіатори) зі своїх периферичних аксонів. Ці нейропептиди діють на судинні ендотеліальні та гладком'язові клітини, сприяючи вазодилатації та підвищенню проникності капілярів, процес, відомий як нейрогенне запалення [53].

Edvinsson L. та співавт. у 2018 р. [54] першими довели, що CGRP локалізується разом із субстанцією P у центральній нервовій системі (ЦНС) та трійчasto-судинній системі (у нервово-судинних з'єднаннях) і запропонував роль CGRP у мігрени, а також важливу роль CGRP у внутрішньочерепних артеріях і піальних артеріолах. розширення судин. Пізніше ці ж дослідники ідентифікували CGRP як нейропептид, що вивільняється в яремній вені на людській моделі мігрени. Їхні зусилля допомогли привернути увагу до доказів нервової генерації мігрени [55].

Нейропептид CGRP широко експресується в периферичній та ЦНС. α -ізоформа нейропептиду CGRP сильно експресується в соматосенсорних периферичних нервах і в ЦНС, тоді як ізоформа β -CGRP переважно експресується в рухових нейронах і в ентeральній нервовій системі [56]. Все більше доказів що CGRP у трійчастій судинній системі є основним медіатором мігрени. Імуногістохімічні дослідження показали, що приблизно 50% нейронів тригемінального ганглію людини експресують CGRP, майже виключно на тонких, немієлінізованих ноцицептивних C-волокнах, тоді як мієлінізовані A-волокна та гладком'язові клітини судин твердої мозкової оболонки експресують рецептор CGRP [57]. CGRP не є безпосередньо альгогенним, оскільки внутрішньошкірні ін'єкції нейропептиду викликають спалах еритеми, але без болю [58].

Низка досліджень показали, що рівень CGRP у крові, отриманої з яремної вени людей з мігренню, підвищується під час нападу мігрени [58, 59]. Міжнаступні рівні CGRP у крові пацієнтів з мігренню підвищені, порівняно з особами без мігрени. Крім того, міжнаступні рівні CGRP у людей з хронічною мігренню значно підвищені порівняно з такими у пацієнтів з епізодичною мігренню, і було припущено, що ці підвищені міжнаступні рівні CGRP у людей з мігренню можуть бути біомаркером, який допомагає діагностувати хронічну мігрень [58].

Лікування онаботулотоксином А протягом 1 місяця знижувало міжнаступні рівні CGRP у крові людей з хронічною мігренню, які реагували на лікування, але не у тих, хто не реагував [59, 61]. Індукція мігрени інфузією нітрогліцерину підвищує рівень CGRP у яремній крові [62]. Суматриптан пригнічує вивільнення CGRP із закінчень трійчастого нерва, і в цьому дослідженні спричинив паралельне зниження інтенсивності головного болю при мігрени та рівнів CGRP у крові [62]. В іншому дослідженні напади мігрени були пов'язані з підвищеним рівнем CGRP у слині, який блокувався ефективним лікуванням ризатриптаном [63]. У цьому дослідженні пацієнти з більш високим рівнем CGRP також показали кращу реакцію на ризатриптан [63]. У сукупності ці дослідження свідчать про визначну роль CGRP у тригеміноваскулярній системі щодо патофізіології мігрени [58].

Інтерес до CGRP зріс за останні кілька років саме в результаті успіху терапії на основі CGRP для профілактики та лікування мігрени. Зараз CGRP визнано важливим багатофункціональним нейропептидом, але його початкове відкриття не мало нічого спільного з цією

As noted, activated nociceptors release CGRP and substance P (as well as other vasoactive mediators) from their peripheral axons. These neuropeptides act on vascular endothelial and smooth muscle cells, promoting vasodilation and increased capillary permeability – a process known as neurogenic inflammation [53].

In 2018, Edvinsson L. et al. [54] were the first to demonstrate that CGRP co-localizes with substance P in the central nervous system (CNS) and trigemino-vascular system (at neurovascular junctions). They proposed a role for CGRP in migraine and its significant function in the vasodilation of intracranial arteries and pial arterioles. Subsequently, these researchers identified CGRP as a neuropeptide released into the jugular vein in a human migraine model. Their work helped highlight the evidence for the neural origin of migraines [55].

CGRP is widely expressed in the peripheral and central nervous systems. The α -isoform of CGRP is strongly expressed in somatosensory peripheral nerves and the CNS, whereas the β -isoform is predominantly expressed in motor neurons and the enteric nervous system [56]. Increasing evidence indicates that CGRP in the trigeminovascular system is a primary mediator of migraines. Immunohistochemical studies have shown that approximately 50% of human trigeminal ganglion neurons express CGRP, almost exclusively on thin, unmyelinated nociceptive C-fibers, while myelinated A-fibers and smooth muscle cells of the dura mater vessels express CGRP receptors [57]. CGRP itself is not directly algogenic, as intradermal injections of the neuropeptide cause a flare of erythema but no pain [58].

Several studies have shown that CGRP levels in blood drawn from the jugular vein of migraine patients increase during migraine attacks [58, 59]. Interictal CGRP levels are elevated in migraine patients compared to non-migraine individuals. Additionally, interictal CGRP levels in chronic migraine patients are significantly higher than those in episodic migraine patients, suggesting that elevated interictal CGRP levels may serve as a biomarker for diagnosing chronic migraine [58].

Treatment with onabotulinumtoxinA for one month reduced interictal CGRP levels in chronic migraine patients who responded to treatment but not in non-responders [59, 61]. Induction of migraine by nitroglycerin infusion elevates CGRP levels in jugular blood [62]. Sumatriptan suppresses CGRP release from trigeminal nerve endings and, in this study, caused a parallel reduction in migraine headache intensity and blood CGRP levels [62]. Another study found that migraine attacks were associated with increased CGRP levels in saliva, which were blocked by effective treatment with rizatriptan [63]. In this study, patients with higher CGRP levels also showed a better response to rizatriptan [63]. Collectively, these studies underscore the critical role of CGRP in the trigeminovascular system concerning migraine pathophysiology [58].

Interest in CGRP has surged in recent years due to the success of CGRP-based therapies for preventing and treating migraines. CGRP is now recognized as an important multifunctional neuropeptide, though its initial discovery was unrelated to this role. Instead, it was identified as one of the first examples of RNA alternative processing. In the early 1980s, a new perspective on gene regulation through alternative splicing and polyadenylation of viral transcripts was discovered [52].

функцією. Швидше за все, це було виявлено як один із перших прикладів альтернативного процесингу РНК. На початку 1980-х років був відкритий новий погляд на регуляцію генів шляхом альтернативного сплайсингу та поліаденілування вірусних транскриптів [52].

Невдовзі після відкриття було встановлено, що CGRP є найпотужнішим судинорозширювальним пептидом [64]. У мікроциркуляторному руслі його активність приблизно удесятеро вища, ніж у найпотужніших простагландинів, і в 10–100 разів вища, ніж у ацетилхоліну та субстанції Р [64]. Крім того, вазодилатація є більш тривалою (до 6 годин), ніж та, що викликається іншими вазодилаторами [65]. Індукована CGRP вазодилатація спостерігається в церебральних, коронарних і ниркових судинах [66]. Також спостерігаються позитивні інотропні та хронотропні реакції серця [67, 68], можливо, через гіпотензію, спричинену прямим впливом на серцевий м'яз і рефлекторну симпатичну нервову діяльність [52, 67].

Слід зазначити, що за більшістю критеріїв CGRP є компенсаторним пептидом, який реагує на патофізіологічні проблеми, намагаючись відновити нормальні функції серцево-судинної системи [52]. Компенсаторна роль CGRP у підтримці судинного тонузу узгоджується з відносно добрими профілями безпеки моноклональних антитіл, що блокують рецептор CGRP, і антагоністів рецепторів CGRP (гепантів) [69, 70].

Загальноприйнятим місцем дії периферичного CGRP при мігрені є трійчаста судинна система, включаючи мозкові оболонки, трійчастий вузол (лат. ganglion trigeminale) та вузли Ранв'є вздовж волокон трійчастого нерва [52, 71–74].

Вважається, що нормальні рівні CGRP у ЦНС та периферичній нервовій системі модулюють сенсорні сигнали. Коли центральні або периферичні рівні CGRP підвищуються, можливо, у відповідь на сигнали ЦНС, такі як повторювані події КПД, або периферичні сигнали, такі як змінене тригеміноваскулярне мікрооточення, може виникнути периферична та центральна сенсibiliзація, можливо, у підсилювальній петлі позитивного зворотного зв'язку та сигналів прямого зв'язку між ЦНС та периферичною нервовою системою. Посилення сигналізації призводить до підвищеної чутливості до сенсорних подразників, що проявляється у вигляді світлобоязні та інших симптомів мігрені, при цьому біль виникає, можливо, як захисна реакція, щоб спонукати людину зменшити сенсорну активацію [52].

Постулюється, що CGRP діє на 3 різні ділянки трійчастої судинної системи. Після активації аферентні волокна трійчастого нерва вивільняють CGRP у твердій та м'якій мозкових оболонках. Дія CGRP на кровеносні судини, резидентні імунні клітини, гліальні клітини Шванна та волокна трійчастого нерва може спричинити вазодилатацію та нейрогенне запалення та потенційно призвести до подальшого вивільнення CGRP та периферичної сенсibiliзації. У гангліях CGRP може діяти на сателітну глію та тіла нейронних клітин, щоб ініціювати запальні петлі та перехресну передачу сигналів, які можуть сприяти вивільненню CGRP і збудженню тіл ноцицептивних клітин. У спінальному трійчастому ядрі CGRP модулює глутаматергічні сигнали, що може призвести до активації нейронів другого порядку та центральної сенсibiliзації. Ці нейрони другого порядку проєктуються у вищі ділянки мозку, що призводить до відчуття болю [52].

Soon after its discovery, CGRP was identified as the most potent vasodilatory peptide [64]. In the microcirculatory system, its activity is approximately 10 times greater than the most potent prostaglandins and 10–100 times greater than acetylcholine and substance P [64]. Moreover, CGRP-induced vasodilation lasts longer (up to 6 hours) than that induced by other vasodilators [65]. CGRP-induced vasodilation is observed in cerebral, coronary, and renal vessels [66]. Positive inotropic and chronotropic heart responses are also noted [67, 68], potentially due to hypotension caused by its direct effect on cardiac muscle and reflex sympathetic nervous activity [52, 67].

It is worth noting that by most criteria, CGRP is a compensatory peptide responding to pathophysiological challenges to restore normal cardiovascular function [52]. The compensatory role of CGRP in maintaining vascular tone aligns with the relatively favorable safety profiles of monoclonal antibodies targeting CGRP receptors and CGRP receptor antagonists (gepants) [69, 70].

The accepted site of action for peripheral CGRP in migraine is the trigeminovascular system, including the meninges, trigeminal ganglion (ganglion trigeminale), and Ranvier nodes along the trigeminal nerve fibers [52, 71–74].

Normal CGRP levels in the CNS and peripheral nervous system are believed to modulate sensory signaling. When central or peripheral CGRP levels rise, potentially in response to CNS signals such as recurring CSD events or peripheral signals like altered trigeminovascular microenvironment, peripheral and central sensitization may occur, potentially in an amplifying positive feedback loop with direct communication between the CNS and the peripheral nervous system. Enhanced signaling leads to heightened sensitivity to sensory stimuli, manifesting as photophobia and other migraine symptoms, with pain potentially serving as a protective response to encourage reduced sensory activation [52].

It is hypothesized that CGRP acts on three different sites within the trigeminovascular system. Upon activation, afferent trigeminal nerve fibers release CGRP into the dura and pia mater. CGRP's action on blood vessels, resident immune cells, Schwann glial cells, and trigeminal nerve fibers can cause vasodilation and neurogenic inflammation, potentially leading to further CGRP release and peripheral sensitization. In the ganglia, CGRP may act on satellite glia and neuronal cell bodies to initiate inflammatory loops and cross-signaling, contributing to CGRP release and excitation of nociceptive cell bodies. In the spinal trigeminal nucleus, CGRP modulates glutamatergic signaling, potentially activating second-order neurons and causing central sensitization. These second-order neurons project to higher brain areas, resulting in the perception of pain [52].

Сучасні стратегії фармакоterapiї у хворих на мігрень

З кінця XIX ст. із застосуванням ерготаміну – алкалоїду з гриба *Claviceps purpurea* (паразитуює на житі та інших злакових рослинах та утворює темні, тверді структури, що нагадують ріжки – тому їх інколи називають матковими ріжками), ціла низка препаратів збагатили арсенал засобів для профілактики мігрені, наприклад трициклічні антидепресанти, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і протисудомні препарати. Як легко здогадатися, так звані «репозиційні препарати» – це молекули, розроблені для інших показань і випадково ідентифіковані як ефективні для профілактики мігрені на основі механізмів дії, які не завжди повністю зрозумілі. Крім того, ці препарати для профілактики мігрені, обтяжені проблемами переносимості (через високу плейотропність мішеней) і низькою ефективністю (через відсутність специфічних механізмів дії), часто роблять лікування пацієнтів з мігренню складним і непередбачуваним. Дійсно, репозиціонування профілактичних препаратів, якщо вони не протипоказані, часто перевантажені кількома побічними ефектами [75, 76].

Лікування мігрені зазвичай поділяють на два основні напрямки: профілактичне та ургентне [77]. Алкалоїди ріжків, протиблювотні засоби, опіоїди, агоністи серотоніну (триптани), анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) були класифіковані як засоби лікування гострої мігрені. Препарати проти запаморочення (включаючи флунаризин), анти-CGRP моноклональні антитіла (mAb), протиепілептичні засоби, антидепресанти та β-блокатори були класифіковані як профілактичні [78].

Широкомасштабне дослідження фармакотерапевтичних стратегій лікування мігрені, яке включало 61 204 пацієнти з діагнозом мігрень [78], показало, що найчастіше хворим призначали НПЗЗ (56,3%), триптани (44,1%) та анальгетики (28,9%). Антидепресанти були найпоширенішим профілактичним засобом (їх призначали 17,9% усіх пацієнтів, які отримували лікування, і 58,7% тих, хто отримував профілактичне лікування), а CGRP-mAb – найменше. У 13,4% випадків першим лікуванням були профілактичні препарати: окремо в 5,8% випадків і разом з невідкладним лікуванням в 7,6%. П'ятій частині хворих, яким спочатку було призначено лише ургентне лікування, пізніше призначили профілактичне лікування (20,7%). В середньому на цю зміну знадобилося 29,4 міс. Дві третини хворих розпочали профілактичне лікування на первинній ланці (64,2%). Відсоток пацієнтів, які пройшли лікування у невролога, зростає із збільшенням кількості отриманих профілактичних препаратів. Проте 28,8% пацієнтів, яким вже було призначено п'ять і більше різних профілактичних процедур, не проходили лікування у невролога. Пацієнти з мігренню мали в 1,2–2,2 рази більшу поширеність супутніх захворювань, ніж загальна популяція з урахуванням віку та статі [78].

Багато препаратів, які зараз використовуються для лікування мігрені, були розроблені для лікування інших захворювань, але виявилися ефективними для лікування мігрені, розширюючи знання про хворобу. З кращим розумінням патофізіології мігрені були розроблені та продовжують розроблятися нові препарати спеціально для лікування цього захворювання [79].

Modern Pharmacotherapy Strategies in Migraine Patients

Since the late 19th century, starting with the use of ergota – minean alkaloid derived from the fungus *Claviceps purpurea* (which parasitizes rye and other grains, forming dark, hard structures resembling horns, hence the name «ergot») – numerous drugs have enriched the arsenal of migraine prevention, including tricyclic antidepressants, β-blockers, calcium channel blockers, and anticonvulsants. As one might expect, so-called «repurposed drugs» are molecules initially developed for other indications but later identified as effective for migraine prevention, often based on mechanisms of action that are not always fully understood. Additionally, these preventive migraine medications are often burdened by tolerability issues (due to high pleiotropy of targets) and low efficacy (due to a lack of specific mechanisms of action), making migraine treatment complex and unpredictable. Indeed, repurposed preventive medications, when not contraindicated, are frequently associated with multiple side effects [75, 76].

Migraine treatment is typically divided into two main approaches: preventive and acute [77]. Ergot alkaloids, antiemetics, opioids, serotonin agonists (triptans), analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are classified as treatments for acute migraine. Vertigo medications (including flunarizine), anti-CGRP monoclonal antibodies (mAb), antiepileptic drugs, antidepressants, and β-blockers are classified as preventive [78].

A large-scale study of pharmacotherapeutic strategies for migraine treatment, which included 61,204 patients diagnosed with migraine [78], showed that NSAIDs (56.3%), triptans (44.1%), and analgesics (28.9%) were the most frequently prescribed treatments. Antidepressants were the most commonly prescribed preventive medication (used in 17.9% of all treated patients and 58.7% of those receiving preventive treatment), while CGRP-mAbs were the least prescribed. Preventive medications were initiated as first-line treatment in 13.4% of cases: 5.8% as standalone therapy and 7.6% in combination with acute treatments. One-fifth of patients initially prescribed only acute treatments were later switched to preventive treatments (20.7%), with an average delay of 29.4 months.

Two-thirds of patients began preventive treatment in primary care (64.2%). The percentage of patients treated by a neurologist increased with the number of prescribed preventive medications. However, 28.8% of patients who had already received five or more different preventive treatments had not seen a neurologist. Migraine patients exhibited a 1.2–2.2 times higher prevalence of comorbidities compared to the general population, adjusted for age and gender [78].

Many medications currently used to treat migraines were initially developed for other conditions but have proven effective for migraine management, thus expanding knowledge about the disease. With a better understanding of migraine pathophysiology, new drugs have been and continue to be developed specifically for this condition [79].

Kowacs P.A. et al. (2023) [79] summarized the current pharmaceutical landscape of the main drugs used to treat migraines (Fig. 4).

Kowacs P.A. та співавт. (2023 р.) [79] узагальнено сучасний фармацевтичний ландшафт основних препаратів, що використовуються для лікування мігрені (рис. 4).



Рис. 4. Нейрофармакологія лікування мігрені (адаптовано за [Kowacs PA])
 Fig. 4. Neuropharmacology of migraine treatment (adapted from [Kowacs PA])

Відповідно до місії Міжнародного товариства головного болю (IHS – International Headache Society) щодо покращення лікування мігрені в усьому світі «Практичні рекомендації Міжнародного товариства головного болю щодо гострого фармакологічного лікування мігрені» (табл. 3) зосереджені на наданні практичних рекомендацій щодо фармакологічного лікування мігрені. Через непостійну доступність ліків у різних регіонах земної кулі ці рекомендації поділяються на два рівні: оптимальний та базовий. Оптимальний рівень призначений для умов, де доступна більшість медикаментозного лікування. Основний рівень призначений для територій, де лікування обмежене або можна розраховувати лише на препарати, наведені у Типовому переліку основних лікарських засобів (EML) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [80, 81].

Відповідно до рекомендацій щодо фармакологічного лікування мігрені [80] у людей з мігренню, які не реагують на анальгетики або НПЗЗ, які приймаються у відповідних дозах і на початку нападу, пропонується перейти на триптани. Людям з мігренню, які лише частково реагують на триптани як монотерапію, рекомендовано застосовувати комбінацію перорального суматриптану (50–100 мг) і перорального напроксену натрію (550 мг). Крім того, триптан можна комбінувати з будь-яким пероральним НПЗЗ.

Гепанти та ласмідитан є варіантом лікування гострого нападу у людей з мігренню, для яких монотерапія триптаном або комбінована терапія не ефективні, лише частково ефективні або не переносяться, або в осіб з протипоказаннями до триптанів.

Хворим із нападами, які тривають більше 72 годин (мігренозний статус), рекомендовано внутрішньом'язове

According to the mission of the International Headache Society (IHS) to improve migraine treatment worldwide, the «Practical Guidelines of the International Headache Society for Acute Pharmacological Treatment of Migraine» (Table 3) focus on providing practical recommendations for pharmacological migraine treatment. Due to the inconsistent availability of medications in different regions of the world, these recommendations are divided into two levels: optimal and basic. The optimal level is intended for areas where the majority of pharmacological treatments are available, while the basic level is for regions where treatment is limited or only medications listed in the World Health Organization's (WHO) Essential Medicines List (EML) can be relied upon [80, 81].

In accordance with the guidelines for pharmacological treatment of migraine [80], for individuals with migraines who do not respond to analgesics or NSAIDs taken at appropriate doses and at the onset of the attack, it is recommended to switch to triptans. For people with migraines who only partially respond to triptans as monotherapy, a combination of oral sumatriptan (50–100 mg) and oral naproxen sodium (550 mg) is recommended. Additionally, triptans can be combined with any oral NSAID.

Gepants and lasmiditan are alternatives for the treatment of acute attacks in individuals with migraines for whom monotherapy with triptans or combination therapy is ineffective, only partially effective, or not tolerated, or for those with contraindications to triptans.

For patients with attacks lasting longer than 72 hours (migraine status), intramuscular NSAIDs or other forms of NSAID administration, or subcutaneous sumatriptan,

або інші форми введення НПЗЗ або підшкірного сума- or oral/intranasal dihydroergotamine (in combination
 триптану, або перорально/інтраназально дигідроерго- with antiemetics) are recommended [80].
 таміну (у комбінація з протиблювотними засобами) [80].

Таблиця 3. Препарати, рекомендовані для ургентного лікування мігрені регіональними та міжнародними настановами, та їх наявність у Типовому переліку основних лікарських засобів (EML – Model List of Essential Medicines) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2023 р. [80]

Table 3. Medications recommended for acute migraine treatment by regional and international guidelines, and their availability in the World Health Organization's (WHO) Model List of Essential Medicines (EML) for 2023 [80]

Лікарський засіб Medication	Входить до EML при мігрени Included in EML for Migraine	Входить до EML при інших хворобах Included in EML for Other Diseases	Шлях застосування та дози Recommended formulations and dose
1	2	3	4
НПЗЗ / NSAIDs			
Ацетилсаліцилова кислота Acetylsalicylic Acid	так Yes	–	Перорально 500–1000 мг Oral 500–1000 mg
Диклофенак Diclofenac	немає No	немає No	Перорально 50 мг; 250 мг Oral 50 mg; 250 mg
Ібупрофен Ibuprofen	так Yes	–	Перорально 400–600 мг Oral 400–600 mg
Кетопрофен Ketoprofen	немає No	немає No	Перорально 75–150 мг Oral 75–150 mg
Декскетопрофен Dexketoprofen	немає No	немає No	Перорально 12,5 мг Oral 12,5 mg
Напроксен Naproxen	немає No	немає No	Перорально 250 мг; 550 мг Oral 250 mg; 550 mg
Толфенамова кислота Tolfenamic Acid	немає No	немає No	Перорально 200 мг Oral 200 mg
Целекоксиб Celecoxib	немає No	немає No	Перорально 400 мг Oral 400 mg
Парацетамол/ацетамінофен Paracetamol/Acetaminophen	так Yes	–	Перорально 1000 мг Oral 1000 mg
Комбіновані анальгетики Combined Analgesics	немає No	немає No	
ТРИПТАНИ / Triptans			
Алмотриптан Almotriptan	немає No	немає No	Перорально 12,5 мг Oral 12,5 mg
Елетриптан Eletriptan	немає No	немає No	Перорально 40 мг Oral 40 mg
Фроватриптан Frovatriptan	немає No	немає No	Перорально 2,5 мг Oral 2,5 mg
Наратриптан Naratriptan	немає No	немає No	Перорально 2,5 мг Oral 2,5 mg
Ризатриптан Rizatriptan	немає No	немає No	Перорально 5 і 10 мг Oral 5 and 10 mg
Суматриптан Sumatriptan	так Yes	–	Перорально 50 мг; 100 мг; Назальний спрей 10 і 20 мг Підшкірна ін'єкція 3–6 мг Oral 50 mg; 100 mg; Nasal spray 10 and 20 mg; Subcutaneous injection 3–6 mg
Золмітриптан Zolmitriptan	немає No	немає No	Перорально 2,5 мг; Спрей для носа 5 мг Oral 2,5 mg; Nasal spray 5 mg

Продовження таблиці 3
 Continuation of the table 3

1	2	3	4
ЕРГОТАМІН ТА ПОХІДНІ / Ergotamine and Derivatives			
Ерготаміну тартрат Ergotamine Tartrate	немає No	немає No	Перорально 1 мг, супозиторії 2 мг Oral 1 mg, Suppositories 2 mg
Дигідроерготамін Dihydroergotamine	немає No	немає No	Назальний спрей 0,725 мг Внутрішньом'язова ін'єкція 0,5–1 мг Внутрішньовенне вливання 0,5–1 мг Nasal spray 0,725 mg, Intramuscular injection 0,5–1 mg, Intravenous infusion 0,5–1 mg
ДІТАНИ / DITANS			
Ласмідитан (схвалено FDA у 2019 р.) Lasmiditan (FDA approved in 2019)	немає No	немає No	Перорально 50, 100 і 200 мг Oral 50, 100, and 200 mg
ГЕПАНТИ (АНТАГОНІСТИ CGRP-РЕЦЕПТОРІВ) / Gepants (CGRP Receptor Antagonists)			
Римегепант Rimegepant	немає No	немає No	Для прийому всередину (таблетки, що диспергуються) 75 мг Oral 75 mg (dispersible tablets)
Уброгепант Ubrogepant	немає No	немає No	Оральний 50; 100 мг Oral 50; 100 mg
Завегепант Zavegepant	немає No	немає No	Спрей назальний 10 мг Nasal spray 10 mg
ПРОТИБЛЮВНІ ЗАСОБИ / Antiemetics			
Метоклопрамід Metoclopramide	немає No	так Yes	Перорально 10 мг Oral 10 mg
Домперидон Domperidone	немає No	немає No	Перорально 10 мг Oral 10 mg
Прохлорперазин Prochlorperazine	немає No	немає No	Перорально 10 мг Oral 10 mg
Хлорпромазин Chlorpromazine	немає No	немає No	Перорально 50–100 мг Oral 50–100 mg
Прометазин Promethazine	немає No	немає No	Перорально 25 мг Oral 25 mg
Дроперидол Droperidol	немає No	немає No	Внутрішньом'язово 2,5 мг Intramuscular 2,5 mg
Ондансетрон Ondansetron	немає No	так Yes	Перорально 8 мг Oral 8 mg

Для дітей та підлітків рекомендовано застосовувати парацетамол (15 мг/кг; максимум 60 мг/кг на день) або ібупрофен (10 мг/кг; максимум 30 мг/кг на день) для лікування гострих нападів мігрені. Якщо ці препарати не ефективні, триптани можна використовувати як другу лінію терапії. Серед триптанів перевагу надають ризатриптану (5 мг при масі тіла < 40 кг, 10 мг при масі тіла > 40 кг) або назальному спрею суматриптану 10 мг, оскільки це найбільш досліджені триптани у підлітків. У випадках нудоти можна додати метоклопрамід, або блювота, або напади, що призводять до втрати працездатності [80, 81].

Ласмідитан (єдиний представник групи дитанів) є високоселективним агоністом рецептора серотоніну (5-HT)_{1F}, який пригнічує нейрогенне запалення в твердій мозковій оболонці через зниження експресії c-Fos (клонованого фактора транскрипції) у хвостовому ядрі трійчастого нерва після стимуляції ганглія трійчастого нерва [82, 83]. На відміну від триптанів, які є агоністами 5-HT_{1B}, спричиняючи вазоконстрикцію (звуження

In children and adolescents, it is recommended to use paracetamol (15 mg/kg; maximum 60 mg/kg per day) or ibuprofen (10 mg/kg; maximum 30 mg/kg per day) for the treatment of acute migraine attacks. If these medications are ineffective, triptans may be used as second-line therapy. Among triptans, rizatriptan (5 mg for body weight < 40 kg, 10 mg for body weight > 40 kg) or nasal spray sumatriptan 10 mg are preferred, as they are the most studied triptans in adolescents. In cases of nausea, metoclopramide may be added [80, 81].

Lasmiditan (the only representative of the ditan group) is a highly selective serotonin (5-HT)_{1F} receptor agonist that inhibits neurogenic inflammation in the dura mater by reducing c-Fos expression (cloned transcription factor) in the caudal nucleus of the trigeminal nerve after trigeminal ganglion stimulation [82, 83]. Unlike triptans, which are 5-HT_{1B} agonists causing vasoconstriction (narrowing of blood vessels) and making them unsuitable for people with vascular diseases and uncontrolled hypertension (high blood pressure), lasmiditan's selec-

судин) та роблячи їх непридатними для людей із судинними захворюваннями та неконтрольованою гіпертензією (високим артеріальним тиском), селективність ласмідитану щодо 5-HT_{1F} не викликає цього судинозвужувального ефекту, і тому вважається, що він безпечний для цих груп пацієнтів [84]. Рецептори 5-HT_{1F}, розташовані на периферії та пресинаптично, пригнічують вивільнення CGRP [85]. Рецептори 5-HT_{1F}, розташовані в ЦНС, ймовірно, заважають центральній обробці мігрени, але їх активація також, ймовірно, є причиною побічних ефектів, іноді пов'язаних із застосуванням ласмідитану [82, 86, 87].

Незважаючи на прогрес у лікуванні головного болю, деякі пацієнти з хронічною мігренню не відчують адекватного полегшення болю ні за допомогою ургентного, ні за профілактичного лікування [88]. Це призводить до більшого навантаження та зниження якості життя цих пацієнтів. Терміни резистентна, рефрактерна та важковиліковна мігрень використовувалися як синоніми для визначення цього конкретного стану – хронічна мігрень, яка не реагує на два-чотири профілактичні препарати (табл. 4) [6].

tivity for 5-HT_{1F} does not cause this vasoconstrictor effect and is considered safe for these patient groups [84]. 5-HT_{1F} receptors, located peripherally and presynaptically, inhibit CGRP release [85]. 5-HT_{1F} receptors in the CNS likely interfere with central processing of migraine, but their activation may also contribute to side effects sometimes associated with asmiditan use [82, 86, 87].

Despite progress in headache treatment, some patients with chronic migraine do not experience adequate pain relief from either acute or preventive treatment [88]. This leads to a greater burden and reduced quality of life for these patients. The terms «resistant», «refractory», and «difficult-to-treat» migraine have been used as synonyms to define this specific condition – chronic migraine that does not respond to two to four preventive medications (Table 4) [6].

Таблиця 4. Консенсус Європейської федерації головного болю щодо визначень резистентної та рефрактерної хронічної мігрени (2020 р.) [89]

Table 4. Consensus of the European Headache Federation on the definitions of resistant and refractory chronic migraine (2020) [89]

Стойка (резистентна) хронічна мігрень Resistant Chronic Migraine	Рефрактерна хронічна мігрень Refractory Chronic Migraine
Встановлено діагноз: мігрень без аури та/або мігрень з аурую та/або хронічна мігрень Diagnosis: migraine without aura and/or migraine with aura and/or chronic migraine	Встановлено діагноз: мігрень без аури та/або мігрень з аурую та/або хронічна мігрень Diagnosis: migraine without aura and/or migraine with aura and/or chronic migraine
Виснажливий головний біль протягом принаймні 8 днів на місяць протягом принаймні 3-х місяців Disabling headache for at least 8 days per month for at least 3 months	Виснажливий головний біль протягом щонайменше 8 днів на місяць протягом щонайменше 6 місяців Disabling headache for at least 8 days per month for at least 6 months
Терапевтична невдача та/або протипоказання до 3-х класів препаратів із встановленими доказами для профілактики мігрени, призначені у відповідній дозі та тривалості Therapeutic failure and/or contraindications to 3 classes of medications with established evidence for migraine prevention, prescribed at appropriate doses and durations	Терапевтична невдача та/або протипоказання до всіх класів препаратів із встановленими доказами для профілактики мігрени, призначені у відповідній дозі та тривалості Therapeutic failure and/or contraindications to all classes of medications with established evidence for migraine prevention, prescribed at appropriate doses and durations

Фармакологічні групи лікарських засобів для визначення резистентної та рефрактерної хронічної мігрени [89]:

- 1) антидепресанти (амітриптилін, венлафаксин);
- 2) протиепілептичні засоби (вальпроат, топірамат);
- 3) β-блокатори: (пропранолол, метопролол, атенолол, тимолол);
- 4) блокатори кальцієвих каналів (флунаризин, цинаризин);
- 5) препарати, що діють на шлях CGRP (гепанти (антагоністи CGRP-R): римегепант, уброгепант, завегепант; моноклональні антитіла (анти-CGRP mAbs / CGRP-R mAbs): ептінезумаб, еринумаб, фреманезумаб, галканезумаб);
- 6) інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (лізиноприл) або блокатор рецепторів ангіотензину (кандесартан);
- 7) онаботулотоксин А;
- 8) інші фармакологічні профілактичні методи лікування мігрени з доведеною ефективністю (будь-який новий розроблений препарат).

На сьогодні у лікуванні мігрени особливу увагу привертають гепанти – низькомолекулярні антагоністи рецепторів CGRP, розроблені для використання

Pharmacological groups of drugs for the definition of resistant and refractory chronic migraine [89]:

- 1) antidepressants (amitriptyline, venlafaxine);
- 2) antiepileptic drugs (valproate, topiramate);
- 3) β-blockers (propranolol, metoprolol, atenolol, timolol);
- 4) calcium channel blockers (flunarizine, cinnarizine);
- 5) drugs acting on the CGRP pathway (Gepants (CGRP-R antagonists): brogepant, brogepant, zavegepant; monoclonal antibodies (anti-CGRP mAbs / CGRP-R mAbs): eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab);
- 6) angiotensin-converting enzyme inhibitor (lisinopril) or angiotensin receptor blocker (candesartan);
- 7) onabotulinum toxin A;
- 8) other pharmacological preventive treatments for migraine with proven efficacy (any newly developed drug).

Currently, gepants are attracting particular attention in migraine treatment. These are low-molecular-weight CGRP receptor antagonists developed for use in acute

в ургентному лікуванні мігрени. Спочатку було розроблено шість гепантів для гострого застосування при мігрени, два з них були припинені через токсичність для печінки [90, 91], один через відсутність перорального застосування [92] і один з комерційних причин [93]. Уброгепант і римегепант представляють нове покоління пероральних гепантів, які отримали схвалення FDA для лікування гострої мігрени [94, 95] після досліджень фази 3: Achieve I [96] і II [97] для уброгепанту та дослідження 301 [98], 302 [99] і 303 [100] для римегепанту. Уброгепант був схвалений у дозах 50 і 100 мг, а римегепант доступний у диспергованій (ліофілізованій) формі в дозі 75 мг. Попередні дані також показують ефективність назального спрею завегепант, неорального гепанту [101]. Важливо, що гепанти, не викликають головного болю внаслідок поліпрагмазії, що робить їх корисним засобом для лікування цього ускладнення [102], і їх можна приймати кількома дозами під час нападу з хорошим рівнем успіху [103]. Низький профіль побічних ефектів гепантів є привабливим, однак заслуговує обережності на перших днях використання [104, 105].

Останні кілька років стали захоплюючим і багатообіцяючим часом у сфері мігрени завдяки впровадженню кількох нових лікарських засобів у клінічну практику та з іншими терапевтичними цілями, такими як глутамат, амелін, аденомедулін, орексини та поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза, наразі все в терапевтичному плані [106, 107]. Нові методи лікування швидко змінили парадигму лікування мігрени, особливо поставивши під сумнів дихотомічний поділ між ургентними та профілактичними ліками [105].

Перші синтезовані гепанти показали ефективність при гострих нападах головного болю мігрени [108]. Однак існувала потреба в специфічній профілактиці частішої епізодичної мігрени та хронічної мігрени. Приблизно в 2005 р. невелика компанія Rinat в Каліфорнії вперше виробила моноклональні антитіла, які можуть блокувати ефекти CGRP, пов'язані з мігреною [109–111].

Перевага підходу з використанням CGRP-mAb полягає в тому, що вони мають тривалу дію (> 25–30 днів) та високу специфічність, що дозволяє здійснювати вибіркове націлювання. Три CGRP-mAb повністю гуманізовані, (ептинеzumаб, фреманезумаб і галканезумаб), однак вони не можуть розрізнити ізоформи CGRP або тканинне походження пептиду [112]. Доступні доклінічні дані для моноклональних антитіл, таких як фреманезумаб, показують зв'язування з CGRP і зменшують його функціональні наслідки для сигналізації CGRP [113]. У клінічних дозах він зменшує максимальну відповідь на CGRP шляхом зв'язування з пептидом і, таким чином, зменшує CGRP, доступний для зв'язування з постсинаптичним рецептором. Натомість еренумаб націлений на сам рецептор CGRP. Цей препарат є повністю людським моноклональним антитілом до імуноглобуліну G2 (Ig G), сконструйованим проти N-кінцевих елементів двох рецепторних елементів CGRP: кальцитонінового рецептора (CLR) і пептиду 1, що модифікує активність рецептора (RAMP1) [112]. Ці два компоненти утворюють рецептор CGRP, і еренумаб зв'язується з обома елементами, що забезпечує високу селективність щодо цього рецептора. CGRP і антитіла до рецептора CGRP мають головну мету зменшити активність CGRP у пацієнтів і, таким чином, запобігти нападу

migraine treatment. Initially, six gepants were developed for acute use in migraines, with two being discontinued due to liver toxicity [90, 91], one due to the lack of oral administration [92], and one for commercial reasons [93]. Ubrogepant and rimegepant represent a new generation of oral gepants, approved by the FDA for the treatment of acute migraine [94, 95], following Phase 3 studies: Achieve I [96] and II [97] for ubrogepant, and studies 301 [98], 302 [99], and 303 [100] for rimegepant. Ubrogepant was approved in doses of 50 and 100 mg, and rimegepant is available in a dispersible (lyophilized) form in a 75 mg dose. Preliminary data also show the effectiveness of the intranasal spray zavegepant, a non-oral gepant [101]. Importantly, gepants do not induce headache due to polypharmacy, making them a useful tool in treating this complication [102], and they can be taken in multiple doses during an attack with a good success rate [103]. The low side effect profile of gepants is attractive, although caution is advised during the early days of use [104, 105].

In recent years, the field of migraine treatment has been exciting and promising, thanks to the introduction of several new drugs into clinical practice targeting other therapeutic goals, such as glutamate, amylin, adrenomedullin, orexins, and pituitary adenylate cyclase-activating peptide, which are now all part of therapeutic plans [106, 107]. These new treatment methods have quickly changed the paradigm of migraine treatment, especially challenging the dichotomy between acute and preventive medications [105].

The first synthesized gepants demonstrated effectiveness in acute migraine attacks [108]. However, there was a need for specific prevention of frequent episodic and chronic migraines. Around 2005, a small company, Rinat in California, first produced monoclonal antibodies that could block CGRP effects related to migraines [109–111].

The advantage of the CGRP-mAb approach is that they have a long duration of action (> 25–30 days) and high specificity, allowing selective targeting. Three CGRP-mAbs are fully humanized (eptinezumab, fremanezumab, and galcanezumab), but they cannot distinguish between CGRP isoforms or the tissue origin of the peptide [112]. Preclinical data for monoclonal antibodies, such as fremanezumab, show binding to CGRP and reduce its functional consequences for CGRP signaling [113]. In clinical doses, it reduces the maximal response to CGRP by binding to the peptide, thereby decreasing the CGRP available to bind to the postsynaptic receptor. In contrast, erenumab targets the CGRP receptor itself. This drug is a fully human monoclonal antibody to immunoglobulin G2 (IgG), constructed against the N-terminal elements of the two CGRP receptor subunits: the calcitonin receptor (CLR) and peptide 1, which modulates receptor activity (RAMP1) [112]. These two components form the CGRP receptor, and erenumab binds to both elements, providing high selectivity for this receptor. CGRP and anti-CGRP receptor antibodies aim to reduce CGRP activity in patients, thus preventing a migraine attack. All reported trials so far have confirmed this hypothesis [108].

Four CGRP-mAbs have been approved by the FDA for preventive migraine treatment [114–117], including three targeting the CGRP ligand (fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab) and one targeting

мігрени. Усі випробування, про які повідомлялося на сьогодні, підтвердили цю гіпотезу [108].

Чотири CGRP-mAb були схвалені FDA для профілактичного лікування мігрени [114–117], у тому числі три з них – націлені на ліганд CGRP (фреманезумаб, галканезумаб та ептінезумаб), та один – націлений на рецептор CGRP (еренумаб) [118]. CGRP-mAb вводять шляхом підшкірної ін'єкції (еренумаб, фреманезумаб і галканезумаб) або внутрішньовенної інфузії (ептінезумаб) щомісяця (еринумаб і галканезумаб) або щоквартально (ептінезумаб); фреманезумаб можна вводити щомісяця або щоквартально [114–117, 119]. Сьогодні вже понад 1 млн пацієнтів отримали CGRP-mAb та засвідчили покращення якості життя завдяки цим новим лікам [109, 120–122].

Дані щодо фармакокінетики, фармакодинаміки і ефективності гепантів (антагоністи CGRP-R) та моноклональних антитіл (анти-CGRP mAbs / CGRP-R mAbs) у лікуванні мігрени узагальнено у таблиці 5 та 6 відповідно [79].

the CGRP receptor (erenumab) [118]. CGRP-mAbs are administered via subcutaneous injection (erenumab, fremanezumab, and galcanezumab) or intravenous infusion (eptinezumab) monthly (erenumab and galcanezumab) or quarterly (eptinezumab); fremanezumab can be administered monthly or quarterly [114–117, 119]. To date, more than 1 million patients have received CGRP-mAbs and reported improved quality of life thanks to these new drugs [109, 120–122].

Data on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of gepants (CGRP-R antagonists) and monoclonal antibodies (anti-CGRP mAbs / CGRP-R mAbs) in migraine treatment are summarized in Table 5 and 6, respectively [79].

Таблиця 5. Фармакологічна характеристика гепантів при лікуванні мігрени (адаптовано за [79, 123–135])
Table 5. Pharmacological characteristics of gepants in the treatment of migraine (adapted from [79, 123–135])

Характеристика Characteristic	Римегепант Rimegepant	Уброгепант Ubrogепant	Атогепант Atogепant	Завегепант Zavegepant
1	2	3	4	5
Дозування Dosage	75 мг 75 mg	50 мг, 100 мг 50 mg, 100 mg	10 мг, 30 мг, 60 мг 10 mg, 30 mg, 60 mg	5 мг, 10 мг, 20 мг 5 mg, 10 mg, 20 mg
Шлях введення Route of Administration	перорально Oral	перорально Oral	перорально Oral	інтраназально (спрей) Intranasal (spray)
Tmax (годин) / Tmax (hours)	1,5	1,5	2,0	0,25
T1/2 (годин) / T1/2 (hours)	11	5–7	11	6,55
Терапевтичний ефект для мігрени: знеболення через 2 години	10%	16,6%	–	5 мг: 4,1%, 10 мг: 7%, 20 мг: 7,6%
Therapeutic effect for migraine: pain relief within 2 hours	10%	16,6%	–	5 mg: 4,1%, 10 mg: 7%, 20 mg: 7,6%
NNT для мігрени: знеболення через 2 години NNT for migraine: pain relief within 2 hours	10	6	–	5 мг: 24,3, 10 мг: 10, 20 мг: 13 5 мг: 24,3, 10 мг: 10, 20 мг: 13
Терапевтичний ефект для профілактики мігрени ≥50% зниження епізодичної мігрени Therapeutic effect for migraine prevention: ≥50% reduction in episodic migraines	8%	–	10 мг: 26,6%, 30 мг: 29,7%, 60 мг: 31,8% 10 mg: 26,6%, 30 mg: 29,7%, 60 mg: 31,8%	–
NNT для профілактики епізодичної мігрени NNT for episodic migraine prevention	12.5	–	10 мг: 3,7, 30 мг: 3,3, 60 мг: 3,1 10 mg: 3,7, 30 mg: 3,3, 60 mg: 3,1	–

Примітки:

Tmax – час до досягнення максимальної концентрації препарату в крові.

T1/2 – період напіврозпаду препарату, час, за який його концентрація в організмі зменшується вдвічі.

NNT (Number Needed to Treat) – кількість пацієнтів, яких потрібно лікувати для досягнення одного додаткового позитивного результату (наприклад, знеболення або зменшення епізодів мігрени).

Notes:

Tmax – Time to reach maximum concentration of the drug in the blood.

T1/2 – Half-life of the drug, the time it takes for the drug concentration in the body to decrease by half.

NNT (Number Needed to Treat) – The number of patients that need to be treated to achieve one additional positive outcome (e.g., pain relief or reduced migraine episodes).

Таблиця 6. Фармакологічна характеристика моноклональних антитіл (анти-CGRP mAbs / CGRP-R mAbs) при лікуванні мігрені (адаптовано за [79, 136–142])

Table 6. Pharmacological characteristics of monoclonal antibodies (anti-CGRP mAbs / CGRP-R mAbs) in the treatment of migraine (adapted from [79, 136–142])

Препарат Medication	Еренумаб (70 мг / 140 мг) Erenumab (70 mg / 140 mg)	Галканезумаб (120 мг) Galcanezumab (120 mg)	Фреманезумаб (225 мг / 675 мг) Fremanezumab (225 mg / 675 mg)	Ептінезумаб (100 мг / 300 мг) Eptinezumab (100 mg / 300 mg)
Клас / Class	IgG2	IgG4	IgG2Δa	IgG1
Гуманізація Humanization	повністю гуманізований Fully humanized	повністю гуманізований Fully humanized	повністю гуманізований Fully humanized	генетично гуманізований Genetically humanized
Шлях введення Route of Administration	п/ш (підшкірно) Subcutaneous (s/c)	п/ш (підшкірно) Subcutaneous (s/c)	п/ш (підшкірно) Subcutaneous (s/c)	в/в (внутрішньовенно) Intravenous (i.v.)
Tmax (години) / Tmax (hours)	6	5	5	1–3
T1/2 (дні) / T1/2 (days)	≈28	≈27	≈32	≈27
Зв'язування Binding	рецептор CGRP CGRP receptor	ліганд CGRP CGRP ligand	ліганд CGRP CGRP ligand	ліганд CGRP CGRP ligand
Терапевтичний ефект для епізодичної мігрені Therapeutic effect for episodic migraine	10,5 / 19,1	23	19,8 / 16,5	12,4 / 18,9
NNT для епізодичної мігрені NNT for episodic migraine	9,5 / 5,2	4,3	5 / 6	8 / 5,3
Відповідь на лікування для епізодичної мігрені (%) Response to treatment for episodic migraine (%)	8 / 8,6	12	9,6	–
Терапевтичний ефект для хронічної мігрені Therapeutic effect for chronic migraine	17 / 18	12,2	11,3 / 8,8	18,3 / 22,1
NNT для хронічної мігрені NNT for chronic migraine	5,8 / 5,5	8,1	8,8 / 11,3	5,4 / 4,5
Відповідь на лікування для хронічної мігрені (%) Response to treatment for chronic migraine (%)	2,7 / 4,3	0,4	1,5	–

Примітки:

Tmax – час до досягнення максимальної концентрації препарату в крові.

T1/2 – період напіврозпаду препарату.

NNT (Number Needed to Treat) – кількість пацієнтів, яких потрібно лікувати для досягнення одного додаткового позитивного результату.

Notes:

Tmax – Time to reach maximum concentration of the drug in the blood.

T1/2 – Half-life of the drug.

NNT (Number Needed to Treat) – The number of patients that need to be treated to achieve one additional positive outcome.

ВИСНОВКИ

Лікування резистентної та рефрактерної хронічної мігрені вимагає застосування широкого спектра фармакологічних засобів через недостатню ефективність стандартних підходів до терапії. До основних класів препаратів для профілактики належать антидепресанти, протиепілептичні засоби, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, а також препарати, що впливають на систему CGRP. Серед останніх особливо виділяються гепанти та моноклональні антитіла. Використання цих засобів дозволяє досягти значних результатів у лікуванні пацієнтів, у яких попередні методи терапії не дали достатньої ефективності або мають протипоказання. Визначення терапевтичної невдачі або протипоказань до трьох класів препаратів є важливим етапом для встановлення діагнозу рефрактерної мігрені та планування подальшого лікування.

CONCLUSIONS

Treatment of resistant and refractory chronic migraine requires the use of a broad spectrum of pharmacological agents due to the insufficient effectiveness of standard therapeutic approaches. The main drug classes for prevention include antidepressants, anti-epileptic drugs, β-blockers, calcium channel blockers, and drugs that affect the CGRP system. Among these, gepants and monoclonal antibodies stand out. The use of these drugs allows for significant results in the treatment of patients in whom previous therapy methods were ineffective or have contraindications. Identifying therapeutic failure or contraindications to three classes of medications is an important step in diagnosing refractory migraine and planning further treatment.

Gepants, such as rimegepant and ubrogepant, have shown high effectiveness in treating acute migraine attacks by blocking CGRP receptors. These drugs are

Гепанти, такі як римегепант і уброгепант, продемонстрували високу ефективність при лікуванні гострих нападів мігрені завдяки здатності блокувати рецептори CGRP. Ці препарати мають пероральну форму введення і забезпечують швидке досягнення максимальної концентрації ($T_{max} = 1,5$ год) при тривалому періоді напіврозпаду ($T_{1/2} = 11$ год для римегепанту, 5–7 год для уброгепанту), що сприяє стабільному знеболювальному ефекту. Клінічні дослідження підтверджують ефективність римегепанту в зниженні інтенсивності болю, що робить його корисним при купіруванні нападів мігрені. Уброгепант, як і інші гепанти, також демонструє значну ефективність у зменшенні частоти нападів, що відзначено у численних клінічних випробуваннях.

Моноклональні антитіла, націлені на блокування рецептора CGRP або самого пептиду CGRP, являють собою нову категорію препаратів для профілактики мігрені. Препарати, такі як еренумаб, фреманезумаб, галканезумаб та ептинезумаб, впливають на CGRP або його рецептори, знижуючи активність цього пептиду, який є ключовим у патогенезі мігрені. Наприклад, еренумаб є антитілом, що блокує сам рецептор CGRP, і має період напіврозпаду 28 днів. Інші препарати, такі як фреманезумаб і галканезумаб, взаємодіють безпосередньо з пептидом. Всі ці препарати демонструють тривалу ефективність, що дозволяє знизити частоту нападів як у пацієнтів із хронічною, так і з епізодичною мігреною.

Сучасні підходи до лікування мігрені, зокрема за допомогою гепантів і моноклональних антитіл, значно змінюють класичні уявлення про терапію цього захворювання. Гепанти, такі як римегепант і уброгепант, ефективні для знеболення під час гострих нападів мігрені завдяки здатності блокувати рецептори CGRP, тоді як моноклональні антитіла, націлені на CGRP або його рецептори, забезпечують тривалу профілактику. Зокрема, препарати, як еренумаб, фреманезумаб і ептинезумаб, показали високу ефективність у зниженні частоти нападів, що робить їх важливими засобами для пацієнтів із хронічною мігреною. Ці інноваційні терапії дозволяють суттєво покращити якість життя пацієнтів, зменшуючи негативний вплив мігрені на їх повсякденну діяльність.

administered orally and achieve a rapid maximum concentration ($T_{max} = 1.5$ hours) with a long half-life ($T_{1/2} = 11$ hours for rimegepant, 5–7 hours for ubrogepant), contributing to a stable analgesic effect. Clinical studies confirm the effectiveness of rimegepant in reducing pain intensity, making it useful for relieving migraine attacks. Ubrogepant, like other gepants, also demonstrates significant efficacy in reducing attack frequency, as noted in numerous clinical trials.

Monoclonal antibodies aimed at blocking the CGRP receptor or the CGRP peptide itself represent a new category of drugs for migraine prevention. Drugs such as erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab target CGRP or its receptors, reducing the activity of this peptide, which plays a key role in the pathogenesis of migraine. For example, erenumab is an antibody that blocks the CGRP receptor itself, with a half-life of 28 days. Other drugs, such as fremanezumab and galcanezumab, interact directly with the peptide. All these drugs demonstrate prolonged efficacy, reducing attack frequency in both chronic and episodic migraine patients.

Modern approaches to migraine treatment, particularly with gepants and monoclonal antibodies, significantly change the traditional views on therapy for this disease. Gepants, such as rimegepant and ubrogepant, are effective for pain relief during acute migraine attacks due to their ability to block CGRP receptors, while monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptors provide long-term prevention. Specifically, drugs such as erenumab, fremanezumab, and eptinezumab have demonstrated high effectiveness in reducing attack frequency, making them essential for patients with chronic migraine. These innovative therapies significantly improve patients' quality of life by reducing the negative impact of migraine on their daily activities.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Steinmetz J.D., Seeher K., Schiess N., Nichols E., Cao B., Servili C., Cavallera V., Murray C.J.L. et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024. Vol. 23(4). P. 344–381. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3)
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38, №1. P. 1–211. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
3. Onan D., Younis S., Wellsgatnik W.D., Farham F., Andruškevičius S., Abashidze A., Jusupova A., Romanenko Y. et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2023. Vol. 24, № 1. 92 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01614-0>
4. Operto F.F., Scuoppo C., Padovano C., Vivencio V., Belfiore G., de Simone V., Pistola I., Rinaldi R., Diaspro G. et al. Migraine and epilepsy: Social cognition skills in pediatric population. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022. Vol. 37. P. 68–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.01.011>
5. Paungartner J., Quartana M., Patti L., Sklenářová B., Farham F., Jiménez I.H., Soyly M.G., Vlad I.M. et al. Migraine – a borderland disease to epilepsy: near it but not of it. *The Journal of Headache and Pain*. 2024. Vol. 25, № 1. 11 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01719-0>
1. Steinmetz JD, Seeher K, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, Cavallera V, Murray CJL et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024;23(4):344–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3)
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
3. Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD, Farham F, Andruškevičius S, Abashidze A, Jusupova A, Romanenko Y et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1):92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01614-0>
4. Operto FF, Scuoppo C, Padovano C, Vivencio V, Belfiore G, de Simone V, Pistola I, Rinaldi R, Diaspro G et al. Migraine and epilepsy: Social cognition skills in pediatric population. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022;37:68–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.01.011>
5. Paungartner J, Quartana M, Patti L, Sklenářová B, Farham F, Jiménez IH, Soyly MG, Vlad IM et al. Migraine – a borderland disease to epilepsy: near it but not of it. *The Journal of Headache and Pain*. 2024;25(1):11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01719-0>

6. Sevivas H., Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *European Journal of Medical Research*. 2022. Vol. 27, № 1. 86 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00716-w>
7. Tuttolomondo A., Simonetta I. Molecular Research on Migraine: From Pathogenesis to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 10. 8681 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24108681>
8. Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J., Yamani N., Wang S.J., Messina R., Ashina H., Buse D.C., et al. Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021. Vol. 7, № 1. 24 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
9. Ashina M., Katsarava Z., Do T.P., Buse D.C., Pozo-Rosich P., Özge A., Krymchantowski A.V., Lebedeva E.R. et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021. Vol. 397, № 10283. P. 1485–1495. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
10. Burch R.C., Loder S., Loder E., Smitherman T.A. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015. Vol. 55, № 1. P. 21–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12482>
11. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Research*. 1987. Vol. 1, № 4. P. 213–226. DOI: [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(87\)90028-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(87)90028-3)
12. Bigal M.E., Lipton R.B., Cohen J., Silberstein S.D. Epilepsy and migraine. *Epilepsy & Behavior*. 2003. Vol. 4, Suppl 2. P. S13–S24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.07.003>
13. Dodick D.W. Migraine. *The Lancet*. 2018. Vol. 391, № 10127. P. 1315–1330. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)
14. Mollaoglu M. Trigger factors in migraine patients. *Journal of Health Psychology*. 2013. Vol. 18, № 7. P. 984–994. DOI: <https://doi.org/10.1177/1359105312446773>
15. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007. Vol. 27, № 5. P. 394–402. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
16. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 4. e14243 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14243>
17. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10100. P. 1211–1259. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
18. Yuan D., Zhang Y., Li Q., Lv Y., Li X., Yu Y., Li W., Tan G. Factors Affecting Preventive Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Chronic Migraine and Their Compliance with Treatment Recommendations in Chongqing Province, China. *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11. 227 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00227>
19. Karsan N., Bose P., Newman J., Goadsby P.J. Are some patient-perceived migraine triggers simply early manifestations of the attack? *Journal of Neurology*. 2021. Vol. 268, № 5. P. 1885–1893. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10344-1>
20. Burch R. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis, Minnesota)*. 2021. Vol. 27, № 3. P. 613–632. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000957>
21. Silvestro M., Iannone L.F., Orologio I., Tessitore A., Tedeschi G., Geppetti P., Russo A. Migraine Treatment: Towards New Pharmacological Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 15. 12268 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241512268>
22. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 2(96). С. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481>
23. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. Vol. 372. n71 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
24. Rattanawong W., Rapoport A., Srikiatkachorn A. Medication «underuse» headache. *Cephalalgia*. 2024. Vol. 44, № 4. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024241245658>
25. Adams A.M., Serrano D., Buse D.C., Reed M.L., Marske V., Fanning K.M., Lipton R.B. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015. Vol. 35, № 7. P. 563–578. DOI: <https://doi.org/10.1177/033310241455253>
26. Negro A., Sciatella P., Rossi D., Guglielmi M., Martelletti P., Mennini F.S. Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache centre. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. Vol. 20, № 1. 120 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1068-y>
27. May A., Schulte L.H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016. Vol. 12, № 8. P. 455–464. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.93>
28. Lipton R.B., Buse D.C., Nahas S.J., Tietjen G.E., Martin V.T., Löff E., Brevig T., Cady R. et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *Journal of Neurology*. 2023. Vol. 270, № 12. P. 5692–5710. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11880-2>
6. Sevivas H., Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *European Journal of Medical Research*. 2022;27(1):86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00716-w>
7. Tuttolomondo A., Simonetta I. Molecular Research on Migraine: From Pathogenesis to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(10):8681. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24108681>
8. Ashina S., Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, Ashina H, Buse DC et al. Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
9. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski AV, Lebedeva ER et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021;397(10283):1485–95. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
10. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015;55(1):21–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12482>
11. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Research*. 1987;1(4):213–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(87\)90028-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(87)90028-3)
12. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4(2):S13–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.07.003>
13. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018;391(10127):1315–30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)
14. Mollaoglu M. Trigger factors in migraine patients. *Journal of Health Psychology*. 2013;18(7):984–94. DOI: <https://doi.org/10.1177/1359105312446773>
15. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394–402. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
16. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021;3(4):e14243. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14243>
17. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
18. Yuan D, Zhang Y, Li Q, Lv Y, Li X, Yu Y, Li W, Tan G. Factors Affecting Preventive Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Chronic Migraine and Their Compliance with Treatment Recommendations in Chongqing Province, China. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:227. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00227>
19. Karsan N, Bose P, Newman J, Goadsby PJ. Are some patient-perceived migraine triggers simply early manifestations of the attack? *Journal of Neurology*. 2021;268(5):1885–93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10344-1>
20. Burch R. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis, Minnesota)*. 2021;27(3):613–32. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000957>
21. Silvestro M, Iannone LF, Orologio I, Tessitore A, Tedeschi G, Geppetti P, Russo A. Migraine Treatment: Towards New Pharmacological Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12268. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241512268>
22. Dubenko OE. Calcitonin gene-related peptide in migraine: pathogenetic factor and therapeutic target (review). *International Neurological Journal*. 2018;2(96):38–44. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481>
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
24. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A. Medication «underuse» headache. *Cephalalgia*. 2024;44(4). DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024241245658>
25. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, Lipton RB. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563–78. DOI: <https://doi.org/10.1177/033310241455253>
26. Negro A, Sciatella P, Rossi D, Guglielmi M, Martelletti P, Mennini FS. Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache centre. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):120. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1068-y>
27. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(8):455–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.93>
28. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Löff E, Brevig T, Cady R et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *Journal of Neurology*. 2023;270(12):5692–710. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11880-2>

29. Pozo-Rosich P, Carmo M, Muñiz A, Armada B, Moya-Alarcón C, Pascual J. Migraine treatment: quo vadis? Real-world data study (2015–2022) in Spain. *BMC Neurology*. 2024. Vol. 24, № 1. 107 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03600-8>
30. Katsarava Z, Buse D.C., Manack A.N., Lipton R.B. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2012. Vol. 16, № 1. P. 86–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>
31. Fernández-Ferro J, Ordás-Bandera C, Rejas J, Ferro-Rey B, Gómez-Lus S, EE504 Економічний тягар мірені в Іспанії: загальнонаціональний підхід до вартості хвороби з Європейського огляду охорони здоров'я 2020 року в Іспанії. *Цінуйте здоров'я*. 2022. Vol. 25, № 12. P. S154–S155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.746>
32. Blumenfeld A.M., Bloudek L.M., Becker W.J., Buse D.C., Varon S.F., Maglinte G.A. et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013. Vol. 53, № 4. P. 644–655. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12055>
33. Ornello R., Andreou A.P., De Matteis E., Jürgens T.P., Minen M.T., Sacco S. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine*. 2024. Vol. 99. 104943 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104943>
34. Cohen C.F., Roh J., Lee S.H., Park C.K., Berta T. Targeting Nociceptive Neurons and Transient Receptor Potential Channels for the Treatment of Migraine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 9. 7897 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097897>
35. Moskowitz M.A., Reinhard J.F. Jr., Romero J., Melamed E., Pettibone D.J. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? *The Lancet*. 1979. Vol. 2, № 8148. P. 883–885. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)92692-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92692-8)
36. 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. *The Lancet Neurology*. 2019. Vol. 18, № 8. P. 795–804. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
37. Moskowitz M.A. The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*. 1984. Vol. 16, № 2. P. 157–168. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410160202>
38. Mason B.N., Russo A.F. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018. Vol. 12. 233 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00233>
39. May A., Gijsman H.J., Wallnöfer A., Jones R., Diener H.C., Ferrari M.D. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain*. 1996. Vol. 67, № 2–3. P. 375–378. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03137-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03137-5)
40. Burstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015. Vol. 35, № 17. P. 6619–6629. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
41. Burstein R., Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *Journal of Comparative Neurology*. 2005. Vol. 493, № 1. P. 9–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/cne.20688>
42. Puledda F., Silva E.M., Suwanlaong K., Goadsby P.J. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*. 2023. Vol. 270, № 7. P. 3654–3666. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
43. Goadsby P.J., Holland P.R. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019. Vol. 37, № 4. P. 651–671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
44. Dampney R.A. The hypothalamus and autonomic regulation: an overview. *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford University Press; 2011. P. 47–61.
45. Bear M.H., Reddy V., Bolu P.C. Neuroanatomy, Hypothalamus. 2022. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
46. Akerman S., Holland P.R., Summ O., Lasalandra M.P., Goadsby P.J. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain*. 2012. Vol. 135, Pt. 12. P. 3664–3675. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws249>
47. Olesen J., Burstein R., Ashina M., Tfelt-Hansen P. The origin of migraine pain: evidence for peripheral sensitization. *The Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8, № 7. P. 679–690. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70090-0)
48. Chen Y., Liu X., Xu S., Huang B. Anatomy of the Trigeminal Nerve and Its Clinical Significance Via Fusion of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imagery. *Pain Physician*. 2022. Vol. 25, № 2. P. E293–E298.
49. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annual Review of Physiology*. 2013. Vol. 75. P. 365–391. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>
50. Carneiro-Nascimento S., Levy D. Cortical spreading depression and meningeal nociception. *Neurobiology of Pain*. 2022. Vol. 11. 100091 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100091>
51. Fordsmann J.C., Ko R.W., Choi H.B., Thomsen K., Witgen B.M., Mathiesen C. et al. Increased 20-HETE synthesis explains reduced cerebral blood flow but not impaired neurovascular coupling after cortical spreading depression in rat cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 33, № 6. P. 2562–2570. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2308-12.2013>
29. Pozo-Rosich P, Carmo M, Muñiz A, Armada B, Moya-Alarcón C, Pascual J. Migraine treatment: quo vadis? Real-world data study (2015–2022) in Spain. *BMC Neurology*. 2024;24(1):107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03600-8>
30. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2012;16(1):86–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>
31. Fernández-Ferro J, Ordás-Bandera C, Rejas J, Ferro-Rey B, Gómez-Lus S, EE504 The economic burden of migraine in Spain: a nationwide approach to the cost of illness from the 2020 European Health Survey in Spain. *Value your health*. 2022;25(12):S154–5. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.746>
32. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12055>
33. Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, Jürgens TP, Minen MT, Sacco S. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine*. 2024;99:104943. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104943>
34. Cohen CF, Roh J, Lee SH, Park CK, Berta T. Targeting Nociceptive Neurons and Transient Receptor Potential Channels for the Treatment of Migraine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):7897. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097897>
35. Moskowitz MA, Reinhard JF Jr, Romero J, Melamed E, Pettibone DJ. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? *The Lancet*. 1979;2(8148):883–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)92692-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92692-8)
36. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *The Lancet Neurology*. 2019;18(8):795–804. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
37. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*. 1984;16(2):157–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410160202>
38. Mason BN, Russo AF. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:233. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00233>
39. May A, Gijsman HJ, Wallnöfer A, Jones R, Diener HC, Ferrari MD. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain*. 1996;67(2–3):375–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03137-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03137-5)
40. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619–29. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
41. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *Journal of Comparative Neurology*. 2005;493(1):9–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/cne.20688>
42. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*. 2023;270(7):3654–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
43. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019;37(4):651–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
44. Dampney RA. The hypothalamus and autonomic regulation: an overview. *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford University Press; 2011:47–61.
45. Bear MH, Reddy V, Bolu PC. Neuroanatomy, Hypothalamus. 2022. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
46. Akerman S, Holland PR, Summ O, Lasalandra MP, Goadsby PJ. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain*. 2012;135(12):3664–75. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws249>
47. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. The origin of migraine pain: evidence for peripheral sensitization. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):679–90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70090-0)
48. Chen Y, Liu X, Xu S, Huang B. Anatomy of the Trigeminal Nerve and Its Clinical Significance Via Fusion of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imagery. *Pain Physician*. 2022;25(2):E293–8.
49. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annual Review of Physiology*. 2013;75:365–91. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>
50. Carneiro-Nascimento S, Levy D. Cortical spreading depression and meningeal nociception. *Neurobiology of Pain*. 2022;11:100091. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100091>
51. Fordsmann JC, Ko RW, Choi HB, Thomsen K, Witgen BM, Mathiesen C et al. Increased 20-HETE synthesis explains reduced cerebral blood flow but not impaired neurovascular coupling after cortical spreading depression in rat cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(6):2562–70. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2308-12.2013>

52. Russo A.F., Hay D.L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiological Reviews*. 2023. Vol. 103, № 2. P. 1565–1644. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
53. Levy D., Moskowitz M.A. Meningeal Mechanisms and the Migraine Connection. *Annual Review of Neuroscience*. 2023. Vol. 46. P. 39–58. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080422-105509>
54. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K., Krause D.N. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*. 2018. Vol. 14, № 6. P. 338–350. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
55. 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. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023. Vol. 81, № 12. P. 1084–1097. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777723>
56. Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г. Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV1). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 4–5(50). С. 20–29. URL: https://www.researchgate.net/publication/310075126_Vinboron_first_Ukrainian_gastroprotector_-_agonist_vanilloid_receptor_TRPV1
57. Eftekhari S., Salvatore C.A., Calamari A., Kane S.A., Tajti J., Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010. Vol. 169, № 2. P. 683–696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.016>
58. Iyengar S., Johnson K.W., Ossipov M.H., Aurora S.K. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019. Vol. 59, № 5. P. 659–681. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13529>
59. Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., Vega J., Martínez-Cambor P., Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013. Vol. 81, № 14. P. 1191–1196. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72>
60. Cernuda-Morollón E., Martínez-Cambor P., Ramón C., Larrosa D., Serrano-Pertierra E., Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin A in chronic migraine. *Headache*. 2014. Vol. 54, № 6. P. 987–995. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12372>
61. Cernuda-Morollón E., Ramón C., Martínez-Cambor P., Serrano-Pertierra E., Larrosa D., Pascual J. Onabotulinumtoxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015. Vol. 156, № 5. P. 820–824. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000119>
62. Juhasz G., Zsombok T., Jakab B., Nemeth J., Szolcsanyi J., Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005. Vol. 25, № 3. P. 179–183. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x>
63. Cady R.K., Vause C.V., Ho T.W., Bigal M.E., Durham P.L. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache*. 2009. Vol. 49, № 9. P. 1258–1266. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01523.x>
64. Brain S.D., Williams T.J., Tippins J.R., Morris H.R., MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*. 1985. Vol. 313, P. 54–56. DOI: <https://doi.org/10.1038/313054a0>
65. Brain S.D., Tippins J.R., Morris H.R., MacIntyre I., Williams T.J. Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 1986. Vol. 87, P. 533–536. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12455620>
66. Brain S.D., Grant A.D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiological Reviews*. 2004. Vol. 84. P. 903–934. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2003>
67. Ando K., Pegram B.L., Frohlich E.D. Hemodynamic effects of calcitonin gene-related peptide in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology: Integrative and Comparative Physiology*. 1990. Vol. 258. P. R425–R429. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.258.2.R425>
68. Gardiner S.M., Compton A.M., Kemp P.A., Bennett T., Bose C., Foulkes R., Hughes B. Antagonistic effect of human alpha-calcitonin gene-related peptide (8-37) on regional hemodynamic actions of rat islet amyloid polypeptide in conscious Long-Evans rats. *Diabetes*. 1991. Vol. 40. P. 948–951. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.40.8.948>
69. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K., Krause D.N. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*. 2018. Vol. 14. P. 338–350. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
70. 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. *The Lancet Neurology*. 2020. Vol. 19. P. 727–737. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30234-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30234-9)
71. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine—current understanding and treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 346. P. 257–270. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
72. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Experimental Brain Research*. 2009. Vol. 196. P. 179–193. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1756-y>
73. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews Neurology*. 2019. Vol. 15. P. 483–490. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0216-y>
52. Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiological Reviews*. 2023;103(2):1565–644. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
53. Levy D, Moskowitz MA. Meningeal Mechanisms and the Migraine Connection. *Annual Review of Neuroscience*. 2023;46:39–58. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080422-105509>
54. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews – Neurology*. 2018;14(6):338–50. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
55. Kowacs PA, Sampaio Rocha-Filho PA, Peres MFP, Edvinsson L. The history and rationale of the development of new drugs for migraine treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023;81(12):1084–97. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777723>
56. Hladkykh FV, Stepaniuk NG. Vinboron: the first Ukrainian gastroprotector – a vanilloid receptor agonist (TRPV1). *Pharmacology and medicinal toxicology*. 2016;4–5(50):20–9. (In Ukrainian). URL: https://www.researchgate.net/publication/310075126_Vinboron_first_Ukrainian_gastroprotector_-_agonist_vanilloid_receptor_TRPV1
57. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010;169(2):683–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.016>
58. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019;59(5):659–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13529>
59. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191–6. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72>
60. Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache*. 2014;54(6):987–95. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12372>
61. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. Onabotulinumtoxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156(5):820–4. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000119>
62. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005;25(3):179–83. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x>
63. Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache*. 2009;49(9):1258–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01523.x>
64. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*. 1985;313:54–56. DOI: <https://doi.org/10.1038/313054a0>
65. Brain SD, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I, Williams TJ. Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 1986;87:533–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12455620>
66. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiological Reviews*. 2004;84:903–34. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2003>
67. Ando K, Pegram BL, Frohlich ED. Hemodynamic effects of calcitonin gene-related peptide in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology: Integrative and Comparative Physiology*. 1990;258:R425–9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.258.2.R425>
68. Gardiner SM, Compton AM, Kemp PA, Bennett T, Bose C, Foulkes R, Hughes B. Antagonistic effect of human alpha-calcitonin gene-related peptide (8-37) on regional hemodynamic actions of rat islet amyloid polypeptide in conscious Long-Evans rats. *Diabetes*. 1991;40:948–51. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.40.8.948>
69. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:338–50. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
70. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, 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. *The Lancet Neurology*. 2020;19:727–37. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30234-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30234-9)
71. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346:257–70. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
72. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Experimental Brain Research*. 2009;196:179–93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1756-y>
73. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews Neurology*. 2019;15:483–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0216-y>

74. Edvinsson J.C., Warfvinge K., Krause D.N., Blixt F.W., Sheykhzade M., Edvinsson L., Haanes K.A. C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. Vol. 20. 105 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1055-3>
75. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007. Vol. 68, № 5. P. 343–349. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
76. Silvestro M., Iannone L.F., Orologio I., Tessitore A., Tedeschi G., Geppetti P., Russo A. Migraine Treatment: Towards New Pharmacological Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 15. 12268 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241512268>
77. Castillo A.R., Zumbado M.Y.B., Wickes M.Y. Migraña: tratamiento de Crisis y Farmacoterapia Profiláctica. *Revista Médica Sinergia*. 2020. Vol. 5, № 1. 334 . DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.334>
78. Pozo-Rosich P., Carmo M., Muñiz A., Armada B., Moya-Alarcón C., Pascual J. Migraine treatment: quo vadis? Real-world data study (2015–2022) in Spain. *BMC Neurology*. 2024. Vol. 24, № 1. 107 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03600-8>
79. 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. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023. Vol. 81, № 12. P. 1084–1097. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777723>
80. Puledda F., Sacco S., Diener H.-C. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024. Vol. 44, № 8. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024241252666>
81. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
82. George N., Tepper S.J. Novel Migraine Treatments: A Review. *Journal of Oral and Facial Pain and Headache*. 2023. Vol. 37, № 1. P. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.11607/ofph.3163>
83. Nelson D.L., Phebus L.A., Johnson K.W., Wainscott D.B., Cohen M.L., Calligaro D.O., Xu Y.C. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010. Vol. 30, № 10. P. 1159–1169. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
84. Färkkilä M., Diener H. C., Gérard G., Láinez M., Schoenen J., Harner N., Pilgrim A., Reuter U. COL MIG-202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *The Lancet Neurology*. 2012. Vol. 11, № 5. P. 405–413. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70047-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70047-9)
85. Vries T., Villalón C.M., MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020. Vol. 211. 107528 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528>
86. Tepper S.J., Krege J.H., Lombard L., Asafu-Adjei J.K., Dowsett S.A., Raskin J., Buchanan A.S., Friedman D.I. Characterization of Dizziness After Lasmiditan Usage: Findings From the SAMURAI and SPARTAN Acute Migraine Treatment Randomized Trials. *Headache*. 2019. Vol. 59, № 7. P. 1052–1062. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13544>
87. Tepper S.J., Vasudeva R., Krege J.H., Rathmann S.S., Doty E., Vargas B.B., Magis D., Komori M. Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks. *Headache*. 2020. Vol. 60, № 8. P. 1601–1615. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13897>
88. Schulman E.A., Lake A.E.3rd, Goadsby P.J., Peterlin B.L., Siegel S.E., Markley H.G., Lipton R.B. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008. Vol. 48, № 6. P. 778–782. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x>
89. Sacco S., Braschinsky M., Ducros A., Lampl C., Little P., van den Brink A.M. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *The Journal of Headache and Pain*. 2020. Vol. 21, № 1. 76 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>
90. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W., Galet V., Kost J., Fan X., et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *The Lancet*. 2008. Vol. 372, № 9656. P. 2115–2123. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61626-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61626-8)
91. Hewitt D.J., Aurora S.K., Dodick D.W., Goadsby P.J., Ge Y.J., Bachman R., et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011. Vol. 31, № 6. P. 712–722. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102411398399>
92. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I. W., Goadsby P.J., Hall D., Meier U., et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 350, № 11. P. 1104–1110. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030505>
74. Edvinsson JC, Warfvinge K, Krause DN, Blixt FW, Sheykhzade M, Edvinsson L, Haanes KA. C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20:105. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1055-3>
75. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343–9. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
76. Silvestro M, Iannone LF, Orologio I, Tessitore A, Tedeschi G, Geppetti P, Russo A. Migraine Treatment: Towards New Pharmacological Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12268. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241512268>
77. Castillo AR, Zumbado MYB, Wickes MY. Migraine: Crisis Treatment and Prophylactic Pharmacotherapy. *Sinergia Medical Journal*. 2020;5(1):334. (In Spanish) DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.334>
78. Pozo-Rosich P, Carmo M, Muñiz A, Armada B, Moya-Alarcón C, Pascual J. Migraine treatment: quo vadis? Real-world data study (2015–2022) in Spain. *BMC Neurology*. 2024;24(1):107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03600-8>
79. Kowacs PA, Sampaio Rocha-Filho PA, Peres MFP, Edvinsson L. The history and rationale of the development of new drugs for migraine treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023;81(12):1084–97. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777723>
80. Puledda F, Sacco S, Diener H-C. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(8). DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024241252666>
81. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
82. George N, Tepper SJ. Novel Migraine Treatments: A Review. *Journal of Oral and Facial Pain and Headache*. 2023;37(1):25–32. DOI: <https://doi.org/10.11607/ofph.3163>
83. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, Wainscott DB, Cohen ML, Calligaro DO, Xu YC. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1159–69. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
84. Färkkilä M, Diener HC, Gérard G, Láinez M, Schoenen J, Harner N, Pilgrim A, Reuter U. COL MIG-202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(5):405–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70047-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70047-9)
85. Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020;211:107528. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528>
86. Tepper SJ, Krege JH, Lombard L, Asafu-Adjei JK, Dowsett SA, Raskin J, Buchanan AS, Friedman DI. Characterization of Dizziness After Lasmiditan Usage: Findings From the SAMURAI and SPARTAN Acute Migraine Treatment Randomized Trials. *Headache*. 2019;59(7):1052–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13544>
87. Tepper SJ, Vasudeva R, Krege JH, Rathmann SS, Doty E, Vargas BB, Magis D, Komori M. Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks. *Headache*. 2020;60(8):1601–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13897>
88. Schulman EA, Lake AE3rd, Goadsby PJ, Peterlin BL, Siegel SE, Markley HG, Lipton RB. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008;48(6):778–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x>
89. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21:1:76. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>
90. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *The Lancet*. 2008;372(9656):2115–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61626-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61626-8)
91. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(6):712–22. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102411398399>
92. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1104–10. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030505>

93. Diener H.C., Barbanti P., Dahlof C., Reuter U., Habeck J., Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from phase II study. *Cephalalgia*. 2011. Vol. 31, № 5. P. 573–584. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102410388435>
94. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: NURTEC ODT. 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212728Orig1s000TOC.cfm
95. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for adults with migraine. 2019. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine>
96. Dodick D.W., Lipton R.B., Ailani J., Lu K., Finnegan M., Trugman J.M., et al. Ubrogепant for the treatment of migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, № 23. P. 2230–2241. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813049>
97. Lipton R.B., Dodick D.W., Ailani J., Lu K., Finnegan M., Szegedi A., et al. Effect of ubrogепant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019. Vol. 322, № 19. P. 1887–1898. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711>
98. Lipton R.B., Coric V., Stock E., Stock D., Morris B., McCormack T., et al. Rimegepant 75 mg, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia*.
99. Lipton R.B., Croop R., Stock E.G., Stock D.A., Morris B.A., Frost M., et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, № 2. P. 142–149. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811090>
100. Croop R., Goadsby P.J., Stock D.A., Conway C.M., Forshaw M., Stock E.G., 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. *The Lancet*. 2019. Vol. 394, № 10200. P. 737–745. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
101. Croop R., Madonia J., Stock D.A., Thiry A., Forshaw M., Murphy A., et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache*. 2022. Vol. 62, № 9. P. 1153–1163. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.14389>
102. Moreno-Ajona D., Villar-Martinez M.D., Goadsby P.J. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, № 6. 1656 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11061656>
103. Hutchinson S., Dodick D.W., Treppendahl C., Bennett N.L., Yu S.Y., Guo H., et al. Ubrogепant for the acute treatment of migraine: pooled efficacy, safety, and tolerability from the ACHIEVE I and ACHIEVE II phase 3 randomized trials. *Neurologic Therapy*. 2021. Vol. 10, № 1. P. 235–249. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00234-7>
104. Al-Hassany L., Goadsby P.J., Danser A.H.J., MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *The Lancet Neurology*. 2022. Vol. 21, № 3. P. 284–294. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00409-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00409-9)
105. Puledda F., Silva E.M., Suwanlaong K., Goadsby P.J. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*. 2023. Vol. 270, № 7. P. 3654–3666. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
106. Moreno-Ajona D., Villar-Martinez M.D., Goadsby P.J. Targets for migraine treatment: beyond calcitonin gene-related peptide. *Current Opinion in Neurology*. 2021. Vol. 34, № 3. P. 363–372. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000935>
107. Garelja M.L., Hay D.L. A narrative review of the calcitonin peptide family and associated receptors as migraine targets: Calcitonin gene-related peptide and beyond. *Headache*. 2022. Vol. 62, № 9. P. 1093–1104. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.14388>
108. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Revue Neurologique (Paris)*. 2021. Vol. 177, № 7. P. 785–790. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.06.003>
109. Edvinsson L., Ho T.W. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7, № 2. P. 164–175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.02.004>
110. Edvinsson L., Nilsson E., Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8-37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP-induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *British Journal of Pharmacology*. 2007. Vol. 150, № 5. P. 633–640. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707134>
111. Juhl L., Edvinsson L., Olesen J., Jansen-Olesen I. Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model. *European Journal of Pharmacology*. 2007. Vol. 567, № 1–2. P. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.004>
112. Schuster N.M., Rapoport A.M. Calcitonin Gene-Related Peptide-Targeted Therapies for Migraine and Cluster Headache: A Review. *Clinical Neuropharmacology*. 2017. Vol. 40, № 4. P. 169–174. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000227>
93. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia*. 2011;31(5):573–84. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102410388435>
94. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: NURTEC ODT. 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212728Orig1s000TOC.cfm
95. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for adults with migraine. 2019. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine>
96. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogепant for the treatment of migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(23):2230–41. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813049>
97. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A et al. Effect of ubrogепant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(19):1887–98. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711>
98. Lipton RB, Coric V, Stock E, Stock D, Morris B, McCormack T et al. Rimegepant 75 mg, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia*.
99. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(2):142–9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811090>
100. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG 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. *The Lancet*. 2019;394(10200):737–45. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
101. Croop R, Madonia J, Stock DA, Thiry A, Forshaw M, Murphy A et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache*. 2022;62(9):1153–63. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.14389>
102. Moreno-Ajona D, Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(6):1656. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11061656>
103. Hutchinson S, Dodick DW, Treppendahl C, Bennett NL, Yu SY, Guo H et al. Ubrogепant for the acute treatment of migraine: pooled efficacy, safety, and tolerability from the ACHIEVE I and ACHIEVE II phase 3 randomized trials. *Neurologic Therapy*. 2021;10(1):235–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00234-7>
104. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *The Lancet Neurology*. 2022;21(3):284–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00409-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00409-9)
105. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*. 2023;270(7):3654–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
106. Moreno-Ajona D, Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Targets for migraine treatment: beyond calcitonin gene-related peptide. *Current Opinion in Neurology*. 2021;34(3):363–72. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000935>
107. Garelja ML, Hay DL. A narrative review of the calcitonin peptide family and associated receptors as migraine targets: Calcitonin gene-related peptide and beyond. *Headache*. 2022;62(9):1093–104. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.14388>
108. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Revue Neurologique (Paris)*. 2021;177(7):785–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.06.003>
109. Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):164–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.02.004>
110. Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8-37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP-induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *British Journal of Pharmacology*. 2007;150(5):633–40. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707134>
111. Juhl L, Edvinsson L, Olesen J, Jansen-Olesen I. Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model. *European Journal of Pharmacology*. 2007;567(1–2):117–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.004>
112. Schuster NM, Rapoport AM. Calcitonin Gene-Related Peptide-Targeted Therapies for Migraine and Cluster Headache: A Review. *Clinical Neuropharmacology*. 2017;40(4):169–74. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000227>

113. Bigal M.E., Edvinsson L., Rapoport A.M., Lipton R.B., Spierings E.L., Diener H.C., Burstein R., Loupe P.S. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14, № 11. P. 1091–1100. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00245-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00245-8)
114. AJOVY (fremanezumab-vfrm) [prescribing information]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.; 2022. URL: <https://www.ajovyhcp.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>
115. EMGALITY (galcanezumab-gnlm) [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2021. URL: <http://uspl.lilly.com/emgality/emgality.html#pi>
116. AIMOVIG (erenumab aooe) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2022. URL: https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/aimovig/aimovig_pi_hcp_english.ashx
117. VYEPTI (eptinezumab-jjmr) [prescribing information]. Bothell, WA: Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals, Inc.; 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf
118. Dodick D.W. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019. Vol. 39, № 3. P. 445–458. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418821662>
119. Rhyne C., Cohen J.M., Seminerio M.J., Carr K., Krasenbaum L.J. Burden of migraine with acute medication overuse or psychiatric comorbidities and treatment with CGRP pathway-targeted monoclonal antibodies: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023. Vol. 102, № 23. e33874. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033874>
120. Ashina M. Migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383, № 19. P. 1866–1876. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>
121. Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Dodick D., Rippon G.A., Klatt J., et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019. Vol. 39, № 11. P. 1455–1464. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102419854082>
122. Charles A., Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. 2019. Vol. 394, № 10210. P. 1765–1774. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
123. Mulleners W.M., Kim B.K., Láinez M.J.A. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2020. Vol. 19, № 10. P. 814–825. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9)
124. Dodick D.W., Doty E.G., Aurora S.K. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021. Vol. 41, № 3. P. 340–352. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102420966658>
125. Skljarevski V., Matharu M., Millen B.A., Ossipov M.H., Kim B.K., Yang J.Y. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38, № 8. P. 1442–1454. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>
126. Stauffer V.L., Dodick D.W., Zhang Q., Carter J.N., Ailani J., Conley R.R. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2018. Vol. 75, № 9. P. 1080–1088. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>
127. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2014. Vol. 13, № 11. P. 1100–1107. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70209-1)
128. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018. Vol. 319, № 19. P. 1999–2008. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>
129. Ferrari M.D., Diener H.C., Ning X. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019. Vol. 394, № 10203. P. 1030–1040. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
130. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377, № 22. P. 2113–2122. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>
131. Silberstein S.D., Cohen J.M., Seminerio M.J., Yang R., Ashina S., Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *The Journal of Headache and Pain*. 2020. Vol. 21, № 1. P. 114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>
132. Suzuki S., Suzuki K., Shiina T., Haruyama Y., Hirata K. Real-world experience with monthly and quarterly dosing of fremanezumab for the treatment of patients with migraine in Japan. *Frontiers in Neurology*. 2023. Vol. 14. 1220285. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1220285>
113. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*. 2015;14(11):1091–100. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00245-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00245-8)
114. AJOVY (fremanezumab-vfrm) [prescribing information]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.; 2022. URL: <https://www.ajovyhcp.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>
115. EMGALITY (galcanezumab-gnlm) [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2021. URL: <http://uspl.lilly.com/emgality/emgality.html#pi>
116. AIMOVIG (erenumab aooe) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2022. URL: https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/aimovig/aimovig_pi_hcp_english.ashx
117. VYEPTI (eptinezumab-jjmr) [prescribing information]. Bothell, WA: Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals, Inc.; 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf
118. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445–58. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418821662>
119. Rhyne C, Cohen JM, Seminerio MJ, Carr K, Krasenbaum LJ. Burden of migraine with acute medication overuse or psychiatric comorbidities and treatment with CGRP pathway-targeted monoclonal antibodies: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(23):e33874. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033874>
120. Ashina M. Migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1866–76. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>
121. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, Klatt J et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(11):1455–64. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102419854082>
122. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. 2019;394(10210):1765–74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
123. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):814–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9)
124. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):340–52. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102420966658>
125. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442–54. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>
126. 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 Neurology*. 2018;75(9):1080–8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>
127. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(11):1100–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70209-1)
128. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999–2008. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>
129. Ferrari MD, Diener HC, Ning X. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019;394(10203):1030–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
130. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2113–22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>
131. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>
132. Suzuki S, Suzuki K, Shiina T, Haruyama Y, Hirata K. Real-world experience with monthly and quarterly dosing of fremanezumab for the treatment of patients with migraine in Japan. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1220285. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1220285>

133. Ashina M., Saper J., Cady R. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020. Vol. 40, № 3. P. 241–254. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>
134. Ashina M., Lanteri-Minet M., Pozo-Rosich P. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2022. Vol. 21, № 7. P. 597–607. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00185-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00185-5)
135. Boinpally R., Shebley M., Trugman J.M. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clinical and Translational Science*. 2024. Vol. 17, № 1. e13707 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13707>
136. Hu C., Zhang Y., Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain and Behavior*. 2021. Vol. 11, № 10. e2290 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.2290>
137. Melhado E.M., Santos P.S.F., Kaup A.O. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for the prophylactic treatment of episodic migraine: Part I. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022. Vol. 80, № 8. P. 845–861. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756441>
138. Santos P.S.F., Melhado E.M., Kaup A.O. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for prophylactic treatment of episodic migraine: Part II. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022. Vol. 80, № 9. P. 953–969. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755320>
139. Yuan H., Lauritsen C.G., Kaiser E.A., Silberstein S.D. CGRP monoclonal antibodies for migraine: Rationale and progress. *BioDrugs*. 2017. Vol. 31, № 6. P. 487–501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0250-5>
140. Scheffler A., Messel O., Wurthmann S. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *The Journal of Headache and Pain*. 2020. Vol. 21, № 1. 84 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>
141. Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38, № 6. P. 1026–1037. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
142. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377, № 22. P. 2123–2132. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
133. Ashina M, Saper J, Cady R. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241–54. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>
134. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2022;21(7):597–607. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00185-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00185-5)
135. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clinical and Translational Science*. 2024;17(1):e13707. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13707>
136. Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain and Behavior*. 2021;11(10):e2290. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.2290>
137. Melhado EM, Santos PSF, Kaup AO. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for the prophylactic treatment of episodic migraine: Part I. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022;80(8):845–61. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756441>
138. Santos PSF, Melhado EM, Kaup AO. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for prophylactic treatment of episodic migraine: Part II. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022;80(9):953–69. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755320>
139. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP monoclonal antibodies for migraine: Rationale and progress. *BioDrugs*. 2017;31(6):487–501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0250-5>
140. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):84. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>
141. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026–37. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
142. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2123–32. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження вивчення механізмів мігрені та ролі CGRP важливі для розвитку нових терапевтичних підходів. Оскільки мігрень має складний патогенез, дослідження молекулярних механізмів може призвести до створення ефективніших методів лікування. Важливим напрямком є вивчення взаємодії CGRP з іншими нейротрансмітерами та розробка препаратів, що блокують цей пептид. Також перспективним є дослідження комбінованого використання моноклональних антитіл, триптанів та інших препаратів, що дозволить покращити результати лікування. Вивчення механізмів резистентності до терапії також сприятиме вдосконаленню підходів до лікування хронічної мігрені.

Further research into the mechanisms of migraine and the role of CGRP is crucial for the development of new therapeutic approaches. Given the complex pathogenesis of migraine, studying molecular mechanisms may lead to the creation of more effective treatment methods. An important direction is exploring the interaction of CGRP with other neurotransmitters and developing drugs that block this peptide. Additionally, research into the combined use of monoclonal antibodies, triptans, and other drugs holds promise for improving treatment outcomes. Studying resistance mechanisms to therapy will also contribute to refining approaches for treating chronic migraine.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення

This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treat-

тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

ment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, head – head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuyeva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея роботи, розробка дизайну, проведення експериментальних досліджень, статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, 61024, Ukraine;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: idea of the work, design development, conducting experimental studies, statistical processing of the obtained data, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.11.2024

Отримано після рецензування
Received after review
06.12.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
16.12.2024

Опубліковано
Published
30.12.2024