

Triptanai ir migrena

A. Vaitkus

*Kauno medicinos
universiteto klinikų
Neurologijos klinika*

Santrauka. Triptanai – tai naujos kartos vaistų grupė, turinti selektyvų serotoninerginių receptorių agonistinį poveikį. Pirmasis šios klasės medikamentas sumatriptanas neabejotinai pastūmėjo migrenos gydymo galimybes į naują pakopą. Klinikinė praktika įrodė, kad daugumai pacientų triptanų vartojimas migrenos priepuoliams gydyti yra kur kas veiksmingesnis nei nespecifiniai vaistai nuo skausmo. Šiame straipsnyje trumpai apžvelgiamas patogenetinis migrenos priepuolių gydymas, vertinant pirmos ir antros kartos triptanus, palyginant juos su kitais skausmą malšinančiais vaistais, įvertinant šalutinius reiškinius, jų privalumus.

Raktažodžiai: migrena, priepuolių gydymas, triptanai, gydymo saugumas

Neurologijos seminarai 2004; 3(21): 51–55

Migrena yra lėtinis susirgimas, pasireiškiantis priepuoliniais galvos skausmais, trunkančiais nuo kelių valandų iki kelių parų [1]. Ja serga apie 6,5% vyrų ir 18% moterų [2]. JAV atliktų epidemiologinių studijų rezultatai rodo, kad kasmet dėl migreninių galvos skausmų nesukuriama BVP nuo 13 iki 17 mln. dolerių [3, 4, 5]. Daugiau kaip pusė sergančiųjų migrena teigia, kad dėl patiriamo priepuolio jų produktyvumas sumažėja apie 50% [2].

TRIPTANŲ VEIKIMO MECHANIZMAS

Migrenos priepuolio metu smegenyse įvyksta kompleksas fiziologinių veiksnių pokyčių, tokių kaip neurogeninis išorinių ir vidinių galvos smegenų kraujagyslių išsiplėtimas, centrinių ir periferinių trišakio nervo skausmo receptorių patologinė sensitizacija. Triptanai, kaip manoma, veikia trejopai: selektyviai sutraukia išsiplėtusias išorines ir vidines galvos smegenų kraujagysles; slopina trišakio nervo juntamųjų skaidulų aktyvaciją ir aktyvių neuropeptidų išsiskyrimą; slopina trišakio nervo ir viršutinių kaklinių nugaros smegenų šaknelių komplekso neuronų aktyvumą smegenų kamieno [6, 7]. Nustatyta, kad triptanai stimuliuoja 5-HT_{1B} receptorius, išsidėsčiusius galvos smegenų kraujagyslėse, taip darydami įtaką kraujagyslių susitraukimui, slopindami neurogeninį kraujagyslių išsiplėtimą, kuris sukelia pulsuojančią, tvinksinčią galvos skausmą. Triptanai taip pat stimuliuoja 5-HT_{1D} receptorius, kurie randami periferiniuose ir centri-

niuose trišakio nervo skausmo receptoriuose, ir slopina skausmo perdavimą iš sensitizuotų galvos smegenų struktūrų. Periferinių 5-HT_{1D} receptorių aktyvavimas blokuoja fiziškai aktyvių neuropeptidų, sukeliančių galvos smegenų kietojo dangalo kraujagyslių išsiplėtimą ir sterilių neurogeninį kraujagyslių aplinkinių audinių uždegimą, išsiskyrimą. Yra įrodymų, kad triptanai sąveikauja su 5-HT_{1B/1D/1F} centriniais neuronais, bet iki šiol tai nėra neginčijama [6, 7].

Triptanai – tai naujos kartos vaistų grupė, turinti selektyvų serotoninerginių receptorių agonistinį poveikį. Pirmasis šios klasės medikamentas sumatriptanas neabejotinai pastūmėjo migrenos gydymo galimybes į naują pakopą [8–14]. Nepaisant puikaus veiksmingumo, jis turi ir tam tikrų vartojimo apribojimų: pvz., mažas biologinis įsisavinimas, didelis galvos skausmo pasikartojimo procentas, trumpas skilimo pusperiodis ir ribotas vartojimas sergantiems išemine širdies liga. Farmacinės kompanijos pradėjo kurti naujus triptanus, turinčius 5-HT_{1B/1D} receptorių agonistinį veikimą. Jau esančių rinkoje tokių junginių kaip zo-, riza-, nara-, palyginti su kitais – ele-, almo-, frovatri- įrodytas veiksmingumas migrenos priepuoliui gydyti ir toliau skatina naujus klinikinius tyrimus, kuriant veiksmingesnius, turinčius mažiau šalutinių reiškinių medikamentus (1 lentelė). Nors avitriptano [15, 16], BMS181885 [17] ir ne triptano alnitidano [18] veiksmingumas gydant migrenos priepuolius yra akivaizdus, tačiau šie junginiai daugiau neskatina klinikinių tyrinėjimų.

Sumatriptanas yra pirmasis triptanas, turintis didelį afinitetą 5-HT₁ receptorių subtipui, daugiausiai 5-HT_{1B} ir 5-HT_{1D} [19–28]. Tarp šių receptorių nėra didelio skirtumo. Šis junginys taip pat sąveikauja su 5-HT_{1A} ir 5-HT_{1F} receptoriais, bet rizatriptanas yra didesnio selektyvaus veikimo į 5-HT_{1B/1D} receptorius. Būtina pažymėti, kad, pavyzdžiui, ne triptanas alnitidanas taip pat veiksmingai gydo migreną

Adresas:

Dr. Antanas Vaitkus
Kauno medicinos universiteto Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, Kaunas
Tel. (8-37) 32 68 49

1 lentelė. Triptanų farmakokinetika

Vaistas	T _{max} (val.)	T _{1/2} (val.)	Biol. įsisavinimas (%)	Išsiskiria	Aktyvūs metabolitai
Imigran	2-3	2	14	MAO	-
Maxalt	1-1,5	2	40-45	MAO	N-desmethyl
Naramig	2-3	6	74	Inkstai/CYP450	-
Relpax	1-1,5	4	50	CYP3A4	N-desmethyl
Zomig	1,5-2	3	41-48	CYP450/MAO	N-desmethyl
Almotriptan*	1,5-2	3	70	CYP450/MAO	-
Frovatriptan*	2-3	26	24-30	Inkstai	N-desmethyl

T_{max} – vaisto veikimo maksimalus laikas; T_{1/2} – vaisto skilimo pusperiodis

* Lietuvoje neregistruoti

2 lentelė. Triptanų rekomenduojamos dozės

Vaistas (vartojimo pradžia)	Rekomenduojama dozė (mg)	Farmacinė kompanija
Imigran (1991)	25; 50; 100	GlaxoSK
Naramig (1997)	2,5	GlaxoSK
Maxalt (1998)	5; 10	Merck
Zomig (1997)	2,5; 5	AstraZeneca
Relpax (2000)	20; 40; 80	Pfizer
Almotriptan (2000)	12,5	Almirall-Prodesfarma
Frovatriptan (2000)	Nežinoma	Vernalis

[18], nors ir su nežymiu afinitetu su 5-HT_{1F} receptoriais [19]. Sumatriptanas, zolmitriptanas, eletriptanas ir frovatriptanas atskleidė savo afinitetą su 5-HT₇ receptoriais ir netiesioginiu poveikiu į lygiųjų raumenų atpalaidavimą [29, 30]. Su savanoriais atliktos studijos parodė, kad sumatriptanas [31, 32], zolmitriptanas [33] ir rizatriptanas [34] nežymiai padidina arterinį kraujo spaudimą. Šis klinikinis reiškinys galimai yra sąlygotas periferinių kraujagyslių susitraukimo. Įdomiausia yra tai, kad atlikus bandymus su laboratoriniais gyvulėliais, didelės sumatriptano [35, 36], eletriptano [37] ir rizatriptano [36] intraveninės dozės mažina arterinį kraujo spaudimą, mažindamos simpatinį nuotėkį. Įrodyta, kad hipotenzija gali būti netiesioginis 5-HT_{1D} ir 5-HT_{1A} receptorių agonistinis poveikis [36, 37, 38].

Sumatriptanas padidina sergančiųjų migrena vidinės miego arterijos ir vidurinės smegenų arterijos kraujo greitį [35]. Nors tai dar nėra patikimai įrodyta, tačiau remiantis panašiomis farmakologinėmis savybėmis, kiti triptanai, tikėtina, turi panašų efektą. Šis veikimo mechanizmas galimai sąlygoja intrakranijinių arterijų susitraukimą, nes panašūs rezultatai gauti tiriant laboratorinius gyvulėlius.

Atlikta apie 90 randomizuotų klinikinių tyrimų su triptanais, tačiau tik 15 klinikinių tyrimų sumatriptanas lygintas su antros kartos triptanais (zolmitriptanas, naratriptanas, rizatriptanas, eletriptanas ir almotriptanas) ir atlikta 11 klinikinių tyrimų su kitais medikamentais [39].

Atliekant klinikinius tyrimus su triptanais, svarbiausia buvo nustatyti, ar reikalinga pakartotinė vaisto dozė ir kiek ši dozė efektyvi, lyginant su pirmąja [39] (2 lentelė). Dviejų tyrimų metu ligoniams buvo skirta sumatriptano ar placebo injekcija praėjus 1 val. po pirmos dozės. Gauti rezultatai parodė, kad nėra skirtumo, lyginant skausmo sumažė-

jimą po 2 valandų abiejose grupėse. Dar dvi klinikinės studijos atliktos lyginant sumatriptano tablečių efektą, skiriant kartotinę dozę po 2 ir po 4 val. Tyrimas buvo dvigubai aklas, lyginta su placebo. Kad ir kaip keista, tačiau kartotinės vaisto ar placebo dozės skausmą sumažino panašiai [37]. Didžiausia klinikinių tyrimų problema ta, kad apie 75% ligonių pažymi galvos skausmo pasikartojimą. Bandant spręsti šią problemą, buvo atliktos trys studijos, kur ligoniams skirta atviru būdu 100 mg sumatriptano, kita dozė – 100 mg sumatriptano ar placebo. Gauti rezultatai rodo, kad kartotinė 100 mg sumatriptano dozė, palyginti su placebo, mažai efektyvi galvos skausmo pasikartojimui, todėl pakartotinė sumatriptano dozė skausmo „rikošetui“ gydyti nerekomenduojama [40].

Antros kartos triptanai klinikiniuose bandymuose daugiausiai lyginami su sumatriptanu. Viena tyrimo 40 mg rizatriptano pasirodė veiksmingesnis už sumatriptaną, lyginant po 2 val., tačiau ši dozė vėliau buvo patvirtinta kaip neskirtina dėl didelio skaičiaus šalutinių reiškinių [41]. Kitas tyrimas parodė, kad eletriptano 80 mg dozė yra veiksmingesnė nei 25 ir 50 mg sumatriptano bei tolygi 100 mg [42]. Zolmitriptano 5 mg, rizatriptano 5 ir 10 mg, eletriptano 20 mg, almotriptano 12,5 ir 25 mg dozės yra tolygiai veiksmingos kaip ir sumatriptano 100 mg tabletė. 5 mg zolmitriptano tabletė lyginta su 50 ir 100 mg sumatriptano tablete dviejų klinikinių tyrimų metu įrodė didesnę efektą bei didesnę veiksmingumą, lyginant su 25 ir 50 mg sumatriptanu [42]. Zolmitriptano 2,5 mg tabletė nežymiai pranašesnė už 25 ir 50 mg sumatriptano ir panašiai veiksminga kaip 10 mg rizatriptano. Atliktoje studijoje lyginant 10 mg rizatriptaną su 100 mg sumatriptano galvos skausmo pasikartojimui, 21% ligonių pirmenybę atidavė rizatriptanui [43].

3 lentelė. Triptanų palyginimas su standartine 100 mg imigrano tablete

Vaistas	Poveikis po 2 val.	Skausmo išnykimas	Poveikio nuoseklumas	Tolerancija
Imigran 50 mg	=	=	=/-	=
Zomig 2,5 mg	=	=	=	=
Naramig 2,5	-	-	-	++
Relpax 40 mg	=/+	=/+	=	=
Relpax 80 mg	+	+	=	-
Maxalt 5 mg	=	=	=	=
Maxalt 10 mg	+	+	+	=

= nėra skirtumo; + geriau; - blogiau

Atliekant klininkines studijas su analgetikais, pastaruosius 10 metų bandoma jų veiksmingumą palyginti su triptanais. Vienoje studijoje buvo palygintas eletriptanas su Cafergot (2 mg ergotamino + 200 mg kofeino) [44]. Kita studija atlikta lyginant Cafergot su 100 mg sumatriptanu, kuris pasirodė veiksmingesnis, tačiau šioje ligonių grupėje daugiau procentų galvos skausmo pasikartojimo – 41/30% per 48 val. [45]. Taip pat buvo bandoma palyginti sumatriptano 100 mg su aspirino 900 mg + metaklopramido 10 mg kombinuotą vaistą skiriant priepuoliams nutraukti [46]. Tyrimas parodė, kad pirma dozė buvo veiksmingesnė skiriant sudėtinį vaistą nei sumatriptaną, tačiau gydant antrą ir trečią migrenos priepuolį vis dėlto sumatriptanas buvo pranašesnis. 1995 m. Tfelt-Hansen su bendradarbiais atliko klinikinę studiją, lygindami migprivą (acetilsalicilato lizino 1620 mg + metaklopramido 10 mg) su sumatriptano 100 mg. Rezultatai parodė, kad abiejų vaistų veiksmingumas malšinant priepuolį yra tolygus [47]. Myllyla ir Havanka 1998 m. paskelbė duomenis apie studiją, kurioje migrenos priepuoliams gydyti buvo skiriama tolfenaminė rūgštis 200 mg ir sumatriptanas 100 mg tabletėmis [48]. Tyrimo metodikoje nurodyta, kad kiekvienam ligoniui buvo skiriama tolfenaminės rūgšties 200 mg + 200 mg arba sumatriptano 100 mg. Gauti rezultatai leidžia teigti, kad minėtų medikamentų efektas priepuoliams nutraukti yra tolygus, tačiau 2000 m. atlikus analogišką multicentrinę studiją, gauti duomenys parodė, kad priepuoliams nutraukti labiau vartotinas sumatriptanas nei tolfenaminė rūgštis. Kitoje studijoje buvo skiriama diklofenako 50 mg ir 100 mg dozė migrenos priepuoliui nutraukti ir lyginta su sumatriptano 100 mg. Gauti duomenys parodė, kad efektas tapatus [49]. Touchon atliko klinikinę studiją sumatriptaną 6 mg injekcine forma lygindami su dihidroergotamino 1 mg injekcine forma [50]. Autoriai pateikė duomenis, kad sumatriptanas veiksmingesnis, tačiau pastebėjo, kad galvos skausmo pasikartojimas didesnis vartojusių sumatriptaną – 31/17%. Kitoje studijoje lyginant sumatriptaną su dihidroergotamino po 2 val. veiksmingesnis buvo sumatriptanas, bet po 3 ir 4 val. abiejų skausmą malšinantis efektas buvo tolygus [51]. Ir šioje studijoje pastebėta, kad vartojusių sumatriptaną grupėje didesnis galvos skausmų pasikartojimo skaičius – 45/18%. 1999 m. Diener atliko studiją, lygindamas intraveninio 1800 mg aspirino veiksmingumą su poodine 6 mg sumatriptanu [52]. Žymesnis skausmą malšinantis efektas gautas sumatriptano grupėje. Su-

matriptano 20 mg nosinis purkštukas pranašesnis už dihidroergotamino 1 mg nosinį purkštuką, vertinant po 45 ir 120 min., bet galvos skausmų pasikartojimo skaičius didesnis sumatriptano grupėje – 23/13% [53]. Dar viena studija atlikta lyginant sumatriptano ir Cafergot žvakutines formas migrenos priepuoliams gydyti [54]. Gauti rezultatai panašūs – sumatriptanas buvo veiksmingesnis, tačiau didesnis skausmo pasikartojimo skaičius – 22/11%. Apibendrinant atliktas 5 klininkines studijas, kur sumatriptanas lygintas su ergotaminu ar dihidroergotamino, galima daryti išvadą, kad skausmo „rikošetas“ dažnesnis vartojusiems sumatriptaną nei skalsių alkaloidus. Panaši tendencija stebėta ir palyginus su eletriptanu, todėl tikėtina, kad skalsių alkaloidai turi ilgesnės trukmės kraujagysles sutraukiantį efektą nei minėti triptanai. Reches atliko studiją, lygindamas eletriptano 40 ir 80 mg tabletes su Cafergot tabletėmis [55]. Eletriptanas buvo kur kas pranašesnis už Cafergot, bet skausmo pasikartojimas buvo mažesnis Cafergot vartojusių grupėje.

Klinikinėje praktikoje pacientai, kuriems rekomenduojamas gydymas triptanais, praėjus tam tikram laikui dažnai vėl grįžta prie paprastų ar kombinuotų analgetikų vartojimo. Lietuvoje sergantieji migrena dažnai nesulaukia tinkamos ir profesionalios galvos skausmo specialisto pagalbos, todėl suprantama, kai vartojama nepagrįstai daug paprastųjų analgetikų, o specifiniai vaistai paliekami lyg kraštutiniam variantui, kai įprasti vaistai be maksimalios dozės neveiksmingi. Ilgalaikis ir besaikis analgetikų vartojimas gali pažeisti vidaus organus, sukelti analgetikų perdozavimo galvos skausmus, be to, jie nėra specifiniai medikamentai migrenai gydyti. Todėl rekomenduotina analgetikus vartoti tik leidžiamomis dozėmis, kurias sergantysis gali sužinoti vaistinėje.

Triptanų pranašumai vienas prieš kitą gana nereikšmingi. Pagrindinis akcentas yra jų veikimo pradžios laikas, poveikio trukmė (3 lentelė).

Triptanų sukelti galvos skausmai dar gana reti, todėl prieš skirdamas konkretų vaistą gydytojas turi įvertinti skausmą lydinčių simptomų pasireiškimo greitį bei dispepsinių simptomų išreikštumą.

Dabartinės vaistų kompensavimo sąlygos suteikia galimybę naudoti šiuolaikinių ir veiksmingą migrenos priepuolio sukulto skausmo gydymą triptanais.

Gauta:
2004 09 13

Priimta spaudai:
2004 09 24

Literatūra

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 1–150.
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: dates from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–57.
3. Vaitkus A, Urbelis I. Galvos skausmų epidemiologija. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2001; 5(2): 62–4.
4. Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resources and lost labor costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 67–76.
5. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economics costs. *Arch Intern Med* 1999; 159: 813–8.
6. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Prevalence and burden of migraine in the United States: dates from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 638–45.
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–70.
8. Humphrey PPA, Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 444–6.
9. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993; 13: 238–44.
10. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994; 47: 622–51.
11. Pilgrim AJ. Methodology of clinical trials of sumatriptan in migraine and cluster headache. *Eur Neurol* 1991; 31: 295–9.
12. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, et al. Migraine and cluster headache—their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995; 15: 337–57.
13. Dechant KL, Clissod SP. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992; 43: 776–98.
14. Perry CN, Markham A. Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs* 1998; 55: 889–922.
15. Ryan RE Jr, Elkind A, Goldstein J. Twenty-four-hour effectiveness of BMS 180048 in the acute treatment of migraine headaches. *Headache* 1997; 37: 245–8.
16. Couch JRJ, Saper J, Meloche JP. Treatment of migraine with BMS 180048: response at 2 hours. North American BMS 180048 Study Group. *Headache* 1996; 36: 523–30.
17. Yocca FD, Gyllys JA, Smith DW, et al. BMS-1 81885: a clinically effective migraine abortive with peripherovascular and neuronal 5-HT_{1D} agonist properties. *Cephalalgia* 1997; 17: 404.
18. Goldstein J, Dahlöf CG, Diener H-C, et al. Alniditan in the acute treatment of migraine attacks: a subcutaneous dose-finding study. *Cephalalgia* 1996; 16: 497–502.
19. Leysen JE, Gommeren W, Heylen L, et al. Alniditan, a new 5-hydroxytryptamine_{1D} agonist and migraine-abortive agent: ligand-binding properties of human 5-hydroxytryptamine 1D, human 5-hydroxytryptamine 1D, and calf 5-hydroxytryptamine 1D receptors investigated with [3H]5-hydroxytryptamine and [3H]alniditan. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 1567–80.
20. Newman-Tancredi A, Conte C, Chaput C, et al. Agonist activity of antimigraine drugs at recombinant human 5-HT_{1A} receptors: potential implications for prophylactic and acute therapy. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997; 355: 682–8.
21. Martin GR, Robertson AD, MacLennan SJ, et al. Receptor specificity and trigemino-vascular inhibitory actions of a novel 5-HT_{1B/1D} receptor partial agonist, 31 1C90 (zolmitriptan)®. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 157–64.
22. Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, et al. Naratriptan: biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia* 1997; 1997: 145–52.
23. Napier C, Stewart M, Melrose H, et al. Characterisation of the 5-HT receptor binding profile of eletriptan and kinetics of [3H]eletriptan binding at human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. *Eur J Pharmacol* 1999; 368: 259–68.
24. Bou J, Domenech T, Gras J, et al. Pharmacological profile of almotriptan, a novel antimigraine agent. *Cephalalgia* 1997; 17: 421.
25. Brown A, Parsons AA, Raval P, et al. SB 209509 (VML 251), a potent constrictor of rabbit basilar artery with high affinity and selectivity for human 5-HT_{1D} receptors. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 105.
26. Wurch T, Palmier C, Colpaert FC, et al. Recombinant saphenous vein 5-HT_{1B} receptors of the rabbit: comparative pharmacology with human 5-HT_{1B} receptors. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 153–9.
27. Wainscott DB, Johnson KW, Phebus LA, et al. Human 5-HT_{1F} receptor stimulated [35S]GIPgammaS binding: correlation with inhibition of guinea pig dural plasma protein extravasation. *Eur J Pharmacol* 1998; 352: 117–24.
28. Saxena PR, De Vries P, Villalón CM. 5-HT₁-like receptors: a time to bid goodbye. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 311–6.
29. Eglen RM, Jasper JR, Chang DA, et al. The 5-HT₇ receptor: orphan found. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 104–7.
30. 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: 401–5.
31. Tfelt-Hansen P, Sperling B, Winter PDO. Transient additional effect of sumatriptan on ergotamine-induced constriction of peripheral arteries in man. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 149.
32. Dixon RM, Meire HB, Evans DH, et al. Peripheral vascular effects and pharmacokinetics of the antimigraine compound, zolmitriptan, in combination with oral ergotamine in healthy volunteers. *Cephalalgia* 1997; 17: 639–46.
33. Sciberras DG, Polvino WJ, Gertz BJ, et al. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 49–54.
34. De Vries P, Heiligers JPC, Villalón CM, et al. Blockade of porcine carotid vascular response to sumatriptan by GR127935, a selective 5-HT_{1D} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 85–92.
35. Pagniez F, Valentin JP, Vieu S, et al. Pharmacological analysis of the haemodynamic effects of 5-HT receptor agonists in the normotensive rat. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 205–14.
36. Willems E, De Vries P, Heiligers JP, et al. Porcine carotid vascular effects of eletriptan (UK-116,044): a new 5-HT_{1B/1D} receptor agonist with anti-migraine activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 358: 212–9.
37. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia* 1989; 9: 23–33.

38. Dreteler GH, Wouters W, Saxena PR. Comparison of the cardiovascular effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist flusinoxan with that of 8-OH-DPAT in the rat. *Eur J Pharmacol* 1990; 180: 339–49.
39. Thelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259–87.
40. Rapoport A, Visser WH, Cutler NR, et al. Oral sumatriptan in preventing headache recurrence after treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan. *Neurology* 1995; 45: 1505–9.
41. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, et al. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch Neurol* 1996; 53: 1132–37.
42. Ferrari MD, Roon K, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials 2001; 9294 (358): 1668–75.
43. Diener HC, Pascual J, Vega P. Comparison of rizatriptan 10 mg versus zolmitriptan 2.5 mg in migraine. *Headache* 1999; 39: 351.
44. Reches A, on behalf of the Eletriptan Steering Committee. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan and Cafergot® for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 355.
45. Multinational Oral Sumatriptan and Cafergo Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314–22.
46. Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32: 177–84.
47. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder K, et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923–6.
48. Myllyla V, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998; 38: 201–7.
49. The Diclofenac-KISumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232–40.
50. Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, et al. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996; 47: 361–5.
51. 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: 180–4.
52. Diener HC for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel group study. *Cephalalgia* 1999; 19: 581–8.
53. Massiou H. Sumatriptan nasal spray-comparator clinical trials. Presented at: Presented at the 3rd European Headache Federation Conference, Sardinia, 1996.
54. Swedish Medical Products Agency. Monography on sumatriptan suppositories. 1997. <http://www.mpa.se/sve/mono/imig.sht>.
55. Reches A, on behalf of the Eletriptan Steering Committee. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan and Cafergot® for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 355.

A. Vaitkus

TRIPTANS AND MIGRAINE

Summary

The triptans, selective serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists, are very effective acute migraine drugs with a well developed scientific rationale. Sumatriptan is the first and most widely prescribed triptan. Clinical practice experience suggests that, for many patients, triptans provide vastly superior efficacy in comparison with non-specific agents. Given that seven different triptans will soon be clinically available, physicians need evidence-based guidelines to select the triptans with the highest likelihood of success. This review will characterize the differences among triptans in the incidence of CNS side-effects, explore the potential mechanisms underlying these differences, and discuss the clinical implications for the migraine patient.

Keywords: migraine, acute migraine treatment, triptans, safety of treatment.