

Tadeusz Mendel

Tryptany w migrenie

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Wprowadzenie tryptanów do leczenia ataków migrenowych bólów głowy w ostatnich dziesięciu latach rozpoczęło nową erę w leczeniu tej choroby. Autor przedstawia informacje o tryptanach – ich podział, mechanizm działania, wskazania i przeciwwskazania do stosowania, skuteczność działania i objawy niepożądane przez nie wywoływane.

Summary

The introductions of triptans for the treatment of migraine within last ten years started a new era in the management of this disease. Author presented informations about triptans. How are they divided, mechanism of action, indications and contraindications, the clinical efficacy and adverse events.

Wstęp

Kilkadziesiąt lat leczenia migreny przy pomocy kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu i innych niesterydowych środków przeciwbólowych dowiodło ograniczonej skuteczności działania tych leków. Udaje się dzięki nim niekiedy złagodzić przebieg ataku migrenowego lub zapobiec przebiegowi ataku migreny. Jednak nie udaje się często to, co jest najważniejsze dla cierpiących – przerwanie ataku w jego pierwszym, lub drugim stadium (7, 24).

Współczesnej medycynie udało się jednak pokonać barierę bezsilności wobec migreny. Najnowsza generacja leków pochodnych tryptanu jest już w stanie przerwać atak migreny nawet w trakcie jej trwania. Odkrycie tryptanów przyczyniło się do pogłębienia wiedzy na temat patomechanizmów napadów migrenowych. Od czasu zastosowania tryptanów rozpoczęła się nowa era w leczeniu migreny (2–5, 6, 7, 9, 10–12, 16–18, 20–24, 26–30).

Mechanizm działania

Tryptany powinno stosować się tylko ze wskazań lekarskich. Są to selektywni antagoniści receptorów 5HT_{1B/1D}. Tryptany drugiej generacji działają zarówno na obwodowe jak i na centralne ośrodki bólowe ponieważ przekraczają barierę krew–mózg (3, 8, 27).

Istnieją trzy prawdopodobne mechanizmy działania tryptanów w migrenie (3):

- 1) stymulacja receptorów naczyniowych, działając agonistycznie do receptorów 5-HT_{1B}, powoduje wystąpienie skurczu naczyń;
- 2) stymulacja presynaptycznych receptorów 5-HT_{1D} zlokalizowanych na neuronach nerwu trójdzielnego, hamująca wystąpienie neurogenego procesu zapalnego i proces wynaczynienia płazmy w oponach;
- 3) stymulacja receptorów 5-HT_{1B} lub 5-HT_{1D} w pniu mózgowym, powodująca hamowanie podrażnienia jąder nerwu trójdzielnego.

Podział tryptanów

Tryptany można podzielić na:

- 1) tryptany pierwszej generacji (sumatryptan)
- 2) tryptany drugiej generacji (zolmitryptan, naratryptan, rizatryptan, almotryptan, frowatryptan) (1, 3, 8, 13, 15, 16). 3)

Wskazania do stosowania tryptanów

Wskazaniami do stosowania tryptanów są napady bólu migrenowego z aurą lub bez aury oraz klasterowe bóle głowy (ból głowy Hortona) (15, 21, 24, 28).

Przeciwwskazania do stosowania tryptanów

Przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów są: nadwrażliwość na lek, źle kontrolowane ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca związane z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia (w tym zespół WPW), choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał mięśnia serca. Nie należy stosować ich u dzieci i u chorych w wieku powyżej 65 lat. Nie należy ich stosować łącznie z preparatami ergotaminy (15, 21, 24, 28).

Sumatryptan

Pierwszym z stosowanych tryptanów był sumatryptan (znany pod nazwą Imigran). Lek ten stosowany jest w postaci tabletek 50 mg i 100 mg lub podskórnie 6 mg, także ostatnio w formie spraju donosowego i czopków doodbytniczych – form leku w Polsce jeszcze niedostępnych. Sumatryptan powstał w roku 1988 w laboratoriach firmy Glaxo. Skuteczność jego działania w napadach migrenowych bólów głowy oceniana jest na ok 70%. Skuteczną dawką leczniczą w przebiegu ataku migreny jest 50 mg. Niejednokrotnie należy powtórzyć podawaną dawkę leku. Sumatryptan działa korzystnie nie tylko na ból migrenowy, ale także na inne objawy napadu, a więc nudności i wymioty, światłowstręt. Może jednak wywoływać objawy niepożądane w postaci uczucia ucisku w głowie, rozmaitych parestezji, bólów w klatce piersiowej, w sumie u około 20% chorych. Objawy te mają jednak przeważnie małe nasilenie i szybko ustępują. Opisano pojedyncze

przypadki ciężkiego niedokrwienia serca, dotyczyły one jednak osób, u których istniała już choroba wieńcowa. Stanowi ona przeciwwskazanie do stosowania sumatryptanu. Zaleca się ostrożność w podawaniu sumatryptanu w czasie trwania aury, u dzieci i osób po 65 roku życia. U części pacjentów, pomyślnie leczonych sumatryptanem, następuje w ciągu 24–48 godzin nawrót napadu, który poddaje się łatwo ponownemu zastosowaniu leku (2–4, 6, 10, 18, 20–23, 28, 29).

Najczęściej stosowany jest sumatryptan w formie doustnej, formy iniekcji podskórnych i aerozolu donosowego są rzadziej stosowane i są dużo droższe (3). Podskórnie stosowany sumatryptan jest stosowany także do leczenia klasterowego bólu głowy (3).

Tryptany drugiej generacji

Celem poszukiwania tych leków było zwiększenie skuteczności efektu przeciwmigrenowego i zmniejszenie częstości występowania objawów niepożądanych. Na rynku obecnie pojawiły się tryptany drugiej generacji. Najbardziej znanym z nich jest zolmitryptan (Zomig) firmy Zeneca (5, 9, 11, 16, 17, 25, 27, 30).

Zolmitryptan

Mechanizm działania leku podobny jest do sumatryptanu, działa jako agonista receptora 5HT_{1B/1D}. Lek hamuje pobudzenie układu trójdzielno-naczyniowego, na drodze zarówno ośrodkowej, jak i obwodowej. Okres półtrwania zolmitryptanu ($t_{1/2}$) wynosi około 2,5–3 godzin. Stosowany jest w dawce doustnej 2,5–5 mg, ewentualnie powtarzanej w razie braku ustąpienia dolegliwości. Jest to lek bardzo skuteczny. Bóle głowy ustępują w ciągu 2 godzin u 75–87% leczonych. Lek ten powoduje niewielkie objawy niepożądane: parestezje, nudności, senność, odczucie osłabienia ogólnego, uczucie ściskania gardła, przemijające trudności w połykaniu, przyspieszenie czynności serca, odczucie ciężkości nóg, gardła, szyi, klatki piersiowej, suchości w ustach, odczucie przepływającego ciepła. Objawy niepożądane występują u 2% chorych przyjmujących dawkę leku 5 mg. Powyższe objawy ustępują samoistnie. Zomig działa nie tylko na dolegliwości bólowe, ale także łagodzi towarzyszące bólom nudności, wymioty i światłowstręt. Lek działa zarówno na początku, jak i w rozwiniętym napadzie migreny. Zolmitriptan jest skuteczny zarówno w migrenie bez aury, jak i z aurą, a także w migrenie miesiączkowej i porannej. Konieczność odstawienia leku z powodu wystąpienia objawów niepożądanych dotyczy jedynie 1% przypadków (3).

Naratryptan

Naratryptan jest najnowszym tryptanem wyprodukowanym przez firmę Glaxo Wellcome. Naratryptan jest wchłaniany wolniej od innych tryptanów. Okres półtrwania wynosi 5–6 godzin i jest dłuższy od innych tryptanów znajdujących się na rynku (3, 8, 16, 19).

W badaniach klinicznych (19) wykazano, że efekt działania w migrenie naratriptanu zależy od dawki leku. Podając dawkę leku 2,5 mg stwierdzono ustępowanie bólu głowy w ciągu 4 godzin u 68% pacjentów. Po 24 godzinach od podania leku u 48% chorych nadal stwierdzano poprawę kliniczną. W badaniu klinicznym obejmującym grupę 586 chorych występowanie objawów niepożądanych w grupie leczonych naratriptanem była zbliżona do grupy otrzymujących placebo. Stanowi to główną przewagę jaką ma naratriptan nad innymi tryptanami. Działając dłużej od innych tryptanów, zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotowych bólów głowy. Naratriptan zalecany jest w dawce 2,5 mg u chorych, u których dochodzi do nawrotowych migrenowych bólów głowy w trakcie leczenia sumatriptanem, a także u tych chorych u których w trakcie leczenia sumatriptanem doszło do wystąpienia objawów niepożądanych (3, 8, 16, 19).

Eletryptan

Eletryptan jest kolejnym z grupy tryptanów, którego ocenę skuteczności ostatnio opublikowano w dużym kontrolowanym badaniu klinicznym (3, 13). Związek ten był oceniany w późnej fazie III badań klinicznych, dlatego jego profil kliniczny nie jest jeszcze całkowicie określony. Eletryptan podawany w największych dawkach 80 mg doustnie był znamiennej częściej skuteczny od doustnego sumatriptanu podawanego w dawkach 100 mg. Grupa chorych otrzymujących eletryptan w dawce 80 mg liczyła 141 osób, natomiast sumatriptan w dawce 100 mg otrzymywało 129 chorych. Uzyskano ustąpienie bólu głowy po 2 godzinach od zastosowania leku u 24% chorych otrzymujących placebo, u 55% po podaniu sumatriptanu i u 77% po podaniu eletryptanu. Nie wykazano różnicy co do występowania objawów niepożądanych w grupie leczonej eletryptanem i sumatriptanem (3, 13).

Rizatriptan

Rizatriptan jest lekiem bardziej lipofilnym od sumatriptanu, a jego $T_{1/2}$ wynosi 2–3 godzin, podczas gdy $T_{max}=1$ godzinę. Dostępność biologiczna leku po podaniu doustnym wynosi 40%. Rizatriptan (Maxalt) firmy MSD stosowany jest w tabletkach lub saszetkach 5 mg (1). Stosowany jest najczęściej w dawce 5–10 mg. Obecnie uważa się, że rizatriptan i zolmitriptan podawane doustnie wydają się być lekami bardziej skutecznymi od sumatriptanu w leczeniu wczesnych okresów migrenowego bólu głowy (1, 3, 14, 15, 27).

Duże nadzieje wiąże się także z nowymi tryptanami będącymi jeszcze w trakcie prób klinicznych, takimi jak: almotriptan i frowatriptan. Na ich temat jest jeszcze za mało danych, aby dokonać wiarygodnej oceny leku (3, 12, 15).

Na koniec warto wspomnieć o tym, że bardzo istotnym jest uświadomienie pacjentom i lekarzom, aby nie stosowali doraźnego leczenia migreny tryptanami częściej niż 2 razy w tygodniu, aby nie dopuścić do wystąpienia polekowych bólów głowy.

Podsumowanie

Tryptany są dobrze tolerowanymi i skutecznymi lekami w leczeniu ostrych napadów migreny. Posiadają wiele pożądaných cech oczekiwanych w przypadku leków stosowanych w leczeniu ostrych napadów migreny, takich jak szybkość i powtarzalność skuteczności w szerokim zakresie podtypów migreny, niezależność od czasu trwania napadu, korzystny profil tolerancji.

Tryptany są nowymi skutecznymi środkami w arsenale leków przeciwmigrenowych, zarówno dla lekarza domowego, jak i dla specjalisty w zakresie leczenia bólów głowy. Jednak należy podkreślić, że regularne i długotrwałe stosowanie tryptanów takich jak sumatriptan, naratriptan lub zomatriptan może spowodować wzrost częstotliwości występowania napadów migrenowych bólów głowy, przez co nadal pozostajemy w drodze do poszukiwania skutecznych metod leczenia migreny (3, 16).

Piśmiennictwo

1. Ahrens S.P., Farmer M.V., Williams D.L., et al. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999, 19, 525–530.
2. Banerjee M., Findley L.J. Sumatriptan in the treatment of acute migraine with aura. *Cephalalgia* 1992, 12, 39–44.
3. Bateman D.N. Triptans and migraine. *Lancet* 2000, 335, 860–861.
4. Brown E.G., Endersby C.A., Smith R.N., Talbot J.C.C. The safety and tolerability of sumatriptan: An overview. *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 339–344.
5. Dahlöf C., Diener H.C., Goadsby P.J., Massiou H., Olesen J., Schoenen J., Wilkinson M., Sweet R.M., Klein K.B. Zolmitriptan, a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *Eur. J. Neurol.* 1998, 5, 535–543.
6. Dechnat K.L., Clissold S.P. Sumatriptan. *Drugs* 1992, 43, 5, 769–798.
7. Diamond S., Diamond M.L. Emergency treatment of migraine. Insights into current options. *Postgrad. Med.* 1997, 101(1), 169–172, 175–176, 179.
8. Dulli D.A. Naratriptan: an alternative for migraine. *Ann. Pharmacother.* 1999, 33, 704–711.
9. Earl N.L. Chapter 43. Zolmitriptan (311C90), a new acute treatment for migraine: An overview of safety. (Review, 9 refs). In: *Headache treatment: Trial Methodology and New Drugs*; Editor: Olesen J, Tfelt-Hansen P. *Frontiers in Headache Research* 1997, 6, 267–272.
10. Ferrari M.D. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology* 1993, 43(supl 3), S43–S47.
11. Fletcher P.E., Lowy M.T. Study-group International 311C90 long-term study group Wellcome, England. Chapter 44. Evaluation of the long term safety and efficacy of Zolmitriptan (311C90) in the treatment of migraine. In: *Headache treatment: Trial Methodology and New Drugs*; Editor: Olesen J, Tfelt-Hansen P. *Frontiers in Headache Research* 1997, 6, 273–278.
12. Goadsby P.J. A triptan too far? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998, 64, 143–147.
13. Goadsby P.J., Ferrari M.D., Olesen J., Stovner L.J., Senard J.M., Jackson N.C., Poole P.H., C. Stat., for the Eietriptan Steering Committee. Eietriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000, 54, 156–163.
14. Hester Vister W., Terwindt G.M., Reines S.A., Jiang K., Lines C.R., Ferrari M.D. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch. Neurol.* 1996, 53, 1132–1137.
15. Lance J.W., Goadsby P.J. Mechanism and management of headache. Butterworth-Heinemann 1999.

16. Limmroth V., Kazarawa Z., Fritsche G., Diener H-C. Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999, 353, 378.
17. MacGregor E.A. Zolmitriptan clinical studies. (Review, 26 refs). *Drugs of Today* 1998, 34, 1027–1033.
18. Mathew N.T., Dexter J., Couch J., Flamenbaum W., Goldstein J., Rapaport A., Sheftell F., Saper J., Silberstein S., Solomon S., Welch K. On behalf of the US Sumatriptan Research Group. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 1271–1276.
19. Mathew N.T., Asgharnejad M., Peykamian M., Laurenza A.; on behalf of the Naratriptan S2WA3003 study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double blind, placebo controlled, crossover study. *Neurology* 1997, 49, 1485–1490.
20. Perry C.M., Markham A. Sumatriptan: an updated review of its use in migraine. *Drugs* 1998, 55, 889–922.
21. Prusiński A., Barliński J. Sumatriptan w leczeniu migreny oraz jego skuteczność i tolerancja w samoocenie chorych. *Pol. Tyg. Lek.* 1996, 10–13, 187–190.
22. Prusiński A., Król F. Ocena skuteczności i tolerancji sumatriptanu w dawce 50 mg w leczeniu napadu migreny. *Pol. Merk. Lek.*, 1988, 4, 21, 158–161.
23. Ryan R., Elkind A., Baker C.C., Mullican W., DeBussey S., Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology* 1997, 49, 1225–1230.
24. Schoenen J. Acute migraine therapy: the newer drugs. *Curr. Opin. in Neurol.* 1997, 10, 237–243.
25. Schoenen J., Sawyer J. Zolmitriptan ('Zomig', 311C90), a novel dual central and peripheral 5HT_{1B/1D} agonist: an overview of efficacy. *Cephalalgia* 1997, 17, suppl 18, 28–40.
26. Solomon G.D., Cady R.K., Klapper J.A., Earl N.L., Saper J.R., Ramadan N.M., on behalf of The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997, 49, 1219–1225.
27. Spencer C.M., Gunasekan N.S., Hills C. Zolmitriptan; a review of its use in migraine. *Drugs* 1999, 58, 347–374.
28. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998, 18, 532–538.
29. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur. Neurol.* 1991, 31, 332–338.
30. Zagami A.S., for the International 311C90 Long-Term Study Group. 311C90: Long-term efficacy and tolerability profile for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997, 48 (Suppl 3), S25–S28.