

Tryptany w migrenowych bólach głowy – bilans korzyści i ryzyka

Triptans in migraine headaches – the balance of benefits and risk

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Karol Jastrzębski, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: karol.jastrzebski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Migrena jest bardzo powszechnym problemem, dotyczącym około 15–18% kobiet i 6% mężczyzn. Migrena przewlekła występuje u około 2% populacji ogólnej i wiąże się z nadużywaniem leków przeciwbólowych. Istnieje niewielka liczba leków o udowodnionym działaniu profilaktycznym w migrenie epizodycznej i przewlekłej. Tak ogromny rynek, wynikający z epidemiologii, interesuje firmy farmaceutyczne od lat, co doprowadziło do odkrycia grupy leków zwanych tryptanami. Grupa ta zawdzięcza swą nazwę obecności tryptaminy w cząsteczce. Tryptany są agonistami receptorów serotoniny – 5-HT₁, głównie podtypu B i D (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), i powodują obkurczanie się naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym. Rezultatem dotychczasowych badań naukowych realizowanych przez firmy farmaceutyczne jest wprowadzenie na rynek siedmiu tryptanów. Niewątpliwie odniosły one sukces kliniczny i komercyjny, jednak z biegiem czasu okazało się, że nie u wszystkich pacjentów są skuteczne i że wywołują specyficzne działania niepożądane. W pracy pokrótce omówiono aspekt farmakokinetyczny i działania niepożądane, szerzej zaś poszczególne tryptany pod względem skuteczności w porównaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (jeśli takie prace opublikowano) i innymi tryptanami. W podsumowaniu sformułowano kilka wniosków, które według autora są godne uwagi i zapamiętania: 1) Efekt biologiczny/kliniczny nowej grupy leków zwanych tryptanami jest podobny do efektu stosowanych od lat niesteroidowych leków przeciwzapalnych. 2) Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wskazuje, że leki te nie są tak bezpieczne, jak sądzono. 3) W razie niepowodzenia terapii pierwszym tryptanem należy zastosować inny, gdyż oporność na jeden rodzaj tryptanu nie warunkuje oporności na pozostałe.

Słowa kluczowe: bóle głowy, migrena, tryptany, farmakokinetyka, bezpieczeństwo

Abstract

Migraine is a very common problem affecting ca. 15–18% of women and 6% of men. Chronic migraine occurs in ca. 2% of the general population and is associated with the abuse of analgesics. There is a small number of medicines which have a proven prophylaxis effect in episodic and chronic migraine. Such a large market resulting from the epidemiology has been interesting for pharmaceutical companies for years which has led to the inventing of a group of medications referred to as triptans. This group owes its name to the presence of tryptamine in the molecule. Triptans are agonists of serotonin receptors – 5-HT₁, mainly of the subtype B and D (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), and they cause the constriction of vessels in the central nervous system. The result of the research carried out until now by pharmaceutical companies is the introduction of seven triptans into the market. Undoubtedly, they have achieved clinical and commercial success, however, over time it was found that they are not effective in every patient and that they induce specific adverse effects. The paper shortly discusses the pharmacokinetic aspect and the adverse effects and it more thoroughly presents particular triptans in terms of their effectiveness in comparison with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (if such papers have been published) and with other triptans. The conclusion includes several observations which the author deems worth attention and memorizing: 1) The biological/clinical effect of the new group of drugs referred to as triptans is similar to the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used for years. 2) The analysis of the data related to the safety of use indicates that these medications are not as safe as was thought. 3) In case of the failure of the therapy performed using one triptan another triptan should be applied because the resistance to one type of triptan does not imply the resistance to the remaining ones.

Keywords: headaches, migraine, triptans, pharmacokinetics, safety

WSTĘP

Migrena dotyczy około 15–18% kobiet i 6% mężczyzn (Rasmussen i Olesen, 1992), a migrena przewlekła występuje u około 2% populacji ogólnej (Lipton, 2011) i u około połowy tych osób jest związana z nadużywaniem leków przeciwbólowych (Sun-Edelstein i Rapoport, 2016; Thorlund *et al.*, 2016). Światowa Organizacja Zdrowia umieszcza migrenę na 19. pozycji wśród chorób powodujących niepełnosprawność. Sytuację pogarsza fakt, że liczba leków profilaktycznych o udowodnionym działaniu w migrenie epizodycznej, a tym bardziej przewlekłej, jest niewielka. Ogromny rynek, wynikający z epidemiologii i szacowany w 2005 roku na 3 miliardy dolarów rocznie (Gershell i Goater, 2006), interesuje firmy farmaceutyczne od lat, co doprowadziło do odkrycia grupy leków zwanych tryptanami.

Grupa ta zawdzięcza swą nazwę obecności tryptaminy w cząsteczce, podobnie jak np. dobrze znany z biochemii tryptofan (aminokwas). Tryptany są agonistami receptorów serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT) – 5-HT₁, głównie podtypu B i D (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}). Powodują obkurczanie się naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym, ale także w naczyniach wieńcowych, krążeniu systemowym oraz krążeniu płucnym (MacIntyre *et al.*, 1993). Wpływ na naczynia wieńcowe u osób zdrowych nie ma odzwierciedlenia klinicznego pod postacią zmiany w elektrokardiogramie

lub incydentu klinicznego (MacIntyre *et al.*, 1993). Badania wykonane po wprowadzeniu leków do obrotu pokazują jednak, że incydenty związane z naczyniami wieńcowymi – i nie tylko – są realne (Roberto *et al.*, 2014). Fakt ustępowania bólu migrenowego po przyjęciu leku, który wpływa na napięcie naczyń krwionośnych, każe ponownie zweryfikować panujący powszechnie pogląd, iż migrena to choroba mózgu, a nie naczyń mózgowia. Rezultatem dotychczasowych badań naukowych realizowanych przez firmy farmaceutyczne jest wprowadzenie na rynek siedmiu tryptanów. Niewątpliwie odniosły one sukces kliniczny i komercyjny, jednak z biegiem czasu okazało się, że nie u wszystkich pacjentów są skuteczne i że wywołują specyficzne działania niepożądane, np. bóle głowy związane z nadużywaniem tryptanów (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version – ICHD-3 beta – 8.2.2 *triptan-overuse headache*) [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013] oraz incydenty naczyniowe związane z sercem (Barra *et al.*, 2010; Erbilin *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2011), jelitami (Akbar *et al.*, 2016; Fonseka i Kurchin, 2015; Gergaud *et al.*, 2012; Hodge i Hodge, 2010), nerkami (Fulton *et al.*, 2006; Sharma *et al.*, 2013) czy naczyniami ośrodkowego układu nerwowego i łożyskiem (Roberto *et al.*, 2014).

Dotychczas przeprowadzono wiele badań porównawczych (*head to head*). Jak wynika z tab. 1, najlepiej przebadanymi tryptanami są sumatryptan, który pojawił się na rynku jako

Lek	Sumatryptan	Frowatryptan	Almotryptan	Zolmitryptan	Naratryptan	Rizatryptan	Eletryptan
Sumatryptan	x	x	2 (Colman <i>et al.</i> , 2001; Spierings <i>et al.</i> , 2001)	3 (Gallagher <i>et al.</i> , 2000; Geraud <i>et al.</i> , 2000; Gruffyd-Jones <i>et al.</i> , 2001)	2 (Göbel <i>et al.</i> , 2000; Havanka <i>et al.</i> , 2000)	5 (Goldstein <i>et al.</i> , 1998; Kolodny <i>et al.</i> , 2004; Loder <i>et al.</i> , 2001; Tfelt-Hansen <i>et al.</i> , 1998; Visser <i>et al.</i> , 1996)	4 (Diener <i>et al.</i> , 2004b; Goadsby <i>et al.</i> , 2000; Mathew <i>et al.</i> , 2003; Sandrini <i>et al.</i> , 2002)
Frowatryptan	x	x	2 (Bartolini <i>et al.</i> , 2011, 2012)	1 (Tullo <i>et al.</i> , 2012)	x	1 (Savi <i>et al.</i> , 2014)	x
Almotryptan	2 (Colman <i>et al.</i> , 2001; Spierings <i>et al.</i> , 2001)	2 (Bartolini <i>et al.</i> , 2011, 2012)	x	2 (Allais <i>et al.</i> , 2006; Goadsby <i>et al.</i> , 2007)	x	2 (Díez <i>et al.</i> , 2007; Ng-Mak <i>et al.</i> , 2009)	x
Zolmitryptan	3 (Gallagher <i>et al.</i> , 2000; Geraud <i>et al.</i> , 2000; Gruffyd-Jones <i>et al.</i> , 2001)	1 (Tullo <i>et al.</i> , 2012)	2 (Allais <i>et al.</i> , 2006; Goadsby <i>et al.</i> , 2007)	x	x	1 (Pascual <i>et al.</i> , 2000)	1 (Steiner <i>et al.</i> , 2003)
Naratryptan	2 (Göbel <i>et al.</i> , 2000; Havanka <i>et al.</i> , 2000)	x	x	x	x	1 (Bomhof <i>et al.</i> , 1999)	1 (García-Ramos <i>et al.</i> , 2003)
Rizatryptan	5 (Goldstein <i>et al.</i> , 1998; Kolodny <i>et al.</i> , 2004; Loder <i>et al.</i> , 2001; Tfelt-Hansen <i>et al.</i> , 1998; Visser <i>et al.</i> , 1996)	1 (Savi <i>et al.</i> , 2014)	2 (Díez <i>et al.</i> , 2007; Ng-Mak <i>et al.</i> , 2009)	1 (Pascual <i>et al.</i> , 2000)	1 (Bomhof <i>et al.</i> , 1999)	x	1 (Láinez <i>et al.</i> , 2006)
Eletryptan	4 (Diener <i>et al.</i> , 2004b; Goadsby <i>et al.</i> , 2000; Mathew <i>et al.</i> , 2003; Sandrini <i>et al.</i> , 2002)	x	x	1 (Steiner <i>et al.</i> , 2003)	1 (García-Ramos <i>et al.</i> , 2003)	1 (Láinez <i>et al.</i> , 2006)	x

Cyfra przed nawiasem oznacza liczbę badań. x – brak danych.

Tab. 1. Porównania między tryptanami – zestawienie badań

pierwszy (czasami nazywany jest tryptanem starej generacji), oraz rizatryptan. W zakresie skuteczności (tab. 2) nowo wprowadzone tryptany są podobnie skuteczne jak sumatryptan lub „lepsze”, co wynika z ich właściwości farmakokinetycznych (tab. 3), a nie z właściwości farmakodynamicznych jako takich – choć pewne odrębności mogą istnieć, zwłaszcza jeśli nie ma odpowiedzi na pierwszy zastosowany tryptan. Jeżeli chodzi o profil bezpieczeństwa, większość tryptanów cechuje się porównywalnym odsetkiem działań niepożądanych oraz zbliżonym ich spektrum (tab. 4). W pracy zostaną przedstawione dane z baz medycznych na temat tryptanów dostępnych na rynku polskim, ze szczególnym uwzględnieniem specyficznych wskazań i działań niepożądanych.

ASPEKT FARMAKOKINETYCZNY

Kluczem do świadomego stosowania tryptanów jest poznanie farmakokinetyki tych leków. W poniższym omówieniu

zostaną przedstawione jedynie najważniejsze różnice między tryptanami. Podsumowanie znajduje się w tab. 3.

Warto zwrócić uwagę, że najgorszą biodostępność z leków podawanych doustnie ma sumatryptan – około 14% (Fowler *et al.*, 1991), a zastosowanie formy donosowej czy *per rectum* nieszczególnie poprawia ten parametr. Z oczywistych powodów optymalną formą sumatryptanu pod względem biodostępności jest forma podawana podskórnie (Duquesnoy *et al.*, 1998). Zdecydowanie lepsza pod tym kątem okazała się nowa generacja tryptanów, szczególnie naratryptan i almotryptan, co tłumaczy się większą lipofilnością (Tfelt-Hansen *et al.*, 2000). Ciekawą obserwacją jest fakt, że nowa generacja tryptanów osiąga stężenie maksymalne w czasie podobnym jak sumatryptan lub dłuższym. Wyjątek stanowi rizatryptan, który szybciej osiąga ten parametr, co może wyjaśniać szybsze działanie wykazane w badaniach klinicznych. Rizatryptan to także wyjątek pod względem metabolizmu: jest szybko metabolizowany, a jego

Lek	Sumatryptan	Frowatryptan	Almotryptan	Zolmitryptan	Naratryptan	Rizatryptan	Eletryptan
Sumatryptan	x	x	=, = (Colman <i>et al.</i> , 2001; Spierings <i>et al.</i> , 2001)	Z > S, =, = (Gallagher <i>et al.</i> , 2000; Geraud <i>et al.</i> , 2000; Gruffyd-Jones <i>et al.</i> , 2001)	=, N > S (Göbel <i>et al.</i> , 2000; Havanka <i>et al.</i> , 2000)	R > S, R > S, R > S, R > S, R > S (Goldstein <i>et al.</i> , 1998; Kolodny <i>et al.</i> , 2004; Loder <i>et al.</i> , 2001; Tfelt-Hansen <i>et al.</i> , 1998; Visser <i>et al.</i> , 1996)	E > S, E > S, E > S, E > S (Diener <i>et al.</i> , 2004b; Goadsby <i>et al.</i> , 2000; Mathew <i>et al.</i> , 2003; Sandrini <i>et al.</i> , 2002)
Frowatryptan	x	x	=, = (Bartolini <i>et al.</i> , 2011, 2012)	Z < F* (Tullo <i>et al.</i> , 2012)	x	= (Savi <i>et al.</i> , 2014)	x
Almotryptan	=, = (Colman <i>et al.</i> , 2001; Spierings <i>et al.</i> , 2001)	=, = (Bartolini <i>et al.</i> , 2011, 2012)	x	= #, = (Allais <i>et al.</i> , 2006; Goadsby <i>et al.</i> , 2007)	x	R > A, A > R (Diez <i>et al.</i> , 2007; Ng-Mak <i>et al.</i> , 2009)	x
Zolmitryptan	Z > S, =, = (Gallagher <i>et al.</i> , 2000; Geraud <i>et al.</i> , 2000; Gruffyd-Jones <i>et al.</i> , 2001)	F > Z* (Tullo <i>et al.</i> , 2012)	= #, = (Allais <i>et al.</i> , 2006; Goadsby <i>et al.</i> , 2007)	x	x	R > Z (Pascual <i>et al.</i> , 2000)	E > Z (Steiner <i>et al.</i> , 2003)
Naratryptan	=, N > S (Göbel <i>et al.</i> , 2000; Havanka <i>et al.</i> , 2000)	x	x	x	x	R > N (Bomhof <i>et al.</i> , 1999)	E > N (Garcia-Ramos <i>et al.</i> , 2003)
Rizatryptan	R > S, R > S, R > S, R > S, R > S (Goldstein <i>et al.</i> , 1998; Kolodny <i>et al.</i> , 2004; Loder <i>et al.</i> , 2001; Tfelt-Hansen <i>et al.</i> , 1998; Visser <i>et al.</i> , 1996)	= (Savi <i>et al.</i> , 2014)	R > A, A > R (Diez <i>et al.</i> , 2007; Ng-Mak <i>et al.</i> , 2009)	R > Z (Pascual <i>et al.</i> , 2000)	R > N (Bomhof <i>et al.</i> , 1999)	x	R > E (Láinez <i>et al.</i> , 2006)
Eletryptan	E > S, E > S, E > S, E > S (Diener <i>et al.</i> , 2004b; Goadsby <i>et al.</i> , 2000; Mathew <i>et al.</i> , 2003; Sandrini <i>et al.</i> , 2002)	x	x	E > Z (Steiner <i>et al.</i> , 2003)	E > N (Garcia-Ramos <i>et al.</i> , 2003)	R > E (Láinez <i>et al.</i> , 2006)	x

x – brak danych.
 = – efekt porównywalny pod względem głównego punktu końcowego; liczba znaków odpowiada liczbie badań mających taki wynik.
 > lub < – efekt lepszy lub gorszy pod względem głównego punktu końcowego; dla przejrzystości wprowadzono litery, które oznaczają poszczególne tryptany (S – sumatryptan; F – frowatryptan; A – almotryptan; Z – zolmitryptan; N – naratryptan; R – rizatryptan; E – eletryptan). * – dotyczy tylko migreny z aurą.
 # – dotyczy tylko migreny menstruacyjnej.
 W nawiasach podano pozycje piśmiennictwa.

106 Tab. 2. Efekt kliniczny oceniany pod względem głównego punktu końcowego

Lek	Dawka i droga podania	T _{max} (h)	C _{max} (mg/l)	Biodostępność	T _{1/2}	Aktywne metabolity	Procent wiązania się z białkami
Sumatryptan	6 mg s.c.	0,17	72	96	2	-	14/21
	100 mg p.o.	1,5	54	14	2		
	20 mg donosowo	1,5	13	15,8	1,8		
	25 mg p.r.	1,5	27	19,2	1,8		
Zolmitryptan	2,5 mg p.o.	1,5	3,3 kobiety, 3,8 mężczyźni	39	2,3 kobiety, 2,6 mężczyźni	+	25
	5 mg p.o.	1,5	10	46	5,5		
Naratryptan	2,5 mg p.o.	2	12,6	74	5,5	-	20
Rizatryptan	10 mg p.o.	1	19,8	40	2,0	+	14
Eletryptan	40 mg p.o.	1,8 (1–15)	82	50	3,6–7,0 (Shah <i>et al.</i> , 2002)	+	85
	80 mg p.o.	1,4 (1–1,5)	246	50	6,3		
Almotryptan	12,5 mg p.o.	2,5	49,5	80	3,1		
	25 mg p.o.	2,7	64	69	3,6		
Frowatryptan	2,5 mg p.o.	3	4,2 kobiety, 7,0 mężczyźni	29,6	25,7		15
	40 mg p.o.	5	24,7 kobiety, 53 mężczyźni	17,5	29,7		
	0,8 i.v.		18,6 kobiety, 24 mężczyźni	100	23,6		

 Tab. 3. Farmakokinetyka tryptanów (na podstawie Tfelt-Hansen *et al.*, 2000; w modyfikacji własnej)

Lek	Sumatryptan	Frowatryptan	Almotryptan	Zolmitryptan	Naratryptan	Rizatryptan	Eletryptan
Sumatryptan	x	x	=, = (Colman <i>et al.</i> , 2001; Spierings <i>et al.</i> , 2001)	=, =, = (Gallagher <i>et al.</i> , 2000; Geraud <i>et al.</i> , 2000; Gruffyd-Jones <i>et al.</i> , 2001)	=, = (Göbel <i>et al.</i> , 2000; Havanka <i>et al.</i> , 2000)	=, =, R > S, R < S, = (Goldstein <i>et al.</i> , 1998; Kolodny <i>et al.</i> , 2004; Loder <i>et al.</i> , 2001; Tfelt-Hansen <i>et al.</i> , 1998; Visser <i>et al.</i> , 1996)	=, =, = (Goadsby <i>et al.</i> , 2000; Mathew <i>et al.</i> , 2003; Sandrini <i>et al.</i> , 2002)
Frowatryptan	x	x	=, = (Bartolini <i>et al.</i> , 2011, 2012)	* (Tullo <i>et al.</i> , 2012)	x	= (Savi <i>et al.</i> , 2014)	x
Almotryptan	=, = (Colman <i>et al.</i> , 2001; Spierings <i>et al.</i> , 2001)	=, = (Bartolini <i>et al.</i> , 2011, 2012)	x	= #, A < Z (Allais <i>et al.</i> , 2006; Goadsby <i>et al.</i> , 2007)	x	A > R (Díez <i>et al.</i> , 2007)	x
Zolmitryptan	=, =, = (Gallagher <i>et al.</i> , 2000; Geraud <i>et al.</i> , 2000; Gruffyd-Jones <i>et al.</i> , 2001)	* (Tullo <i>et al.</i> , 2012)	= #, A < Z (Allais <i>et al.</i> , 2006; Goadsby <i>et al.</i> , 2007)	x	x	= (Pascual <i>et al.</i> , 2000)	= (Steiner <i>et al.</i> , 2003)
Naratryptan	=, = (Göbel <i>et al.</i> , 2000; Havanka <i>et al.</i> , 2000)	x	x	x	x	= (Bomhof <i>et al.</i> , 1999)	= (García-Ramos <i>et al.</i> , 2003)
Rizatryptan	=, =, R > S, R < S, = (Goldstein <i>et al.</i> , 1998; Kolodny <i>et al.</i> , 2004; Loder <i>et al.</i> , 2001; Tfelt-Hansen <i>et al.</i> , 1998; Visser <i>et al.</i> , 1996)	= (Savi <i>et al.</i> , 2014)	A > R (Díez <i>et al.</i> , 2007)	= (Pascual <i>et al.</i> , 2000)	= (Bomhof <i>et al.</i> , 1999)	x	= (Láinez <i>et al.</i> , 2006)
Eletryptan	=, =, = (Goadsby <i>et al.</i> , 2000; Mathew <i>et al.</i> , 2003; Sandrini <i>et al.</i> , 2002)	x	x	= (Steiner <i>et al.</i> , 2003)	= (García-Ramos <i>et al.</i> , 2003)	= (Láinez <i>et al.</i> , 2006)	x

x – brak danych.

= – działania niepożądane porównywalne.

> lub < – więcej lub mniej działań niepożądanych (S – sumatryptan; F – frowatryptan; A – almotryptan; Z – zolmitryptan; N – naratryptan; R – rizatryptan; E – eletryptan).

* – dotyczy tylko migreny z aurą.

– dotyczy tylko migreny menstruacyjnej.

W nawiasach podano pozycje piśmiennictwa.

Tab. 4. Działania niepożądane związane z tryptanami

metabolity – aktywne biologiczne. Pozostałe tryptany są zdecydowanie wolniej metabolizowane; w przypadku frowatryptanu $T_{1/2}$ wynosi 25–30 godzin, co może się przekładać na niewystępowanie nawrotu bólu głowy (MacGregor, 2014).

SUMATRYPTAN

Jak już wspomniano, sumatriptan był pierwszym lekiem z tej grupy wprowadzonym na rynek (1993). Obecnie w Polsce dostępny jest pod postacią tabletek i tabletek powlekanych 100 mg, tabletek i tabletek powlekanych 50 mg, czopków 25 mg, ampułkostrzykawkę 12 mg/ml (6 mg/0,5 ml) oraz jako aerozol do nosa 200 mg/ml (20 mg/0,1 ml). Jego wyższość w leczeniu bólu migrenowego w porównaniu z placebo wykazano w wielu pracach (A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine, 1991; Cady *et al.*, 1991; Derry *et al.*, 2012a, 2012b, 2012c, 2012d; Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine, 1991; Patten, 1991; Treatment of migraine attacks with sumatriptan, 1991; Visser *et al.*, 1992). Efekt leczniczy sumatriptanu okazał się porównywalny do efektu leczniczego niesteroidowych leków przeciwzapalnych i ich kombinacji, takich jak 900 mg kwasu acetylosalicylowego + 10 mg metoklopramidu (A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine, 1992), podobnie wypadło połączenie 1000 mg paracetamolu i 130 mg kofeiny (Pini *et al.*, 2012). Sumatriptan porównywany do naproksenu był podobnie skuteczny (Krymchantowski, 2006; Smith *et al.*, 2005), jednak połączenie 50 mg sumatriptanu i 500 mg naproksenu dawało lepsze rezultaty niż każdy z tych leków zastosowany osobno (Smith *et al.*, 2005). Ibuprofen w dawce 400 mg okazał się tak samo skuteczny jak 50 mg sumatriptanu lub 1000 mg kwasu acetylosalicylowego (Diener *et al.*, 2004a). Podobnie wnioski uzyskano w badaniu z diklofenakiem (Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo, 1999), jednak z powodu różnic metodologicznych trudno porównać to badanie z obecnie prowadzonymi. Istnieje praca porównująca podskórny zastrzyk z dihydroergotaminy w dawce 1 mg z 6 mg sumatriptanu – wykazano wyższość dihydroergotaminy po pierwszych 2 godzinach, natomiast w kolejnych godzinach efekt ten zniknął i leki miały podobną skuteczność w łagodzeniu dolegliwości bólowych u pacjentów z migreną. Dodatkowo odsetek osób z nawrotowym bólem po 24 godzinach w przypadku sumatriptanu (45%) był zdecydowanie większy niż w przypadku dihydroergotaminy (17%) (Winner *et al.*, 1996). Niestety, w literaturze próżno szukać badania, które porównywałoby skuteczność sumatriptanu i ergotaminy.

Sumatriptan często jest porównywany z innymi lekami (tab. 2), służy też jako punkt odniesienia w badaniach obserwacyjnych sprawdzających ewentualny efekt teratogeny

u kobiet, które przyjmowały ten lek w czasie ciąży. W podsumowaniu 16-letniego badania podano, że sumatriptan nie wykazuje takiego działania (Ephross i Sinclair, 2014).

ELETRYPTAN

Eletryptan był porównywany do sumatriptanu w kilku pracach (Goadsby *et al.*, 2000; Sandrini *et al.*, 2002). Jedno z badań, porównujące dawki eletryptanu 20 mg, 40 mg, 80 mg do placebo i 100 mg sumatriptanu, wykazało, że oba leki były lepsze od placebo, a dawka 80 mg – lepsza od sumatriptanu przy ocenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 2 godzinach od przyjęcia leku. Podobne dane odnotowano w zakresie odsetka osób całkowicie wolnych od bólu po 2 godzinach od podania. Oba leki miały porównywalny profil bezpieczeństwa (Goadsby *et al.*, 2000). Niektóre prace wykazują wyższość dawki 40 mg nad 100 mg sumatriptanu (Diener *et al.*, 2004b; Mathew *et al.*, 2003). Przeprowadzono również badanie porównujące skuteczność 80 mg eletryptanu i 6 mg sumatriptanu podanego *s.c.* – okazało się, że sumatriptan w tego rodzaju aplikacji działał szybciej i dawał większy odsetek pacjentów wolnych od bólu, natomiast w przypadku eletryptanu odsetek nawrotów był zdecydowanie mniejszy – 25% vs 40% ($p < 0,05$) (Schoenen *et al.*, 2005). W badaniu z 2003 roku stwierdzono, że leczenie eletryptanem może być mniej kosztowne niż leczenie sumatriptanem (Wells *et al.*, 2003), jednak do tego rodzaju badań, które nie zostały przeprowadzone w polskich realiach, należy podchodzić ostrożnie. Niewątpliwie wykazano, że jeśli pacjent nie odpowie na leczenie sumatriptanem lub nie może go stosować z uwagi na działania niepożądane, to może odpowiedzieć na leczenie eletryptanem (Färkkilä *et al.*, 2003). Jednocześnie zaobserwowano, że zastosowanie eletryptanu w dawce 20 mg lub 40 mg od razu (lek pierwszego wyboru), kiedy ból jest jeszcze lekki (niezależnie od czasu trwania takiego bólu), daje zdecydowanie lepsze rezultaty niż zastosowanie tych samych dawek w chwili, kiedy ból ma nasilenie umiarkowane do bardzo dużego (Brandes *et al.*, 2005).

Innym tryptanem porównywanym do eletryptanu był zolmitryptan. Opublikowano tylko jedno badanie porównujące dawkę 40 mg i 80 mg eletryptanu z dawką 2,5 mg zolmitryptanu oraz placebo. Po 2 godzinach na leczenie dawką 80 mg eletryptanu odpowiedziało więcej pacjentów niż na leczenie dawkami 40 mg eletryptanu i 2,5 mg zolmitryptanu oraz placebo, z kolei dawka 40 mg eletryptanu okazała się porównywalna do dawki 2,5 mg zolmitryptanu (Steiner *et al.*, 2003). Warto tu wspomnieć, że nie stosowano dawki 5 mg zolmitryptanu, co byłoby dobrym uzupełnieniem badania.

Kolejnym tryptanem, z którym zestawiano eletryptan, jest naratriptan. Porównywano dawkę 40 mg eletryptanu do 2,5 mg naratriptanu i placebo. Wykazano, że eletryptan ma przewagę pod względem odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po 2 i 4 godzinach, oraz odsetka pacjentów, którzy są całkowicie wolni od bólu po 2 godzinach od

przyjęcia leku. Dodatkowo stosowanie eletrypitanu rzadziej wiązało się z wystąpieniem nawrotowego bólu głowy. Efekty uboczne były zbliżone (Winner *et al.*, 1996).

Istnieją też badania nad eletrypitanem i rizatryptanem, jednak nie uwzględniały one placebo i sprawdzały tylko preferencje pacjentów; dodatkowo porównywano rizatryptan w formie wafla do 40-miligramowej tabletki eletrypitanu. Wykazano, że pacjenci preferowali rizatryptan w formie wafla (Láinez *et al.*, 2006). Opublikowano jednak badanie, które dowodzi, że zastosowanie eletrypitanu jest dobrą alternatywą przy nieskuteczności lub nietolerancji wcześniej zastosowanego rizatryptanu (Goldstein *et al.*, 2006).

Do chwili obecnej przeprowadzono zaledwie jedno badanie porównujące eletrypitan w dawce 40 mg i 80 mg do ergotaminy z kofeiną. Obie dawki eletrypitanu były skuteczniejsze niż połączenie ergotaminy i kofeiny oraz placebo (Diener *et al.*, 2002).

FROWATRYPTAN

W kilku badaniach wykazano skuteczność frowatryptanu w porównaniu z placebo (Moon *et al.*, 2010; Ryan *et al.*, 2002). Dawki mniejsze niż 2,5 mg okazały się nieskuteczne. Dawkę 2,5 mg uznano za optymalną, a dawki większe niż 2,5 mg były porównywalnie efektywne, lecz stwierdzano więcej objawów niepożądanych (Goldstein i Keywood, 2002).

Jak dotąd lek ten nie był zestawiany z sumatryptanem.

Sam frowatryptan porównywano z deksketoprofenem w różnych dawkach stosowanym razem z frowatryptanem (nie było grupy z placebo!). Jak łatwo się domyślić, frowatryptan łączony z deksketoprofenem jest skuteczniejszy niż sam frowatryptan (Allais *et al.*, 2015; Tullo *et al.*, 2014).

Dotychczas przeprowadzono trzy porównawcze randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą, które miały podobny schemat. Do badań tych włączano pacjentów obu płci w wieku 18–65 lat z wywiadem w kierunku migreny z aurą lub bez aury – osoby badane miały 1–6 napadów migreny na miesiąc przez ostatnie 6 miesięcy. Frowatryptan w dawce 2,5 mg był porównywany do 10 mg rizatryptanu w pierwszym badaniu (Savi *et al.*, 2011), 2,5 mg zolmitryptanu w drugim (Tullo *et al.*, 2010) i 12,5 mg almotryptanu w trzecim (Bartolini *et al.*, 2011). Po leczeniu trzech epizodów migreny pierwszym lekiem uczestnicy przyjmowali drugi rodzaj tryptanu podczas kolejnych trzech epizodów. Osoby, które nie miały napadów migreny w dwóch okresach obserwacyjnych, wykluczano z badania. Głównym punktem końcowym było określenie preferencji uczestników w zakresie 0–5 (im większa punktacja, tym większa preferencja). Dodatkowe punkty końcowe to: odsetek pacjentów bez bólu po 2 godzinach, złagodzenie bólu po 2 godzinach, odsetek pacjentów wolnych od bólu po 24 godzinach i odsetek pacjentów, u których ból powrócił po 48 godzinach. Preferencje chorych były zbliżone we wszystkich trzech badaniach, podobnie jak skuteczność leków. Podstawowa różnica polegała na niskim poziomie nawrotów

bólów głowy i długiej poprawie w grupie przyjmującej frowatryptan, co zapewne wynikało z długiego czasu połowicznego półtrwania.

Frowatryptan okazał się bardziej ekonomiczny w leczeniu bólów migrenowych niż rizatryptan (Lisotto *et al.*, 2013). Do takich badań należy jednak mieć dystans, jeśli nie zostały przeprowadzane w realiach polskiego systemu medycznego.

Coraz więcej danych wskazuje, że spośród tryptanów to właśnie frowatryptan może być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu migreny związanej z cyklem miesięcznym (MacGregor, 2014).

ALMOTRYPTAN

Almotryptan niedawno pojawił się na polskim rynku i jest dostępny w jednej dawce – 12,5 mg. W badaniach wykazano jego skuteczność w porównaniu z placebo. Stwierdzono, że dawki 6,25 mg i 12,5 mg są skuteczniejsze niż placebo w leczeniu migreny (Mathew, 2002) oraz migreny związanej z cyklem miesięcznym (badano tylko dawkę 12,5 mg) (Allais *et al.*, 2011). W innym badaniu zestawiono 12,5 mg almotryptanu z „klasycznym komparatorem”, czyli 50 mg sumatryptanu. Oba leki były przyjmowane przy umiarkowanym lub bardzo silnym bólu migrenowym. Wykazano, że po 2 godzinach od przyjęcia leku w przypadku almotryptanu odpowiedź występuje u 58% pacjentów, a w przypadku sumatryptanu – u 57,3% ($p > 0,05$), co wskazuje, iż obie dawki są porównywalne pod względem skuteczności (jeśli oczywiście uznać ten parametr za wykładnik skuteczności) (Spierings *et al.*, 2001). Stwierdzono też, że 12,5 mg almotryptanu może być alternatywą, jeśli zastosowanie 50 mg sumatryptanu okazało się nieskuteczne (Diener *et al.*, 2005a, 2005b). Na tej podstawie kolejny raz można stwierdzić, iż różne tryptany działają na różnych pacjentów, co należy wykorzystać w codziennej praktyce klinicznej. Almotryptan był również porównywany do frowatryptanu – odsetek pacjentów wolnych od bólu (30% w przypadku frowatryptanu i 32% w przypadku almotryptanu) oraz tych, którzy podawali złagodzenie bólu (54% i 56%) po 2 godzinach od przyjęcia leku, był porównywalny w obu grupach (Bartolini *et al.*, 2011). Preferencje chorych co do wyboru leku w leczeniu napadów migrenowych wskazały w dwóch badaniach na przewagę rizatryptanu nad almotryptanem (Ng-Mak *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2005), trzeba jednak pamiętać, że nie oceniano skuteczności leków. W jednej jak dotąd pracy nie wykazano wyższej efektywności połączenia 2 mg ergotaminy z 200 mg kofeiny w porównaniu z 12,5 mg almotryptanu. Co ciekawe, różnicy między lekami nie stwierdzono po godzinie od ich przyjęcia, natomiast pojawiła się ona po 2 godzinach. Dodatkowo więcej działań niepożądanych wystąpiło w grupie osób otrzymujących lek złożony (Láinez *et al.*, 2007). Ponownie trudno znaleźć w literaturze przedmiotu dowody na skuteczność almotryptanu w zestawieniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

ZOLMITRYPTAN

Lek ten jest w Polsce dostępny jedynie w postaci tabletek 2,5 mg oraz 5 mg. Istnieje jeszcze forma donosowa, która wydaje się dobrym rozwiązaniem u pacjentów, u których szybko rozwija się silny ból, którzy mają migreny poranne lub u których wcześniej pojawiają się wymioty (Tepper *et al.*, 2013). Skuteczność zolmitryptanu w porównaniu z placebo wykazano w stosunkowo licznych badaniach, co potwierdzają metaanalizy (Bird *et al.*, 2014). Lek był również zestawiany z „klasycznym komparatorem” – sumatryptanem. W jednym z badań dawka 5 mg zolmitryptanu miała skuteczność porównywalną z 50 mg sumatryptanu pod względem ustąpienia bólu głowy po 2 godzinach od przyjęcia leku, jednak okazało się, że u osób, które przyjęły 2,5 mg lub 5 mg zolmitryptanu, ból rzadziej nawracał po 24 godzinach w porównaniu z 25 mg i 50 mg sumatryptanu (Gallagher *et al.*, 2000). Wynika to zapewne z profilu farmakokinetycznego leku. W innej pracy zaobserwowano, że dawki 2,5 mg i 5 mg przynoszą zbliżone efekty jak 50 mg sumatryptanu (Diener *et al.*, 2005b). Pacjenci, którzy porównywali 2,5 mg zolmitryptanu i 50 mg sumatryptanu, preferowali zolmitryptan (44% uczestników wolało zolmitryptan, a 29% – sumatryptan), warto jednak zaznaczyć, iż 27% osób nie miało preferencji co do wyboru leku (Pascual *et al.*, 2001).

W przypadku 2,5 mg zolmitryptanu w porównaniu z 2,5 mg frowatryptanu uzyskano mniejszy odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem bólu migrenowego z aurą po 2 godzinach od przyjęcia leku (zolmitryptan 16,7% vs frowatryptan 45,8%, $p < 0,05$), złagodzenie bólu po 2 i 4 godzinach oraz stopień nawrotu bólu głowy były zaś porównywalne w obu grupach (Tullo *et al.*, 2012). Warto zaznaczyć, że w badaniu nie uwzględniono dawki 5 mg zolmitryptanu. Innym tryptanem, z którym zestawiano ten farmaceutyk, był naratryptan – dawka 2,5 mg okazała się porównywalna do 2,5 mg zolmitryptanu (Schoenen *et al.*, 1999; Tepper *et al.*, 2013). W badaniu z wykorzystaniem 2,5 mg zolmitryptanu i 10 mg rizatryptanu więcej pacjentów było całkowicie wolnych od bólu po 2 godzinach od podania rizatryptanu (43,2% vs 35,6%, $p = 0,041$), jednak osób, które odpowiedziały na leczenie po 2 godzinach, było podobnie dużo (70,5% vs 66,8%) (Pascual *et al.*, 2000). Dawka 80 mg eletryptanu okazała się skuteczniejsza niż 2,5 mg zolmitryptanu, natomiast 40 mg – porównywalnie skuteczna (Steiner *et al.*, 2003).

NARATRYPTAN

Lek ten jest w Polsce dostępny w tabletkach 1 mg i 2,5 mg. Naratryptan to skuteczny i dobrze tolerowany lek w porównaniu z placebo (Bartolini *et al.*, 2011; Mathew *et al.*, 1997). Wykazano, że dawka 2,5 mg jest znacząco efektywniejsza niż 1 mg (Mathew *et al.*, 1997), jednak dawka 1 mg była skuteczna w tzw. krótkiej profilaktyce migreny menstruacyjnej, jeśli pacjentki przyjmowały lek 2 razy dziennie

przez 6 dni w miesiącu (Mannix *et al.*, 2007b). W badaniach *head to head* 10 mg rizatryptanu i 100 mg sumatryptanu oraz 40 mg eletryptanu były skuteczniejsze niż naratryptan (Bartolini *et al.*, 2011; Garcia-Ramos *et al.*, 2003; Tfelt-Hansen, 2011), lecz dawka 2,5 mg okazała się podobnie skuteczna jak 2,5 mg zolmitryptanu (Ashcroft i Millson, 2004; Tfelt-Hansen, 2011). Nie przeprowadzono jeszcze porównania naratryptanu i almotryptanu.

W razie niepowodzenia leczenia dawką 50 mg sumatryptanu naratryptan w dawce 2,5 mg stanowi alternatywę w farmakoterapii bólu migrenowego opornego na pierwszoliniowe leczenie (Stark *et al.*, 2000).

Dawka 2,5 mg została przebadana u pacjentek z migreną związaną z cyklem miesięcznym. W ocenie głównego punktu końcowego, czyli całkowitego ustąpienia bólu po 4 godzinach od przyjęcia leku, stwierdzono skuteczność tej dawki (naratryptan 58% vs placebo 30%, $p < 0,001$) (Massiou *et al.*, 2005). Widać więc, że naratryptan może być skuteczny jako krótka profilaktyka – dawka 1 mg, a także jako leczenie epizodu bólu migrenowego związanego z cyklem miesięcznym – dawka 2 mg.

W 16-letnim badaniu obserwacyjnym analizującym zastosowanie sumatryptanu, naratryptanu lub obu leków w trakcie ciąży w grupie 52 uczestniczek narażonych w I trymestrze na naratryptan duża wada wrodzona została stwierdzona tylko u jednego noworodka [2,2%, 1/46 (95% CI 0,1–13,0%)], narażonego na sumatryptan i naratryptan (Ephross i Sinclair, 2014).

RIZATRYPTAN

W Polsce i na świecie lek ten jest dostępny w postaci tabletek 10 mg, w tym tabletek szybko ulegających rozpadowi w jamie ustnej (opłatek/wafel). Badania obejmowały dawki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg. Różnica w skuteczności między dawkami 2,5 mg a 10 mg była istotna statystycznie, natomiast między 5 mg a 10 mg – jedynie numeryczna (Gijssman *et al.*, 1997). Dawka 40 mg miała najwyższą skuteczność, ale jednocześnie wiązała się z większą liczbą działań niepożądanych (Visser *et al.*, 1996). Rizatryptan jest skuteczniejszy niż placebo, co udowodniono w wielu badaniach (Kramer *et al.*, 1998; Mathew *et al.*, 2004; Misra *et al.*, 2007; Teall *et al.*, 1998; Tfelt-Hansen *et al.*, 1998). Rizatryptan w dawce 5 mg i 10 mg w formie wafla również jest efektywny w porównaniu z placebo (Ahrens *et al.*, 1999). Skuteczność leku względem placebo wykazano ponadto w leczeniu migrenowych bólów głowy związanych z cyklem miesięcznym (Mannix *et al.*, 2007a).

Rizatryptan jako jedyny był zestawiany ze wszystkimi innymi tryptanami (tab. 1, 2, 4). Oczywiście są to niekiedy pojedyncze prace, ale nawet sumatryptanu, na którego temat powstała najobszerniejsza literatura, nie badano w tak szerokim zakresie.

Rizatryptan w dawce 10 mg pod względem wielu punktów końcowych okazał się lepszy niż 100 mg sumatryptanu (Tfelt-Hansen *et al.*, 1998). W innym badaniu tylko dawka

40 mg rizatryptanu była skuteczniejsza od 100 mg sumatryptanu, a dawki 10 mg i 20 mg – porównywalne (Visser *et al.*, 1996). Wykazano zbliżony efekt kliniczny 10 mg rizatryptanu i 50 mg sumatryptanu pod względem standardowego punktu końcowego (Kolodny *et al.*, 2004).

W przypadku rizatryptanu więcej pacjentów było wolnych od bólu po 2 godzinach od przyjęcia niż w przypadku zolmitryptanu (43,2% vs 35,6%, $p = 0,041$), jednak odsetek osób z odpowiedzią na leczenie po 2 godzinach od przyjęcia leku był porównywalny (70,5% vs 66,8%) (Pascual *et al.*, 2000). W zestawieniu z 2,5 mg naratryptanu dawka 10 mg rizatryptanu okazała się skuteczniejsza pod względem złagodzenia bólu po 2 godzinach od podania (20,7% vs 44,8%, $p < 0,001$) (Bomhof *et al.*, 1999). W jednym badaniu więcej pacjentów wybierało 10 mg rizatryptanu w formie wafla niż tabletkę 40-miligramową eletriptanu, co według autorów wynikało z szybkości łagodzenia bólów głowy (Láinez *et al.*, 2006). Z kolei dawka 2,5 mg frowatryptanu była porównywalna do 10 mg rizatryptanu (Savi *et al.*, 2011).

W zestawieniu z 2 mg ergotaminy i 200 mg kofeiny 10 mg rizatryptanu jest skuteczniejsze pod względem wielu punktów końcowych – przy podobnym profilu bezpieczeństwa (Christie *et al.*, 2003).

Stwierdzono przewagę omawianego leku nad 400 mg ibuprofenu (Misra *et al.*, 2007). Jednoczesne zastosowanie 10 mg rizatryptanu i 1000 mg paracetamolu przynosiło lepsze efekty niż placebo i podanie 1000 mg paracetamolu, ale nie było skuteczniejsze od podania 10 mg rizatryptanu (Freitag *et al.*, 2008).

Godne uwagi są korzyści z zastosowania 200 mg trimebutyny razem z 10 mg rizatryptanu. Ideą dołączenia leku wpływającego na motorykę przewodu pokarmowego jest występowanie w trakcie napadów migrenowych zaburzonej mechaniki żołądka, co pogarsza przyswajanie przyjętych leków. Powyższe połączenie skutkowało ustąpieniem dolegliwości po 2 godzinach od przyjęcia u 73,4% pacjentów, w porównaniu z zaledwie 31,2% osób leczonych jedynie 10 mg rizatryptanu, a zatem różnica jest znaczna i wynosi 42% (95% CI 26–58, $p < 0,001$) (Krymchantowski *et al.*, 2006).

Warto również zwrócić uwagę na korzyści z wczesnego podania rizatryptanu, dzięki czemu uzyskuje się lepszy odsetek odpowiedzi na lek (Mathew *et al.*, 2004).

Dane dotyczące leczenia tryptanami osób poniżej 18. roku życia są bardzo ograniczone, cieszy więc istnienie badań z rizatryptanem, którego skuteczność oceniano w grupie dzieci od 6 do 17 lat. Wykazano wyższość 5-miligramowej tabletki rizatryptanu u dzieci z wagą poniżej 40 kg oraz 10 mg rizatryptanu u dzieci z wagą większą niż 40 kg nad placebo, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa (Hewitt *et al.*, 2013; Ho *et al.*, 2012).

PODSUMOWANIE

Pytanie o to, czy można zastosować jeden z tryptanów jako lek pierwszego wyboru w leczeniu migreny, pozostaje pytaniem otwartym, gdyż wśród neurologów znajdują się

zwolennicy wykorzystania w pierwszej kolejności nie tylko tryptanów, lecz także np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zdaniem autora niniejszej pracy nie istnieje jednoznaczna odpowiedź, ponieważ do każdego pacjenta należy podejść indywidualnie. Natomiast jeśli już zdecydujemy się zastosować tryptan w leczeniu pierwszoliniowym lub w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia, warto zwrócić uwagę na kilka aspektów, o których mowa powyżej.

Dane literaturowe wskazują, że efekt biologiczny/kliniczny nowej grupy leków – tryptanów – jest podobny do efektu stosowanych od lat niesteroidowych leków przeciwzapalnych i ich kombinacji (jeśli nie taki sam). Wniosek ten wspierają rezultaty badań porównujących sumatryptan z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz badań innych tryptanów, w których sumatryptan stał się swego rodzaju odnośnikiem. Połączenie tryptanu z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym czy z lekiem poprawiającym mobilność przewodu pokarmowego daje lepsze rezultaty niż sam tryptan. Zastosowanie tryptanu wcześniej, zanim ból rozwinię się w pełni, przynosi lepsze efekty niż zastosowanie z opóźnieniem, niestety tego aspektu nie uwzględniano w badaniach porównawczych większości leków. Warto też pamiętać, że w razie niepowodzenia terapii pierwszym zastosowanym tryptanem trzeba zastosować inny, gdyż oporność na jeden rodzaj tryptanu nie warunkuje oporności na pozostałe.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wynika, że tryptany nie są tak bezpieczne, jak wcześniej sądzono. Choć w trakcie badań klinicznych nie rejestrowano istotnych działań niepożądanych, należy zauważyć, iż badania kliniczne z tryptanami trwają stosunkowo krótko, a migrena jest przecież chorobą przewlekłą, trwającą latami. Potwierdzeniem tych obaw są rezultaty nielicznych jeszcze badań po wprowadzeniu leków na rynek. Jeśli więc zdecydujemy się na zastosowanie tryptanu, to pacjent powinien zostać odpowiednio przebadany i przygotowany do zalecanej farmakoterapii – nie powinien to być lek przepisany bez zastanowienia.

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

- A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. *Eur Neurol* 1991; 31: 332–338.
- A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. *Eur Neurol* 1992; 32: 177–184.
- Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia* 1999; 19: 232–240.

- Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL et al.: Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Cephalalgia* 1999; 19: 525–530.
- Akbar A, Nissan G, Chaudhry P et al.: Isolated naratriptan-associated ischemic colitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016; 29: 410–411.
- Allais G, Acuto G, Cabarrocas X et al.: Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006; 27 Suppl 2: S193–S197.
- Allais G, Bussone G, D'Andrea G et al.: Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2011; 31: 144–151.
- Allais G, Bussone G, Tullo V et al.: Frovatriptan 2.5 mg plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) in menstrually related migraine. Sub-analysis from a double-blind, randomized trial. *Cephalalgia* 2015; 35: 45–50.
- Ashcroft DM, Millson D: Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2004; 13: 73–82.
- Barra S, Lanero S, Madrid A et al.: Sumatriptan therapy for headache and acute myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2727–2737.
- Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C et al.: A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus almotriptan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain* 2011; 12: 361–368.
- Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C et al.: Frovatriptan versus almotriptan for acute treatment of menstrual migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study. *J Headache Pain* 2012; 13: 401–406.
- Bird S, Derry S, Moore RA: Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5): CD008616.
- Bomhof M, Paz J, Legg N et al.: Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol* 1999; 42: 173–179.
- Brandes JL, Kudrow D, Cady R et al.: Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia* 2005; 25: 735–742.
- Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR et al.: Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991; 265: 2831–2835.
- Christie S, Göbel H, Mateos V et al.: Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group: Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003; 49: 20–29.
- Colman SS, Brod MI, Krishnamurthy A et al.: Treatment satisfaction, functional status, and health-related quality of life of migraine patients treated with almotriptan or sumatriptan. *Clin Ther* 2001; 23: 127–145.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA: Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012a; (2): CD009663.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA: Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012b; (2): CD008615.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA: Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012c; (2): CD009664.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA: Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012d; (2): CD009665.
- Diener HC, Bussone G, de Liano H et al.; EMSASI Study Group: Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004a; 24: 947–954.
- Diener HC, Gendolla A, Gebert I et al.: Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Eur Neurol* 2005a; 53 Suppl 1: 41–48.
- Diener HC, Gendolla A, Gebert I et al.: Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005b; 45: 874–882.
- Diener HC, Jansen JP, Reches A et al.; Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group: Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002; 47: 99–107.
- Diener HC, Ryan R, Sun W et al.: The 40-mg dose of eletriptan: comparative efficacy and tolerability versus sumatriptan 100 mg. *Eur J Neurol* 2004b; 11: 125–134.
- Diez FI, Straube A, Zanchin G: Patient preference in migraine therapy. A randomized, open-label, crossover clinical trial of acute treatment of migraine with oral almotriptan and rizatriptan. *J Neurol* 2007; 254: 242–249.
- Duquesnoy C, Mamet JP, Sumner D et al.: Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. *Eur J Pharm Sci* 1998; 6: 99–104.
- Ephross SA, Sinclair SM: Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache* 2014; 54: 1158–1172.
- Erbilen E, Ozhan H, Akdemir R et al.: A case of myocardial infarction with sumatriptan use. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 464–466.
- Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. *Eur Neurol* 1991; 31: 306–313.
- Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C et al.: Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003; 23: 463–471.
- Fonseka GR, Kurchin A: Case report: rizatriptan-induced ischemic colitis. *Headache* 2015; 55: 1008–1009.
- Fowler PA, Lacey LF, Thomas M et al.: The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 291–294.
- Freitag F, Diamond M, Diamond S et al.: Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008; 48: 921–930.
- Fulton JA, Kahn J, Nelson LS et al.: Renal infarction during the use of rizatriptan and zolmitriptan: two case reports. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 177–180.
- Gallagher RM, Dennish G, Spierings EL et al.: A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000; 40: 119–128.
- Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B et al.: Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 869–876.
- Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V et al.: Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia* 2000; 20: 30–38.
- Gergaud S, Lermite E, Butel F et al.: [Extensive mesenteric ischemia related to naratriptan overuse associated with grapefruit juice absorption]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 472–474.
- Gershell L, Goater JJ: Making gains in pain. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 889–890.
- Gijsman H, Kramer MS, Sargent J et al.: Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 647–651.
- Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J et al.: Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Eletriptan Steering Committee. Neurology* 2000; 54: 156–163.
- Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J et al.: Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 34–40.
- Göbel H, Winter P, Boswell D et al.: Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. *Naratriptan International Recurrence Study Group. Clin Ther* 2000; 22: 981–989.
- Goldstein J, Keywood C; 251/96/14 Study Group: Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache* 2002; 42: 41–48.
- Goldstein J, Ryan R, Jiang K et al.: Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Rizatriptan Protocol 046 Study Group. Headache* 1998; 38: 737–747.

- Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS et al.: Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache* 2006; 46: 1142–1150.
- Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A et al.: Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 2001; 8: 237–245.
- Havanka H, Dahlöf C, Pop PH et al.: Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22: 970–980.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- Hewitt DJ, Pearlman E, Hämäläinen M et al.: Long-term open-label safety study of rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. *Headache* 2013; 53: 104–117.
- Ho TW, Pearlman E, Lewis D et al.; Rizatriptan Protocol 082 Pediatric Migraine Study Group: Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia* 2012; 32: 750–765.
- Hodge JA, Hodge KD: Ischemic colitis related to sumatriptan overuse. *J Am Board Fam Med* 2010; 23: 124–127.
- Kolodny A, Polis A, Battisti WP et al.; Rizatriptan Protocol 052 Study Group: Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia* 2004; 24: 540–546.
- Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A et al.: A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology* 1998; 51: 773–781.
- Krymchantowski AV: The use of combination therapies in the acute management of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 293–297.
- Krymchantowski AV, Filho PF, Bigal ME: Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimebutine for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2006; 26: 871–874.
- Láinez MJ, Evers S, Kinge E et al.: Preference for rizatriptan 10-mg wafer vs. eletriptan 40-mg tablet for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 246–256.
- Láinez MJ, Galván J, Heras J et al.: Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007; 14: 269–275.
- Lipton RB: Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011; 51 Suppl 2: 77–83.
- Lisotto C, Guidotti M, Zava D et al.: Frovatriptan and rizatriptan economic EVALuation: the FREEVA study. *J Headache Pain* 2013; 14: 96.
- Loder E, Brandes JL, Silberstein S et al.; Rizatriptan Protocol 060 Study Group: Preference comparison of rizatriptan ODT 10-mg and sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Headache* 2001; 41: 745–753.
- MacGregor EA: A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int J Womens Health* 2014; 6: 523–535.
- MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ et al.: Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT₁ agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation. *Circulation* 1993; 87: 401–405.
- Mannix LK, Loder E, Nett R et al.: Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007a; 27: 414–421.
- Mannix LK, Savani N, Landy S et al.: Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007b; 47: 1037–1049.
- Massiou H, Jamin C, Hinzelin G et al.; French Naramig Collaborative Study Group: Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005; 12: 774–781.
- Mathew NT; Oral Almotriptan Study Group: A long-term open-label study of oral almotriptan 12.5 mg for the treatment of acute migraine. *Headache* 2002; 42: 32–40.
- Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M et al.: Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1485–1490.
- Mathew NT, Kailasam J, Meadors L: Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 669–673.
- Mathew NT, Schoenen J, Winner P et al.: Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003; 43: 214–222.
- Misra UK, Kalita J, Yadav RK: Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8: 175–179.
- Moon HS, Chu MK, Park JW et al.: Frovatriptan is effective and well tolerated in Korean migraineurs: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Neurol* 2010; 6: 27–32.
- Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M: Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: a crossover study. *Headache* 2009; 49: 655–662.
- Pascual J, Muñoz R, Leira R: An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia* 2001; 21: 680–684.
- Pascual J, Vega P, Diener HC et al.: Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia* 2000; 20: 455–461.
- Patten JP: Clinical experience with oral sumatriptan: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Oral Sumatriptan Dose-defining Study Group. J Neurol* 1991; 238 Suppl 1: S62–S65.
- Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M et al.: Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain* 2012; 13: 669–675.
- Rasmussen BK, Olesen J: Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221–228; discussion 186.
- Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R et al.: Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia* 2014; 34: 5–13.
- Ryan R, Géraud G, Goldstein J et al.: Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. *Headache* 2002; 42 Suppl 2: S84–S92.
- Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G et al.; Eletriptan Steering Committee: Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002; 59: 1210–1217.
- Savi L, Mogavero S, Egan CG: Efficacy and pharmacokinetic activity of frovatriptan compared to rizatriptan in patients with moderate-to-severe migraine. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 983–992.
- Savi L, Omboni S, Lisotto C et al.: A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain* 2011; 12: 219–226.
- Schoenen J, Jones M, Kane K et al.: Naratriptan 2.5 mg tablets have a similar efficacy in the acute treatment of migraine as zolmitriptan 2.5 mg tablets, but exhibit a longer duration of action and are better tolerated: results of a comparator study. The 51st Annual Meeting of American Academy of Neurology, Toronto, 1999.
- Schoenen J, Pascual J, Rasmussen S et al.: Patient preference for eletriptan 80 mg versus subcutaneous sumatriptan 6 mg: results of a crossover study in patients who have recently used subcutaneous sumatriptan. *Eur J Neurol* 2005; 12: 108–117.
- Shah AK, Harris SC, Greenhalgh C et al.: The pharmacokinetics and safety of single escalating oral doses of eletriptan. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 520–527.
- Sharma SG, Post JB, Herlitz LC et al.: Renal cortical infarction following treatment with sumatriptan in a kidney allograft recipient. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 326–329.
- Smith M, Golwala H, Lozano P: Zolmitriptan induced acute coronary syndrome: a unique case. *Am J Ther* 2011; 18: e153–e156.
- Smith TR, Sunshine A, Stark SR et al.: Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005; 45: 983–991.

- Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE et al.: Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Arch Neurol* 2001; 58: 944–950.
- Stark S, Spierings EL, McNeal S et al.: Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 513–520.
- Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA et al.: Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 942–952.
- Sun-Edelstein C, Rapoport AM: Update on the pharmacological treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 6.
- Teall J, Tuchman M, Cutler N et al.: Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache* 1998; 38: 281–287.
- Tepper SJ, Chen S, Reidenbach F et al.: Intranasal zolmitriptan for the treatment of acute migraine. *Headache* 2013; 53 Suppl 2: 62–71.
- Tfelt-Hansen PC: Published and not fully published double-blind, randomized, controlled trials with oral naratriptan in the treatment of migraine: a review based on the GSK Trial Register. *J Headache Pain* 2011; 12: 399–403.
- Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR: Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259–1287.
- Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F et al.: Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998; 38: 748–755.
- Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E et al.: Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain* 2016; 17: 107.
- Treatment of migraine attacks with sumatriptan. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 316–321.
- Tullo V, Allais G, Curone M et al.: Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine with aura: a subgroup analysis of a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. *Neurol Sci* 2012; 33 Suppl 1: S61–S64.
- Tullo V, Allais G, Ferrari MD et al.: Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. *Neurol Sci* 2010; 31 Suppl 1: S51–S54.
- Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P et al.: Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia* 2014; 34: 434–445.
- Visser WH, Ferrari MD, Bayliss EM et al.: Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan: first placebo-controlled study. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *Cephalalgia* 1992; 12: 308–313.
- Visser WH, Terwindt GM, Reines SA et al.: Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Arch Neurol* 1996; 53: 1132–1137.
- Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M et al.: A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. *Value Health* 2003; 6: 438–447.
- Winner P, Ricalde O, Le Force B et al.: A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996; 53: 180–184.