

Stosowanie tryptanów w migrenie

Elizabeth Loder, MD, MPH

Division of Headache and Pain,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital,
Faulkner Hospital, Boston, USA

Triptan Therapy in Migraine
N Engl J Med 2010;363:63-70

Tłum. lek. Łukasz Cedzyński

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku klinicznego. Dalej omówiono problem i korzyści wynikające z przedstawionej formy leczenia. Następnie można znaleźć przegląd badań klinicznych, informacje na temat klinicznego zastosowania przedstawionego leczenia i potencjalnych działań niepożądanych. Przedstawiono również wytyczne, jeśli zostały opracowane. Artykuł kończą zalecenia kliniczne autora.

23-letnia, ogólnie zdrowa kobieta zgłosiła się do internisty z powodu pojawiających się dwa razy w miesiącu bólów głowy z objawami towarzyszącymi. Ustalono rozpoznanie migreny bez aury. Bóle głowy utrzymywały się przez cały dzień, uniemożliwiając pacjentce pracę. Dotychczas nie udało się uzyskać dobrej kontroli bólów mimo stosowania leków przeciwbólowych, także w skojarzeniu z kofeiną. Wcześniej internista zalecił pacjentce stosowanie kwasu acetylosalicylowego łącznie z metoklopramidem, co zmniejszyło ból głowy, ale nie powodowało jego ustąpienia. W jednym przypadku, mimo zastosowanego leczenia, ból głowy nasilił się i pacjentka zgłosiła się na izbę przyjęć. W szpitalu, z powodu domniemanego rozpoznania migreny, otrzymała podskórnie sumatriptan. Ból głowy i nudności ustąpiły, ale chora czuła łagodny, trwający ok. 5 minut ucisk w klatce piersiowej, bez innych objawów. Internista skierował pacjentkę do specjalisty zajmującego się bólami głowy w celu wyboru metody leczenia.

Problem kliniczny

Migrena jest przewlekłą chorobą w pewnym stopniu uwarunkowaną genetycznie, charakteryzującą się występowaniem napadów pulsującego bólu głowy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z towarzyszącymi innymi objawami, takimi jak nudności, wymioty, światłowstręt czy nadwrażli-

wość na dźwięki. U około 1/3 pacjentów z migreną bólowi głowy towarzyszą neurologiczne objawy ogniskowe (najczęściej wzrokowe) określane mianem aury (tab. 1).¹ World Health Organization (WHO) szacuje, że migrena występuje u 324 mln osób na świecie.²

Migrena częściej występuje u kobiet i ma u nich cięższy przebieg.³ Objawy zazwyczaj pojawiają się w okresie dojrzewania lub u młodych dorosłych. Szczyt aktywności choroby jest obserwowany u osób w średnim wieku, a współczynnik zapadalności skumulowanej wynosi w tej grupie 43% u kobiet i 18% u mężczyzn.⁴ Migrena nie jest stanem zagrażającym życiu, jej występowanie wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem innych powikłań naczyniowych, łącznie z udarem niedokrwinnym i stanem przedzrzucawkowym.^{5,6}

U prawie 1/4 pacjentów migrenowe bóle głowy występują częściej niż przez 3 dni w miesiącu, ograniczając możliwość wykonywania pracy zawodowej i funkcjonowanie w społeczeństwie oraz pogarszając jakość życia.⁷ W USA epizody bólu głowy, w większości o podłożu migrenowym, stanowią przyczynę prawie 3% wizyt w szpitalnych izbach przyjęć^{8,9} i 1,3% wizyt ambulatoryjnych.¹⁰ Związane z migreną wydatki na opiekę zdrowotną obejmują bezpośrednie koszty na poziomie ok. 11 mld dol. w przypadku chorych z ubezpieczeniem zdrowotnym, natomiast pośrednie koszty sięgają prawie 12 mld dol.^{11,12}

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migreny*

Migrena bez aury

Kryterium A – wystąpienie co najmniej 5 napadów spełniających kryteria od B do D

Kryterium B – ból głowy trwający od 4 do 72 h (nieleczony lub leczony nieskutecznie)

Kryterium C – ból głowy o co najmniej dwóch poniższych cechach:

- Ból jednostronny
- Ból o charakterze pulsującym
- Nasilenie bólu od umiarkowanego do znacznego (dolegliwości ograniczające lub uniemożliwiające codzienną aktywność)
- Zaostrzenie dolegliwości podczas chodzenia po schodach lub wykonywania podobnych, codziennych czynności

Kryterium D – ból głowy, w trakcie którego występuje co najmniej jedno z poniższych zaburzeń:

- Nudności lub wymioty
- Światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięki

Kryterium E – musi być spełnione co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- Wywiad lekarski oraz badanie przedmiotowe i neurologiczne nie wskazują na obecność jakiegokolwiek zaburzenia organicznego
- Wywiad lekarski lub badanie przedmiotowe albo neurologiczne wskazują na obecność zaburzeń organicznych, które można wykluczyć po przeprowadzeniu odpowiednich badań
- Można stwierdzić obecność zaburzenia organicznego, ale czas wystąpienia pierwszego napadu bólu głowy nie korelował z czasem wystąpienia choroby organicznej

Typowa aura z towarzyszącym bólem migrenowym głowy†

Kryterium A – wystąpienie co najmniej 2 napadów spełniających kryteria od B do D

Kryterium B – aura spełniająca co najmniej jedno z poniższych kryteriów, ale bez osłabienia ruchowego:

- W pełni odwracalne objawy wzrokowe obejmujące objawy wytwórcze (np. widzenie migoczących świateł lub plamek czy też linii), objawy ubytkowe (np. utrata wzroku) lub oba rodzaje zaburzeń
- W pełni odwracalne objawy czuciowe obejmujące objawy dodatnie (np. uczucie mrowienia i klucia igłami, zazwyczaj w obrębie ramion i nóg, twarzy lub jednej strony ciała), objawy ujemne (np. drętwienie) lub oba rodzaje zaburzeń
- W pełni odwracalne zaburzenia mowy o charakterze dysfazji

Kryterium C – aura spełniająca co najmniej 2 z poniższych kryteriów:

- Objawy wzrokowe po jednej lub obydwu stronach pola wzrokowego lub jednostronne objawy czuciowe
- Co najmniej jeden objaw aury pojawiający się stopniowo w czasie ≥ 5 minut albo inne objawy aury pojawiające się po sobie w czasie ≥ 5 minut
- Każdy objaw utrzymuje się od 5 do 60 minut

Kryterium D – ból głowy spełniający kryteria od B do D dla migreny bez aury; migrena bez aury rozpoczyna się w trakcie aury lub następuje po aurze w ciągu 60 minut

Kryteria E – obserwowanych objawów nie można wytłumaczyć obecnością innych zaburzeń

* Na podstawie International Classification of Headache Disorders II (2004).¹ Więcej informacji na temat klasyfikacji bólów głowy można znaleźć na stronie internetowej International Headache Society: www.i-h-s.org.

† Typowa aura z towarzyszącym jej migrenowym bólem głowy jest najczęstszym rodzajem migreny z aurą.

Patofizjologia migreny i skuteczność leczenia

Patofizjologia migreny nie została do końca poznana. Z wielu danych wynika, że rozszerzenie naczyń wewnątrzczaszkowych, przez długi czas uważane za czynnik sprawczy migreny, jest w rzeczywistości reakcją na nieprawidłowości neurologiczne występujące w jej przebiegu.¹³ Według najpopularniejszej teorii wyjaśniającej mechanizm fizjologiczny migreny we wczesnym okresie napadu następuje uwolnienie peptydów wazoaktywnych z zakończeń nerwów czuciowych zaopatrujących naczynia krwionośne opon mózgowych. Peptydy aktywują okołonaczyniowe zakończenia nerwu trójdzielnego, powodując rozszerzenie tętnic w oponach mózgowych, jak również przyczyniając się do powstania okołonaczyniowego stanu zapalnego i wynaczynienia białek osocza. Pierwszy neuron drogi bólowej w migrenie ma zakończenie w części ogonowej jądra

trójdzielnego w pniu mózgu. Powoduje aktywację drugiego neuronu tej drogi bólowej, który przechodzi do wzgórza, a stamtąd trzeci neuron daje projekcje do wyżej położonych ośrodków w korze mózgowej. Jeśli opisany proces przekazywania bodźców nerwowych nie zostanie przerwany, pojawia się ból, który może prowadzić do przeculicy i allodyni, charakterystycznych dla przedłużających się napadów migreny.¹⁴

Aktywacja współczulnego układu nerwowego jest prawdopodobną przyczyną nudności, wymiotów i innych autonomicznych objawów migreny. Uważa się, że nadwrażliwość na światło, dźwięki i zapachy wynika z nieprawidłowej modulacji informacji czuciowej w pniu mózgu.^{15,16} Istnieją dane wskazujące, że aura jest wywołana rozszerzającą się depresją korową, która stanowi przemijające zaburzenie funkcji tej struktury mózgu. Taka rozprzestrzeniająca się depresja korowa najłatwiej powstaje w części po-

tylicznej, co może tłumaczyć przewagę występowania postaci wzrokowych aury.¹⁵

Tryptany są wybiórczymi agonistami o dużym powinowactwie do receptorów serotoniny (5-hydroksytryptaminy [5-HT]) 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Początkowo sądzono, że tryptany eliminują dolegliwości migrenowe przez skurcz naczyń czaszkowych, oddziałując prawdopodobnie na postsynaptyczne receptory 5-HT_{1B} komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Obecnie uważa się, że tryptany, oddziałując na presynaptyczne receptory 5-HT_{1D} znajdujące się w zakończeniach nerwowych, blokują również uwalnianie peptydów wazoaktywnych z okołonaczyniowych zakończeń neuronów nerwu trójdzielnego. Przyłączają się ponadto do presynaptycznych receptorów 5-HT_{1D} rogu grzbietowego rdzenia kręgowego, co ma powodować zablokowanie uwalniania neuroprzekazników aktywujących drugie neurony drogi bólowej dające projekcję do wzgórza.¹⁷ Leki z grupy tryptanów mogą również ułatwiać działanie układów hamujących ból.^{18,19}

Dowody z badań klinicznych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją oceniono skuteczność różnych leków z grupy tryptanów, w postaci pozajelitowej, doustnej, doodbytniczej i donosowej, stosowanych w krótkoterminowym leczeniu migreny. W celu oceny korzyści z leczenia najczęściej stosowano 4-punktową skalę zmniejszenia bólu głowy po 2 godzinach od przyjęcia leku (brak bólu, łagodny ból, umiarkowany ból lub znaczny ból). Skuteczność leczenia zdefiniowano jako redukcję dolegliwości o umiarkowanym lub znacznym nasileniu do postaci łagodnej lub całkowite ustąpienie bólu w 2 godziny po podaniu leku. Zysk terapeutyczny stanowi różnicę pomiędzy skutecznością zastosowania tryptanów i placebo.

Na podstawie przeglądu wyników 13 badań klinicznych stwierdzono, że sumatryptan podawany podskórnie w dawce 6 mg charakteryzuje się średnim zyskiem terapeutycznym na poziomie 51 punktów procentowych (70% skuteczność w grupie otrzymującej lek w porównaniu z 19% w grupie placebo), największym wśród dostępnych tryptanów.²⁰ Większość pacjentów woli jednak stosować preparaty doustne. Ferrari i wsp. przeprowadzili metaanalizę podsumowującą wyniki 53 badań klinicznych z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których uczestniczyło ponad 24 tys. pacjentów przyjmujących doustnie tryptany lub placebo.²¹ Dawka doustna sumatryptanu wynosząca 100 mg została uznana za referencyjną, a średni zysk terapeutyczny po 2 godzinach od podania leku wyniósł 29 punktów procentowych (59% skuteczność w grupie otrzymującej lek w porównaniu z 30% w grupie placebo). Większość pozostałych tryptanów, przyjmowanych w dawkach zalecanych przez producentów, charakteryzował podobny zysk terapeutyczny. Wyjątkiem był znacznie mniej skuteczny frowatryptan oraz minimalnie mniej skuteczny naratryptan.

W kilku badaniach porównano skuteczność leczenia tryptanami i innymi lekami. Lipton i wsp. dokonali przeglądu opublikowanych badań klinicznych, w których stosowano doustnie tryptany. Z danych wynikało, że leczenie tryptanami jest znacząco

bardziej skuteczne niż leczenie pochodnymi ergotaminy. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy pomiędzy skutecznością leczenia tryptanami a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami działającymi przeciwbólowo.²² W jednym badaniu obejmującym 733 pacjentów ból głowy ustąpił w ciągu 2 godzin u 54% pacjentów, którzy otrzymali doustnie 40 mg eletriptanu, i u 33% pacjentów, którzy otrzymali 1 mg ergotaminy w połączeniu ze 100 mg kofeiny ($p < 0,001$).²³ W innym badaniu z udziałem 666 pacjentów skuteczność, definiowana jako reakcja na leczenie w trzech atakach migreny, wyniosła 33,4% w grupie otrzymujących doustnie 2,5 mg zomitryptanu i 32,9% w grupie otrzymujących 900 mg kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z 10 mg metoklopramidu ($p = 0,72$).²⁴

Niedawno udostępniono informacje o nieopublikowanych porównawczych badaniach klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność leczenia sumatryptanem przyjmowanym doustnie.²⁵ Wyniki raczej nie wskazywały na przewagę sumatryptanu nad innymi lekami. Nie wiadomo, czy przeprowadzono inne, nieopublikowane badania porównawcze dotyczące pozostałych tryptanów. Utrudnia to sformułowanie ostatecznych wniosków na temat pozycji tryptanów podawanych doustnie w leczeniu ostrych napadów migreny.

Zastosowanie

Tryptany są lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu pojedynczych napadów migrenowych u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po podaniu jednoskładnikowych lub złożonych preparatów leków przeciwbólowych.²⁶ Alternatywą terapeutyczną dla tryptanów są pochodne ergotaminy, opioidowe leki przeciwbólowe oraz preparaty zawierające barbiturany. Przewagą tryptanów jest ich korzystniejszy profil działań niepożądanych i bardziej swoisty mechanizm działania. Leczenie tryptanami jest najskuteczniejsze, jeśli zastosuje się je wcześnie, gdy ból jest jeszcze łagodny, i we właściwych dawkach.²⁷

Food and Drug Administration (FDA) dopuściła do obrotu siedem leków z grupy tryptanów stosowanych w leczeniu ostrych napadów migrenowych u osób dorosłych (tab. 2). Wybór leku oraz drogi podania zależy od preferencji pacjenta, charakterystyki bólu oraz wygody i kosztów stosowania. W postaci do podawania pozajelitowego dostępny jest tylko sumatryptan.

Większość pacjentów preferuje leki doustne. Doustne tryptany można stosować, gdy nudności i wymioty mają łagodny charakter lub nie występują w momencie przyjęcia leku. Biorąc pod uwagę skalę zmniejszenia bólu głowy po 2 godzinach od przyjęcia leku, skuteczność naratryptanu oraz frowatryptanu jest mniejsza niż innych leków z tej grupy, ale w niektórych sytuacjach klinicznych może być korzystny ich długi okres półtrwania. W przypadku większości tryptanów działanie występuje po 20-60 min od podania.²⁰ W razie potrzeby pacjent może przyjąć kolejną dawkę doustną leku po upływie 2-4 godzin. W tabeli 2 przedstawiono stosowane zazwyczaj dawki początkowe i maksymalne dawki dobowe. U pacjentów bardzo wrażliwych na działania niepożądane tryptanów konieczne może być zmniejszenie dawki preparatu.

Podawany podskórnie sumatryptan ma najszybszy początek działania wśród leków z tej grupy (ok. 10 min) i jest najskuteczniejszy,²⁰ co czyni go najlepszym lekiem w sytuacji szybko rozwijającej się lub rozwiniętej migreny czy też nasilonych nudności lub wymiotów w początkowej fazie napadu. Jest powszechnie stosowany w warunkach izby przyjęć lub szpitalnego oddziału ratunkowego, ale pacjent może również samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia w okolicę mięśnia czworogłowego uda lub naramiennego, posługując się wstrzykiwaczem wielokrotnego użytku zawierającym wkład z lekiem. Dostępne jest też bezigłowe urządzenie jednorazowego użytku, które za pomocą podmuchu powietrza tworzy mały otwór w skórze i umieszcza lek w tkankach podskórnych.²⁸

W niektórych sytuacjach korzystne jest stosowanie tryptanów w postaci doodbytniczej (dostępne w Europie i Azji) lub donosowej, a także w postaci rozpuszczalnych liofilizatów doustnych. Mogą być one przyjmowane bez wody i stanowią lepszą postać leku dla pacjentów, którym połknięcie tabletki sprawia trudność. Pacjenci często nie chcą jednak stosować postaci doodbytniczych, a aerozole donosowe i rozpuszczalne preparaty doustne mają gorzki smak.

U około 1/3 pacjentów stosowanie tryptanów w monoterapii nie eliminuje bólów głowy.²¹ Jeśli początkowa dawka jest nieskuteczna, należy ją zwiększyć w dopuszczalnych granicach (tab. 2). Gdy podczas dwóch napadów bólów głowy odpowiednio dobrana dawka tryptanu jest nieskuteczna lub powoduje nieakceptowalne działania niepożądane, należy rozważyć zastosowanie innej postaci leku lub zmianę na inny tryptan.²⁹ Gdy leczenie doustnymi tryptanami jest nieskuteczne, należy przede wszystkim rozważyć postać podskórną sumatryptanu. Jeśli leczenie tryptanem podawanym w monoterapii nadal jest nieskuteczne, należy dołączyć leki przeciwwymiotne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.^{23,30} U ok. 1/3 pacjentów leczonych tryptanami po początkowym sukcesie terapeutycznym następuje nawrót bólu głowy.

Leki te są przeciwwskazane u pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ciężkim upośledzeniem czynności wątroby lub nerek lub migreną podstawną czy hemiplegiczną (rzadko spotykane postaci migreny z aurą). Pacjenci z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca (w przebiegu procesu miażdżycowego) lub dławicą naczynioskurczową nie powinni stosować tryptanów. Powinno się unikać ich stosowania także u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, ocenione na podstawie analizy czynników ryzyka, jest wysokie. Jeśli pomimo obecności istotnych czynników ryzyka choroby wieńcowej rozważane jest zastosowanie tryptanów, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić ocenę kardiologiczną pacjenta.³¹

Kobiety w wieku rozrodczym stanowią większość wśród pacjentów przyjmujących tryptany, dlatego ważne jest ustalenie bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków w czasie ciąży. Dostępne dane pozwalają wykluczyć możliwość dużego wzrostu ogólnego ryzyka występowania wad wrodzonych płodu w wyniku ekspozycji na sumatryptan w pierwszym trymestrze ciąży, ale nie można na ich podstawie wykluczyć możliwości małego lub umiarkowanego wzrostu ryzyka.^{32,34} Ryzyko ekspozycji jest prawdopodobnie bardzo małe, ale z powodu niepełnych danych tryptany nie powin-

ny być rutynowo stosowane przez kobiety w ciąży. W przypadku kobiet, u których występują ciężkie bóle głowy, a inne metody leczenia są nieskuteczne, korzyści wynikające z zastosowania tryptanów mogą przewyższać ryzyko.

Przepisując tryptany, lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia kilku interakcji lekowych (tab. 2). Tryptany nie powinny być stosowane w ciągu 24 h po podaniu ergotaminy lub jej pochodnych. W 2006 r. komitet doradczy FDA ostrzegł przed możliwością wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania tryptanów łącznie z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny.³⁵ Migrena często występuje u pacjentów z chorobami afektywnymi, tak więc konieczność jednoczesnego leczenia obydwu schorzeń nie należy do rzadkości.

Pacjenci rozpoczynający leczenie tryptanem powinni po kilku miesiącach stosowania leku zgłosić się na wizytę kontrolną, w czasie której lekarz oceni częstość występowania bólów głowy oraz stopień odpowiedzi na lek, czas jej trwania oraz stałość. Aby uniknąć bólów głowy spowodowanych nadużywaniem leku, należy ograniczyć jego stosowanie do ok. 2 dni w tygodniu.²⁶ U pacjentów z częstymi bólami głowy tryptany powinny być stosowane łącznie z leczeniem profilaktycznym. W większości przypadków najlepszą metodą monitorowania leczenia jest prowadzenie przez pacjenta dzienniczka bólów głowy. Może on również pomóc w ustaleniu czynników wywołujących migrenę.³⁶ Wzór prostego dzienniczka obserwacji bólów głowy można znaleźć na stronie internetowej American Headache Society pod adresem www.americanheadachesociety.org.

W porównaniu z innymi metodami leczenia migreny koszt większości tryptanów jest wysoki. Średnia cena hurtowa jednej oryginalnej tabletki tryptanu wynosi od 23 do 31 dol.³⁷ Obecnie dostępna jest jednak generyczna postać sumatryptanu, a cena hurtowa za tabletkę wynosi zaledwie 2,55 dol.³⁷ W niektórych krajach, ale nie na terenie Stanów Zjednoczonych, kilka preparatów tryptanów dostępnych jest bez recepty. [W Polsce pacjent płaci za jedną tabletkę sumatryptanu w zależności od dawki ok. 4,5-8 zł. Inne tryptany mają stałą cenę, ponieważ nie są jeszcze dopuszczone preparaty generyczne. W naszym kraju pacjent nie może kupić tryptanów bez recepty, ale np. w Wielkiej Brytanii sumatryptan w dawce 50 mg jest dostępny w sprzedaży bez recepty – przyp. red.]

Działania niepożądane

Częstym zdarzeniem niepożądanym występującym podczas stosowania tryptanów jest tzw. zespół tryptanowy (in. doznania tryptanowe [*triptan sensations*]), obejmujący parestezje, uczucie gorąca i łagodne, przemijające uczucie gnecenia w gardle lub klatce piersiowej.³⁸ W jednym badaniu klinicznym przedstawione powyżej objawy były zgłaszane przez prawie połowę pacjentów otrzymujących sumatryptan podskórnie i przez ok. 1/4 pacjentów przyjmujących ten lek doustnie. Wspomniane działania mogą być częściej spotykane u kobiet i młodszych pacjentów. Niekiedy objawy można złagodzić, zmieniając stosowany tryptan na inny lub zmieniając drogę podania. Niektóre łagodne powikłania, zwłaszcza objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak senność

Tabela 2. Właściwości tryptanów dopuszczonych do obrotu w USA*

Lek	Dostępna postać farmaceutyczna i zalecane dawki	Zazwyczaj przepisywana dawka początkowa	Okres półtrwania (w godz.)	Wybrane interakcje leku	Minimalny odstęp przed podaniem kolejnej dawki leku (w godz.)	Najwyższa dawka dobową na dawka dobową
Almotryptan [nieдоступny w Polsce – przyp. red.]	Tabletki: 6,25 i 12,5 mg	12,5 mg	3-4	Zawiera grupy sulfonamidowe – przeciwwskazany u pacjentów z alergią na sulfonamidy; sugeruje się zmniejszenie dawki leku do 6,25 mg w przypadku stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4, jak ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, troleandomycyna, erytromycyna, klarytromycyna, rytonawir lub nelfinawir	2	25 mg
Eletryptan	Tabletki: 20 i 40 mg	40 mg	4	Metabolizowany przez enzym CYP3A4 – nie powinien być stosowany w okresie 3 dni po użyciu silnego inhibitora CYP3A4, jak ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, troleandomycyna, erytromycyna, klarytromycyna, rytonawir lub nelfinawir	2	80 mg
Frowatryptan [nieдоступny w Polsce – przyp. red.]	Tabletki: 2,5 mg	2,5 mg	26		2	7,5 mg
Naratryptan [nieдоступny w Polsce – przyp. red.]	Tabletki: 1 i 2,5 mg	2,5 mg	6		4	5 mg
Ryzatryptan	Tabletki: 5 i 10 mg Liofilizat doustny: 5 i 10 mg	Tabletka: 10 mg Liofilizat doustny: 10 mg	2-3	Redukcja dawki do 5 mg zalecana u pacjentów przyjmujących propranolol; nie powinien być przyjmowany w okresie 2 tygodni po zastosowaniu inhibitora monoaminooksydazy (MAO)	Tabletki: 2	30 mg (15 mg w przypadkach, gdy dawkę początkową należy zmniejszyć do 5 mg)

Sumatryptan	Tabletki: 25, 50 i 100 mg Aerazol do nosa: 5 i 20 mg Fiolka jednodawkowa: 6 mg/0,5 ml roztwór do podawania w postaci wstrzyknięć podskórnych Wkłady stosowane do wstrzykiwaczy wielokrotnego użytku: 4 i 6 mg Bezigłowe, jednorazowe urządzenie do podskórnego podawania leku: 6 mg [w Polsce niedostępne – przyp. red.] Preparat złożony: 50 mg sumatryptanu z 500 mg naproksenu sodu	Tabletki: 50 lub 100 mg Aerazol do nosa: 20 mg Wstrzykiwacz do podania podskórnego: 6 mg	2,5	Nie powinien być stosowany w okresie 2 tygodni po użyciu inhibitora monoaminooksydazy	Tabletki: 2 Aerazol do nosa: 2 Podskórnice: 1 Tabletka złożona z sumatryptanu i naproksenu: 2	200 mg 40 mg 12 mg 2 tabletki
Zolmitryptan	Tabletki: 2,5 i 5 mg Liofilizat doustny: 2,5 i 5 mg Aerazol do nosa: 5 mg	Tabletka: 5 mg Liofilizat: 5 mg Aerazol do nosa: 5 mg	3	Nie powinien być stosowany w okresie 2 tygodni po użyciu inhibitora monoaminooksydazy	Tabletka lub liofilizat doustny: 2 Aerazol do nosa: 2	10 mg 10 mg

* Ulotki dołączone do leków zawierają informacje dotyczące dawkowania.

i osłabienie, mogą stanowić cechy napadu migrenowego, które uwidaczniają się po skutecznym leczeniu bólu głowy.³⁹

Dla pacjentów i lekarzy niepokojący może być ucisk w gardle lub klatce piersiowej pojawiający się w czasie leczenia tryptanami. U większości pacjentów z takimi objawami badania nie ujawniają elektrokardiograficznych lub innych cech zmniejszonej perfuzji mięśnia sercowego, tak więc w większości przypadków ból nie jest spowodowany skurczem naczyń wieńcowych.

Podczas stosowania tryptanów obserwowano poważne powikłania sercowo-naczyniowe, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. U większości zmarłych pacjentów, u których podejrzewano, że przyczyna zgonu była związana ze stosowaniem tryptanów, występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a w badaniu pośmiertnym stwierdzono chorobę wieńcową. Autorzy jednego badania oszacowali, że wskaźnik poważnych powikłań sercowo-naczyniowych wynosił <1 na 4 mln zastosowań leku.⁴⁰ W badaniu kohortowym obejmującym prawie 64 tys. pacjentów z migreną stosujących tryptany w zalecanych dawkach nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem tych leków a występowaniem zespołów wieńcowych.⁴¹ W konsensusie opracowanym przez panel ekspertów American Headache Society stwierdzono, że objawy ze strony klatki piersiowej związane ze stosowaniem tryptanu „nie miały poważnego charakteru i nie można ich było wyjaśnić obecnością niedokrwienia”; zaobserwowano także, że „zarówno w badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej częstość występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia tryptanami wydaje się niezwykle mała”.³¹

Problemy wymagające wyjaśnienia

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w ostrych napadach migreny nadużywanie tryptanów może nasilać ból głowy, co powoduje przyjmowanie jeszcze większych dawek leku. Większość ekspertów zaleca, aby nie stosować leków z tej grupy częściej niż 2 dni w tygodniu. Wielu pacjentów zgłasza jednak częste, ograniczające aktywność bóle głowy, występujące pomimo intensywnego leczenia profilaktycznego.

W tych przypadkach częstsze stosowanie tryptanów może być uzasadnione, gdyż nadal brakuje wiarygodnych danych na temat dawek progowych, powyżej których mogą pojawiać się bóle głowy, i indywidualnej podatności na wystąpienie tego powikłania.⁴²⁻⁴³ Wydaje się, że u osób, u których bóle głowy występują rzadko, stosowanie tryptanów nie prowadzi do progresji migreny.⁴⁴

U ok. 30% pacjentów, którzy doświadczają aury migrenowej, tryptany nie przedłużają czasu jej trwania, nie wiadomo natomiast, czy podanie leku w czasie aury wpływa na jego skuteczność. Nie jest znany optymalny czas zastosowania tryptanu w odniesieniu do aury migrenowej.^{45,46} Pacjenci, u których ona występuje, powinni samodzielnie wypróbować, w którym momencie przyjęcie tryptanów jest najskuteczniejsze.

Zainteresowano się również zastosowaniem tych leków w leczeniu profilaktycznym. W wielu badaniach sprawdzano skuteczność codziennego przyjmowania ustalonych dawek tryptanów w prewencji wysoce przewidywalnych ataków migreny, np. pojawiających się w czasie menstruacji.^{47,48} Wykazano niewielkie korzyści z takiej terapii w porównaniu z placebo, ale długoterminowy współczynnik korzyści do ryzyka nie został określony. Żaden z tryptanów nie został dopuszczony przez FDA do stosowania w ramach leczenia profilaktycznego.

Wytyczne

Wytyczne U.S. Headache Consortium Guidelines z 2000 r. zalecają stosowanie tryptanów w leczeniu początkowym ostrych ataków migreny u pacjentów z bólami głowy o nasileniu umiarkowanym do znacznego oraz u pacjentów z łagodniejszymi bólami głowy, które nie ustąpiły po zastosowaniu leczenia nieswoistego. W przypadku bólów głowy o mniejszym nasileniu, w których leczeniu skuteczne były niesteroidowe leki przeciwzapalne lub leki przeciwbólowe stosowane w skojarzeniu z kofeiną, wytyczne zalecają kontynuowanie tego leczenia.²⁶

Wytyczne American College of Physicians i American Academy of Family Practice z 2002 r. (obecnie nieaktualne) zalecały stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako leczenia pierwszego rzutu u większości pacjentów i podawanie leków przeciwwymiotnych pacjentom, u których występują nudności i wymioty. Tryptany zostały uznane za leczenie alternatywne, gdy niesteroidowe leki przeciwzapalne są nieskuteczne.⁴⁹

Wytyczne European Federation of Neurological Society z 2009 r. zalecają stosowanie w leczeniu ostrych napadów migreny zarówno

tryptanów, jak i niesteroidowych leków przeciwzapalnych i sugerują, że leczenie można poprzedzić stosowaniem metoklopramidu lub domperidonu (nieдоступny w Stanach Zjednoczonych [ani w Polsce – przyp. red.]). W przypadku bardzo ciężkich napadów zalecane jest dożylnie podanie kwasu acetylosalicylowego [postać niedostępna w Polsce – przyp. red.] lub podskórne podanie sumatryptanu.⁵⁰

Zalecenia

W opisanym na początku artykułu przypadku uzasadnione wydaje się doustne podanie tryptanu. Pacjentka nie zaobserwowała trwałych korzyści z leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi ani z terapii skojarzonej opartej na lekach przeciwbólowych, natomiast po podskórnym podaniu sumatryptanu ból z towarzyszącymi nudnościami ustąpił całkowicie. Prawdopodobnie tryptany stosowane doustnie również okażą się skuteczne. Zgłaszane przez pacjentkę objawy ze strony klatki piersiowej są elementem zespołu tryptanowego; podczas stosowania tryptanów w postaci doustnej prawdopodobieństwo ich występowania jest mniejsze. U młodych, zdrowych pacjentów, u których ryzyko występowania chorób układu krążenia jest małe, zgodnie ze stratyfikacją ryzyka nie ma konieczności wykonywania badań kardiologicznych przed włączeniem leczenia tryptanami.

Ze względu na niższy koszt przepisałabym pacjentce generyczną postać sumatryptanu w dawce 50 mg lub 100 mg, zalecając przyjmowanie leku jak najwcześniej, zanim ból głowy się nasili. Zaleciłabym chorej ograniczenie stosowania leku do 2 dni w tygodniu i prowadzenie dzienniczka obserwacji częstości i cech charakterystycznych bólów głowy oraz odpowiedzi na leczenie. Umówiłabym pacjentkę na wizytę kontrolną za kilka miesięcy w celu oceny rezultatów leczenia. Jeśli występowałyby działania niepożądane sumatryptanu lub lek był nieskuteczny, zaleciłabym zastosowanie innego leku z tej grupy.

Oświadczenie

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Informacje na temat ujawnienia konfliktów interesów autorki są dostępne wraz z pełną wersją niniejszego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Autorka dziękuje dr. Thomasowi Wardowi za recenzję wcześniejszej wersji artykułu.

Adres do korespondencji: Dr. Elizabeth Loder, John R. Graham Headache Center, Faulkner Hospital, Boston, MA 02130, USA. E-mail: eloder@partners.org.

From The New England Journal of Medicine 2010;363:63-70. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2010 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:Suppl 1:9-160.
2. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization, 2008. (Accessed June 4, 2010, at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.)
3. Linet MS, Stewart WF, Celentano DD, Ziegler D, Sprecher M. An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989;261:2211-6.
4. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 2008;28:1170-8.
5. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
6. Adeney KL, Williams MA. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache* 2006;46:794-803.
7. Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs – a nation-wide populationbased survey in Sweden. *Cephalalgia* 2004; 24:455-65.
8. Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Edlow JA. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalalgia* 2006;26:684-90.
9. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Rep* 2008;6:1-38.
10. Hing E, Cherry DK, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2004 summary. Advance data from vital and health statistics. No. 374. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2006.
11. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache* 2008;48: 553-63.
12. Idem. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med* 2007;49:368-74.

13. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine — a great story wrecked by the facts. *Brain* 2009;132:6-7.
14. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
15. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Med* 2009;7:71.A 16. Fridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005;128:932-9.
17. Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT 1B/1D receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4274-9.
18. Shields KG, Goadsby PJ. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? *Neurobiol Dis* 2006;23:491-501.
19. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol* 2004;56:371-81.
20. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-87.
21. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-58.
22. Lipton RB, Bigal ME, Goadsby PJ. Double-blind clinical trials of oral triptans vs other classes of acute migraine medication – a review. *Cephalalgia* 2004;24:321-32.
23. Diener HC, Jansen JR, Reches A, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99-107.
24. Geraud G, Compagnon A, Rossi A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.
25. Tfelt-Hansen PC. Unpublished clinical trials with sumatriptan. *Lancet* 2009; 374:1501-2.
26. Silberstein SD. 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;55:754-62. [Erratum, *Neurology* 2000;56:142.]
27. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache* 2009;49:350-63.
28. Brandes JL, Cady RK, Freitag FG, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel DosePro): bioequivalence and ease of use. *Headache* 2009;49:1435-44.
29. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005;45:156-62.
30. Peroutka SJ. Beyond monotherapy: rational polytherapy in migraine. *Headache* 1998;38:18-22.
31. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414-25.
32. Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache* 2009;49:1414-22.
33. Källén B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001;41:351-6.
34. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000;40:20-4.
35. Public health advisory – combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2006.
36. McKenzie JA, Cutrer FM. How well do headache patients remember? A comparison of self-report measures of headache frequency and severity in patients with migraine. *Headache* 2009;49:669-72.
37. Information for Vermont prescribers of prescription drugs: Zomig (zolmitriptan) tablets; Zomig ZMT (zolmitriptan) rapid dissolve tablets. AstraZeneca, 2009. (Accessed June 4, 2010, at http://www.astrazeneca-us.com/_mshost795281/content/980214/1447588/2112235/ZOMIG-ZOMIGZMT)
38. Nappi G, Sandrini G, Sances G. Tolerability of the triptans: clinical implications. *Drug Saf* 2003;26:93-107.
39. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, et al. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia* 2007;27:254-62.
40. Welch KM, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Guterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and postmarketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20:687-95. [Erratum, *Cephalalgia* 2001;21:164-5.]
41. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-8.
42. Silberstein SD, Dodick D, Kesslick J. Removing barriers to appropriate migraine treatment: formulary limitations and triptan package size. *Headache* 2005;45:1250-4.
43. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128-34.
44. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48: 1157-68.
45. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994;44:1587-92.
46. Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache* 2009;49:1001-4.
47. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63:261-9.
48. Adelman JU, Calhoun A. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2005;64:931.
49. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-9.
50. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.



Komentarz:
prof. dr hab. med. Adam Stępień
 Klinika Neurologii Wojskowego
 Instytutu Medycznego,
 Warszawa

Pierwszym lekiem z grupy tryptanów, zsyntetyzowanym w latach 70. ubiegłego wieku, a wprowadzonym na rynek na początku lat 90., był sumatriptan. W następnych latach wprowadzano kolejne leki z tej grupy, a badania kliniczne wskazywały na ich wysoką skuteczność w doraźnym leczeniu

napadów migreny. Dowiedziano, że po ich zastosowaniu migrenowy ból głowy i towarzyszące mu objawy autonomiczne ustępują szybciej niż po ergotaminie lub klasycznych lekach przeciwbólowych. Od ponad 20 lat tryptany uznawane są za złoty standard w leczeniu napadów migreny. Przeprowadzono kilkadziesiąt poprawnych merytorycznie porównawczych badań klinicznych, dowodzących skuteczności tryptanów i wyższości jednych leków z tej grupy nad innymi. Niestety, niewiele było badań porównujących tryptany z innymi lekami, zwłaszcza z niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi.

W prezentowanym artykule dokonano podsumowania dostępnych wyników badań wielośrodkowych i doświadczeń klinicznych. Wprawdzie tryptany nadal uznawane są za leki pierwszego wyboru w leczeniu silnego napadu migreny, jednak ich pozycja nie jest już tak silna jak sądzono w minionych latach. Wiadomo bowiem, że u ponad 1/3 chorych są one nieskuteczne, a u części skuteczność jest niewielka i po kilku godzinach ból powraca. W wielu krajach, w tym także w Polsce,



koszt tych leków nadal jest wysoki. Sytuacji nie zmieniają nowe formy farmaceutyczne tryptanów. Udokumentowano ponad wszelką wątpliwość, że u wielu chorych skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci szybko działającej w połączeniu z lekami przeciwwymiotnymi jest podobna do skuteczności tryptanów.

Autorka artykułu wspomina o doniesieniach, że nie wszystkie dane o efektywności tryptanów były publikowane. To niepomyślnie wiadomości, nakazujące zachowanie dystansu do danych o sile działania tych leków. Nie zmienia to jednak sytuacji, że u wielu chorych tryptany pozostają jedyną skuteczną metodą zwalczania napadu choroby. W artykule poruszono także problem rzadko spotykanego i przez to mało znanego zespołu serotoninowego, który może wystąpić u osób przyjmujących równocześnie inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. W leczeniu profilaktycznym migreny ta grupa leków przeciwdepresyjnych jest rzadko stosowana z uwagi na ich niewielką skuteczność. Trzeba jednak pamiętać, że migrena może współistnieć z wieloma chorobami, w tym afektywnymi, w których często stosuje się te leki.

Wielu chorych na migrenę nadużywa leków przeciwbólowych, dotyczy to w mniejszym stopniu również tryptanów. Prowadzone badania dowiodły, że leki te nie znajdują zastosowania w leczeniu profilaktycznym migreny, z wyjątkiem migreny menstruacyjnej, w której z powodzeniem stosowane są preparaty o długim czasie działania, takie jak naratryptan i fro-

watryptan. Podawane są one jedynie w okresie okołomiesiączkowym. Preparaty te nie są dostępne na naszym rynku.

Pomimo prowadzonej wśród lekarzy w wielu krajach kampanii informacyjnej tryptany nie stały się najczęściej przepisywanymi lekami przeciwmigrenowymi. Jednym z powodów, poza wysoką ceną, jest obawa przed wystąpieniem zespołu tryptanowego, inaczej zwanego także doznaniem tryptanowymi (*triptan sensations*), czyli m.in. nagłego uczucia gniecenia i dyskomfortu w klatce piersiowej i gardle, ciężenia w głowie. Nie zmieniły tego argumenty o łagodnym charakterze i szybkim ustępowaniu tych objawów. Lęk przed możliwością wywołania zawału mięśnia sercowego, przy jednoczesnym kategorycznym zakazie stosowania tych leków u osób z chorobami układu krążenia, skutkowało rzadszym jego przepisywaniem pacjentom >45. r.ż.

Obecnie dysponujemy kilkoma preparatami generycznymi, będącymi odpowiednikami oryginalnego preparatu zawierającego sumatryptan. Są one znacznie tańsze, a przez to szerzej dostępne. Nie należy jednak zapominać o głównym przesłaniu artykułu – tryptany, choć najskuteczniejsze, wciąż pozostają tylko alternatywą dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Faktu tego nie zmieni zapewne także wprowadzenie w najbliższym czasie nowszych leków – antagonistów peptydu zależnego od genu kalcytoniny, o czym świadczą pierwsze wyniki kontrolowanych badań z randomizacją i zastosowaniem placebo.