

Marcin Kopka

Received: 02.12.2019

Accepted: 17.12.2019

Published: 31.12.2019

## Lasmiditan w leczeniu napadów migreny

### Lasmiditan in the treatment of migraine attacks

Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Kopka, Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, ul. Krasieńskiego 54/56, 01-755 Warszawa, e-mail: mkopka@wiml.waw.pl

#### Streszczenie

Lekami z wyboru w umiarkowanych lub ciężkich napadach migreny są tryptany. U jednej trzeciej chorych okazują się one nieskuteczne, a istotnym ograniczeniem w ich stosowaniu jest współwystępowanie migreny i chorób sercowo-naczyniowych. Należy więc poszukiwać nowych leków przeciwmigrenowych, które nie obkurczają naczyń. Celem niniejszego artykułu przeglądowego jest przedstawienie dostępnych danych na temat agonisty receptora 5HT<sub>1F</sub> – lasmiditanu, którego skuteczność została potwierdzona w randomizowanych badaniach kontrolowanych: SAMURAI, SPARTAN i GLADIATOR. W grupie osób leczonych lasmiditanem odsetek chorych wolnych od migrenowego bólu głowy i objawów towarzyszących był wyższy niż w grupie placebo. Lek ma też ogólnie korzystny profil działań niepożądanych. Najczęściej raportowanymi objawami ubocznymi były zawroty głowy. Nie obserwowano toksycznego wpływu na wątrobę ani negatywnego wpływu na parametry hemodynamiczne i wyniki badań laboratoryjnych. Odsetek chorych, którzy przerywali leczenie z powodu objawów ubocznych, okazał się niski. Zgodnie z dostępnymi danymi lasmiditan jest bezpieczny, skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu napadów migreny. Nie obkurcza naczyń i może być stosowany u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, u których przeciwwskazane jest stosowanie tryptanów. Wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lasmiditanu są obiecujące – istnieje nadzieja, że w przyszłości poszerzy on możliwości skutecznego doraźnego leczenia migreny. W październiku 2019 roku lasmiditan został zaaprobowany przez Agencję ds. Żywności i Leków w leczeniu napadów migreny u osób dorosłych. Obecnie nie jest dostępny w Polsce.

**Słowa kluczowe:** migrena, CGRP, leczenie, ditany

#### Abstract

Triptans are the drugs of choice in moderate to severe migraine attacks. It is estimated that they are ineffective in one-third of patients. Moreover, triptans are contraindicated in patients with cardiovascular diseases. Therefore, there is a need for novel antimigraine treatments devoid of vasoconstrictor activity. The aim of this review paper is to report current data on 5HT<sub>1F</sub> agonist – lasmiditan. Its efficacy was confirmed in randomized controlled trails – SAMURAI, SPARTAN and GLADIATOR. The percentages of patients free of migraine pain and migraine bothersome symptoms were higher in the group treated with lasmiditan compared to placebo. Generally, lasmiditan has a favourable safety profile. Dizziness was the most frequently reported adverse event. No toxic effects on the liver or negative effects on hemodynamic or laboratory parameters were reported. The discontinuation rate due to adverse events in patients treated with lasmiditan was low. According to the available data, lasmiditan is safe, efficacious and well tolerated in treating migraine attacks. Lasmiditan does not exhibit vasoconstrictive properties and may be used in patients with cardiovascular diseases, in whom triptans are contraindicated. The results of studies on effectiveness and tolerability of lasmiditan are promising and it is hoped that in the future it will expand abortive therapeutic options for migraine. In October 2019, lasmiditan was approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of migraine attacks in adult patients. Currently this drug is not available in Poland.

**Keywords:** migraine, CGRP, treatment, ditans

## WPROWADZENIE

**M**igrena definiowana jest jako nawracający ból głowy, który przejawia się napadami bólu o pulsującym charakterze, trwającymi od 4 do 72 godzin, z towarzyszącymi nudnościami i/lub nadwrażliwością na hałas i/lub światło, oraz nasila się podczas zwykłej aktywności fizycznej [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018]. Częstość występowania migreny w Polsce szacuje się na około 10% ogólnej populacji (Stępień *et al.*, 2003). Leczenie farmakologiczne migreny może być doraźne, czyli ukierunkowane na przerwanie napadu, albo profilaktyczne, zmierzające do zapobieżenia nawrotom. Wprowadzenie selektywnych agonistów receptora serotoninowego 5HT (tryptanów) rozszerzyło możliwości objawowego leczenia migreny (Perry i Markham, 1998). Tryptany są lekami pierwszego wyboru u chorych z migrenowymi bólami głowy o nasileniu umiarkowanym lub dużym, u których dotychczasowe leczenie przeciwbólowe okazało się nieskuteczne (Silberstein, 2000). Co trzeci pacjent nie odnosi jednak korzyści z zastosowania tryptanów, a u prawie połowy w ciągu 24 godzin dochodzi do nawrotu bólu głowy (Ferrari *et al.*, 2001; Pascual *et al.*, 2001b). Ponadto tryptany są przeciwwskazane u chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ciężkim upośledzeniem czynności wątroby lub nerek, migreną podstawną czy hemiplegiczną (Dodick *et al.*, 2004). Odsetek pacjentów, u których nie można zastosować tej grupy leków, zwiększa się z 11% przed 40. rokiem życia do 34% po 60. roku życia (Lipton *et al.*, 2013). Konieczne jest zatem poszukiwanie skuteczniejszych i lepiej tolerowanych metod leczenia o innych mechanizmach działania, niepowodujących skurczu naczyń. Jedną z opcji terapeutycznych może okazać się agonista receptorów 5HT<sub>1F</sub> – lasmiditan. Cel niniejszej pracy stanowi podsumowanie dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowego leku w doraźnym leczeniu napadów migreny.

## LASMIDITAN

Lasmiditan należy do ditanów [Eli Lilly. REYVOW (lasmiditan) tablets, for oral use, 2019]. Pierwszym ditanem był LY334370, jednak jego badania zostały przerwane z uwagi na toksyczny wpływ na wątrobę u zwierząt (Goldstein *et al.*, 2001; Ramadan, 2001). Ditan w odróżnieniu od tryptanów nie zawierają grupy indolowej, lecz grupy pirydynową i piperydynową [Eli Lilly. REYVOW (lasmiditan) tablets, for oral use, 2019]. Lasmiditan cechuje się dużym powinowactwem i wysoką selektywnością względem receptorów 5HT<sub>1F</sub> (Nelson *et al.*, 2010; Rubio-Beltrán *et al.*, 2019), które – inaczej niż receptory 5HT<sub>1B</sub> i 5HT<sub>1D</sub> – nie są rozmieszczone w mięśniówce naczyń, ale głównie w obrębie zwoju nerwu trójdzielnego (Vila-Pueyo *et al.*, 2016). Chociaż opisywano obecność receptorów 5HT<sub>1F</sub> w tętnicach wieńcowych, istotna dla obkurczania naczyń jest

obecność receptorów 5HT<sub>1B</sub> (Nilsson *et al.*, 1999). Dzięki temu ditan w przeciwieństwie do tryptanów nie mają działania naczynioskurczowego (Rubio-Beltrán *et al.*, 2016; Rubio-Beltrán *et al.*, 2019).

Lasmiditan dostępny jest w postaci tabletek (50 mg i 100 mg). Biodostępność wynosi 40%. Maksymalne stężenie w surowicy lek osiąga 1,5–2,5 godziny po podaniu doustnym. Nie wpływają na to ani wiek, płeć czy masa ciała badanych, ani spożycie wysokotłuszczowych posiłków. Lasmiditan metabolizowany jest w wątrobie przez enzymy cytochromu P450. Nie prowadzono nad nim badań u chorych z ciężkim upośledzeniem wątroby. Nie wykazano istotnych interakcji lekowych z propranololem i topiramatem, stosowanymi w leczeniu profilaktycznym migreny.

## SKUTECZNOŚĆ

Tryptany były wprowadzane na rynek w czasach, kiedy uważano, że skurcz i rozkurcz naczyń odgrywają kluczową rolę w powstawaniu migrenowego bólu głowy (Silberstein *et al.*, 2001). Początkowo skuteczność tryptanów wiązano z obkurczaniem nadmiernie rozszerzonych naczyń, lecz w późniejszych badaniach wykazano, że jeśli podczas napadu migreny dochodzi do rozkurczu naczyń, to w wyniku aktywacji układu nerwu trójdzielnego (Goadsby *et al.*, 2002). Skurcz naczyń nie jest więc konieczny w terapii migreny. Lasmiditan okazał się skuteczny w leczeniu napadów, chociaż nie powoduje skurczu naczyń mózgowych (Ferrari *et al.*, 2010). Potwierdzono to w trzech randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy: SAMURAI (Kuca *et al.*, 2018), SPARTAN (Goadsby *et al.*, 2019) i GLADIATOR (Brandes *et al.*, 2019).

Do badania SAMURAI włączano dorosłych chorych z potwierdzoną co najmniej od roku migreną (zgodnie z kryteriami IHS) i początkiem objawów przed 50. rokiem życia uzyskujących w kwestionariuszu MIDAS (Migraine Disability Assessment), który ocenia wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie, powyżej 11 punktów i doświadczających 3–8 napadów migreny w miesiącu (Kuca *et al.*, 2018). Wykluczano natomiast pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, istotnymi zaburzeniami rytmu serca czy niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Od kwietnia do sierpnia 2016 roku włączono do badania 2231 chorych, których randomizowano do grup leczonych lasmiditanem w dawkach 200 mg ( $n = 745$ ) i 100 mg ( $n = 744$ ) lub do grupy placebo ( $n = 742$ ). Głównym punktem końcowym był odsetek osób bez bólu migrenowego i objawów towarzyszących (*most bothersome symptoms*, MBS) 2 godziny po zastosowaniu leczenia. W grupach leczonych lasmiditanem stwierdzono większy odsetek chorych wolnych zarówno od bólu głowy, jak i od MBS (tab. 1).

Kryteria włączenia do badania SPARTAN były podobne jak w badaniu SAMURAI, nie wykluczano jednak pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, istotnymi zaburzeniami rytmu i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Ponadto lasmiditan stosowano również w mniejszej dawce – 50 mg.

Dawka	SAMURAI			SPARTAN			
	100 mg	200 mg	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	Placebo
Wolność od bólu	28,2%	32,2%	15,3%	28,6%	31,4%	38,8%	21,3%
Wolność od MBS	40,9%	40,7%	29,5%	40,8%	44,2%	48,7%	33,5%

MBS – most bothersome symptoms, objawy towarzyszące migrenie.

Tab. 1. Odsetek chorych wolnych od bólu i objawów towarzyszących migrenie w badaniach SAMURAI oraz SPARTAN

Od maja 2016 do czerwca 2017 roku do badania włączono 2869 osób, które randomizowano do grup leczonych lasmiditanem w dawkach 200 mg ( $n = 721$ ), 100 mg ( $n = 721$ ) i 50 mg ( $n = 716$ ) lub placebo ( $n = 711$ ) (Goadsby *et al.*, 2019). Głównym punktem końcowym ponownie był odsetek chorych bez bólu migrenowego i objawów towarzyszących 2 godziny po zastosowaniu leczenia. Wśród osób leczonych lasmiditanem stwierdzono większy niż w grupie placebo odsetek pacjentów wolnych od bólu głowy i MBS (tab. 1). Wyniki były zgodne z rezultatami wcześniej opublikowanego badania SAMURAI (Kuca *et al.*, 2018).

Około 45% chorych uczestniczących w badaniach SAMURAI i SPARTAN stosowało wcześniej tryptany (Kniewel *et al.*, 2020). Lasmiditan okazał się skuteczny u osób, u których odpowiedź na leczenie tryptanami nie była zadowalająca. Odsetki pacjentów przyjmujących lasmiditan (w dawkach 50 mg, 100 mg, 200 mg) i wolnych od napadów czy objawów towarzyszących były istotnie wyższe niż w przypadku placebo (Shapiro *et al.*, 2019). W badaniach SPARTAN i SAMURAI nie uwzględniono grup leczonych tryptanem, w związku z czym bezpośrednie porównanie skuteczności lasmiditanu ze skutecznością tryptanów nie jest obecnie możliwe (Kniewel *et al.*, 2020).

Łącznie w badaniach SAMURAI i SPARTAN uczestniczyło 4439 badanych, z czego co najmniej jeden, dwa lub trzy naczyniowe czynniki ryzyka (zgodnie z wytycznymi AHA – Goff *et al.*, 2014) występowały u odpowiednio 78,8%, 41% i 15% uczestników (Shapiro *et al.*, 2019). Odsetki były podobne jak w opublikowanym badaniu populacyjnym przeprowadzonym wśród chorych na migrenę (Buse *et al.*, 2017). Biorąc po uwagę skuteczność wobec bólu głowy i objawów towarzyszących, nie wykazano istotnych różnic między chorymi z naczyniowymi czynnikami ryzyka oraz bez nich (Shapiro *et al.*, 2019).

W październiku 2019 roku na podstawie wyników badań SAMURAI i SPARTAN lasmiditan został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez Agencję ds. Żywności i Leków (US Food and Drug Administration, FDA) w leczeniu napadów migreny (z aurą i bez aury) u osób dorosłych (FDA approves new treatment for patients with migraine, 2019).

Chorym, którzy ukończyli udział w badaniach SAMURAI i SPARTAN, proponowano uczestnictwo w przedłużonej fazie otwartej (badanie GLADIATOR) (Brandes *et al.*, 2019). Ostatecznie włączono 2116 osób, które randomizowano do grup leczonych lasmiditanem w dawce 100 mg ( $n = 1014$ ) lub 200 mg ( $n = 1102$ ) (Brandes *et al.*, 2019). W rocznej obserwacji potwierdzono utrzymującą się sku-

teczność leczenia (Brandes *et al.*, 2019), którą wcześniej odnotowano również w przypadku długoterminowego stosowania tryptanów (Pascual *et al.*, 2001a).

Obecnie prowadzone są badania trzeciej fazy oceniające skuteczność lasmiditanu u chorych z migreną upośledzającą codzienne funkcjonowanie (NCT03670810), w populacji japońskiej (NCT03962738) oraz u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat (NCT03988088).

## BEZPIECZEŃSTWO

Leczenie lasmiditanem jest generalnie dobrze tolerowane. Objawy uboczne występowały częściej u chorych leczonych lasmiditanem niż u przyjmujących placebo (35,9% vs 13,5%). W większości przypadków miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (Krege *et al.*, 2019). Najczęściej obserwowanym w badaniach SAMURAI i SPARTAN objawem ubocznym były zawroty głowy (Tepper *et al.*, 2019). Mechanizm powstawania zawrotów nie jest znany, ale mogły być one spowodowane stymulacją receptorów 5HT<sub>1F</sub> zlokalizowanych w mózdzku i bocznym jądrze przedśionkowym. Ponadto w grupie leczonej obserwowano parestezje, bezsenność, nudności i zmęczenie (Tepper *et al.*, 2019), których częstość rosła wraz z dawką leku i wskaźnikiem masy ciała. Wymienione objawy pojawiały się w ciągu godziny od zażycia leku i utrzymywały się do kilku godzin. Nie odnotowano istotnych różnic międzygrupowych w wynikach badań laboratoryjnych, zapisie EKG i parametrach życiowych (Tepper *et al.*, 2019). Warto podkreślić, że do badania SPARTAN kwalifikowano również chorych z naczyniowymi czynnikami ryzyka – odsetki objawów ubocznych w tej podgrupie były podobne jak u pozostałych badanych (Shapiro *et al.*, 2019).

W rocznej obserwacji w badaniu GLADIATOR potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa lasmiditanu (Brandes *et al.*, 2019). Odsetki chorych zgłaszających objawy uboczne zmniejszały się wraz z kolejnymi dawkami leku. Nie odnotowano innych objawów ubocznych poza raportowanymi wcześniej. Podobnie jak w poprzednich badaniach nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach życiowych i wynikach badań laboratoryjnych. W ciągu roku z udziału w badaniu zrezygnowało 51,7% chorych. Jednym z głównych powodów rezygnacji był brak skuteczności lasmiditanu (Brandes *et al.*, 2019). Autorzy podkreślają, że od uczestników otwartej fazy badania wymagano 12-godzinnej przerwy w prowadzeniu pojazdów po zażyciu leku i stosowania dawki zgodnej z randomizacją (Brandes *et al.*, 2019).

## WNIOSKI

Tryptany pozostają złotym standardem w leczeniu napadów migreny, ale u co trzeciego chorego terapia nie przynosi spodziewanych korzyści (Ferrari *et al.*, 2001; Silberstein, 2000). Ponadto u znacznego odsetka pacjentów nie może zostać zastosowana z uwagi na przeciwwskazania, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego (Dodick *et al.*, 2004; Lipton *et al.*, 2013). Konieczne jest zatem poszukiwanie skuteczniejszych i lepiej tolerowanych metod leczenia. Jedną z opcji terapeutycznych może być lasmiditan, którego skuteczność potwierdzono w randomizowanych badaniach trzeciej fazy (Goadsby *et al.*, 2019; Kuca *et al.*, 2018). W odróżnieniu od tryptanów lasmiditan działa poprzez receptory 5HT<sub>1F</sub> (a nie 5HT<sub>1B</sub> i 5HT<sub>1D</sub>) i nie ma działania naczynioskurczowego (Nelson *et al.*, 2010; Rubio-Beltrán *et al.*, 2019). Chociaż oceniano już działanie leku u chorych z naczyniowymi czynnikami ryzyka, konieczne są dalsze badania – trwające dłużej i obejmujące większe populacje chorych. Dotychczas nie przeprowadzono badań, w których bezpośrednio porównywano by lasmiditan z tryptanami (badania *head-to-head*). Jest on obecnie zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w leczeniu napadów migreny (z aurą i bez aury) u dorosłych (FDA approves new treatment for patients with migraine, 2019). Wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lasmiditanu są obiecujące – istnieje nadzieja, że w przyszłości poszerzy on możliwości skutecznego doraźnego leczenia migreny.

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Brandes JL, Klise S, Kregge JH *et al.*: Interim results of a prospective, randomized, open-label, phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia* 2019; 39: 1343–1357.
- Buse DC, Reed ML, Fanning KM *et al.*: Cardiovascular events, conditions, and procedures among people with episodic migraine in the US population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2017; 57: 31–44.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V *et al.*: Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel: Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004; 44: 414–425.
- Eli Lilly. REYVOW (lasmiditan) tablets, for oral use [controlled substance schedule pending]: US prescribing information. 2019. Available from: <http://pi.lilly.com/> [cited: 11 November 2019].
- FDA approves new treatment for patients with migraine [media release]. 11 October 2019. Available from: <http://www.fda.gov>.
- Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U *et al.*: European COL-144 Investigators: Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan – a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170–1178.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB *et al.*: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.

- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–270.
- Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB *et al.*: Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019; 142: 1894–1904.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (Suppl 2): S49–S73. Erratum in: *Circulation* 2014; 129 (Suppl 2): S74–S75.
- Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW *et al.*: Selective serotonin 1F (5-HT<sub>1F</sub>) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1230–1234.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- Kniewel K, Buchanan AS, Lombard L *et al.*: Lasmiditan for the acute treatment of migraine: subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia* 2020; 40: 19–27.
- Kregge JH, Rizzoli PB, Liffick E *et al.*: Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia* 2019; 39: 957–966.
- Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L *et al.*: Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology* 2018; 91: e2222–e2232.
- Lipton RB, Buse DC, Fanning KM *et al.*: Cardiovascular contraindications to triptans in the migraine population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2013; 33 (8 Suppl): 17–18.
- Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW *et al.*: Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010; 30: 1159–1169.
- Nilsson T, Longmore J, Shaw D *et al.*: Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 49–56.
- Pascual J, Falk R, Docekal R *et al.*: Tolerability and efficacy of almotriptan in the long-term treatment of migraine. *Eur Neurol* 2001a; 45: 206–213.
- Pascual J, Muñoz R, Leira R: An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia* 2001b; 21: 680–684.
- Perry CM, Markham A: Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs* 1998; 55: 889–922.
- Ramadan NM: Acute treatments: some blind alleys. *Curr Med Res Opin* 2001; 17 Suppl 1: s71–s80.
- Rubio-Beltrán E, Haanes K, Labastida A *et al.*: Lasmiditan and sumatriptan: comparison of in vivo vascular constriction in the dog and in vitro contraction of human arteries. *Cephalalgia* 2016; 36 (1S): 104–105.
- Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA *et al.*: Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 4681–4695.
- Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB *et al.*: Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain* 2019; 20: 90.
- Silberstein S: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754–762. Erratum in: *Neurology* 2000; 56: 142.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds.): *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press, Oxford 2001.
- Stępień A, Prusiński A, Suwała A: Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból* 2003; 4: 9–12.
- Tepper SJ, Kregge JH, Lombard L *et al.*: Characterization of dizziness after lasmiditan usage: findings from the SAMURAI and SPARTAN acute migraine treatment randomized trials. *Headache* 2019; 59: 1052–1062.
- Vila-Pueyo M, Strother L, Page K *et al.*: Lasmiditan inhibits trigemino-vascular nociceptive transmission. *Cephalalgia* 2016; 36 (Suppl 1): 152–153.