

Triptani – prekretnica u liječenju migrene

prof. dr. sc. Ivo Lušić

Klinička bolnica Split, Odjel za neurologiju

Uvođenje agonista 5-hidroksitriptamina (5-HT)_{1B/1D} receptora u liječenje migrenskih glavobolja početkom 90-ih godina prošlog stoljeća prvi je put liječenje migrenske glavobolje ciljano usmjerilo na hipotetski fiziološki izvor slijeda zbivanja u migreni, a rezultati ostvareni njihovom primjenom bili su značajno bolji od onih koji su postizani dotadašnjim neselektivnim farmakološkim pristupom. Primjena selektivnih agonista serotoninskih receptora potaknula je istraživanja na epidemiološkom i javnozdravstvenom planu, osnažila napore u produbljivanju spoznaja o patofiziologiji migrene, te inicirala sintezu niza novih lijekova sličnih prvom od tih lijekova – sumatriptanu. Ti lijekovi danas su poznati pod zajedničkim imenom triptana. Brojnost raspoloživih triptana pružila je mogućnost individualizacije pristupa u liječenju migrene, ovisno o značajkama migrenskih ataka, različite podnošljivosti tih lijekova, no i individualnih sklonosti pojedinih bolesnika

Prepoznavanje uloge serotonina u patofiziologiji migrene posljedica je niza ranijih kliničkih i eksperimentalnih opažanja: sadržaj serotonina u trombocitima smanjuje se do 40% pri nastupu migrenske atake; primjena rezerpina – sredstva koje potiče oslobađanje serotonina – provocira migrensku glavobolju; intravenska primjena serotonina umanjuje migrensku bol; neselektivni serotoninski agonisti – poput dihidroergotamina – pokazali su se učinkovitim u liječenju migrenskih napadaja.^{1,2}

Međutim, premda su lijekovi poput dihidroergotamina i ergotamina iskazali nespornu učinkovitost u liječenju migrenske glavobolje, njihova neselektivnost bila je uzrok niza neugodnih nuspojava, što je značajno ograničavalo njihovu primjenu.³ Upravo je ta činjenica i potaknula potragu za novim, selektivnijim lijekovima za migrensku glavobolju. Identifikacija nekih podtipova serotoninskih receptora (5-HT_{1B}), smještenih uglavnom na glatkom mišićju kranijalnih krvnih žila, potaknula je niz novih istraživanja u traganju za ciljanim agonistima tih receptora.

Otkriće molekule sumatriptana 1984. godine označilo je iznimnu prekretnicu u potrazi za serotoninergičkim sredstvom sa selektivnom vazokonstriktornom aktivnošću na kranijalnim krvnim žilama – pretpostavljenim ciljnim mjestom migrenske boli.⁴ Strukturno blizak serotoninu, sumatriptan je iskazao izrazitu selektivnost za 5-HT_{1B} receptore.¹

Prva klinička primjena sumatriptana početkom 90-ih godina prošlog stoljeća promijenila je dotadašnje principe u liječenju akutnog migrenskog napadaja. Prvi je put liječenje ciljano usmjereno na hipotetski fiziološki izvor migrenskog zbivanja, a ostvareni rezultati bili su značajno bolji od onih koji su postizani dotadašnjim neselektivnim farmakološkim pristupom. Istovremeno, primjena sumatriptana potaknula je i niz istraživanja na epidemiološkom i javnozdravstvenom planu, te osnažila napore u produbljivanju spoznaja o patofiziologiji migrene. Konačno, ostvareni su rezultati inicirali i sintezu niza novih lijekova sličnih sumatriptanu – koje danas poznajemo pod imenom triptani (TABLICA 1).

Farmakodinamika triptana

Aktivnost triptana na pretpostavljeni izvor migrenske boli razlikuje ih i od drugih, neselektivnih lijekova koji se najčešće koriste u liječenju migrenskog napadaja – poput običnih analgetika i nesteroidnih potuupalnih sredstava. Naime, spomenuti lijekovi nespeci-

Tablica 1. Raspoloživi triptani i njihove preporučene doze.

Ime pripravka	Oblik	Doza	Početna doza	Ponovna primjena	Maksimalna doza u 4 sata
Sumatriptan (Imigran®)	SC Autoinjektor	6 mg	6 mg	1 h	12 mg
	Nazalni sprej	5 i 20 mg	20 mg	2 h	40 mg
	Tableta	50 i 100 mg	50 mg	2 h	200 mg
Rizatriptan (Maxalt®)	Tableta	5 i 10 mg	10 mg	2 h	30 mg
	Topljiva pločica	5 i 10 mg	5 mg	2 h	20 mg
Zolmitriptan (Zomig™)	Tableta	2,5 mg, 5 mg	2,5 mg	2 h	10 mg
Naratriptan (Amerge™)	Tableta	1 i 2,5 mg	2,5 mg	4 h	5 mg
Eletriptan (Relpax®)	Tableta	20 i 40 mg	20 mg	2 h	40 mg
Frovatriptan (Frova™)	Tableta	2,5 mg	2,5 mg	2 h	5 mg
Almotriptan (Axert®)	Tableta	6,25 i 12,5 mg	12,5 mg	2 h	25 mg

Napomena: Od navedenih triptana u RH su trenutno registrirani slijedeći pripravci: Imigran tbl. 50 mg, Imigran nazalni sprej 20 mg, Zomig tbl. 2,5 mg, Maxalt tbl. 10 mg, Maxalt topljive folije 10 mg.

fično djeluju na upalne procese u cijelom organizmu, dok triptani ciljano djeluju na upalne procese koji su ključni u izazivanju bolne vazodilatacije u području neurokranija.

Prema mehanizmu svojeg djelovanja triptani predstavljaju specifične agoniste 5-hidroksitriptamin 1B/1D (5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}) receptora, no svoju aktivnost prvenstveno ostvaruju na 5-HT_{1B} receptorima. Posljedica aktivacije 5-HT_{1B} receptora smještenih na meningealnim krvnim žilama je snažna konstrikcija tih žila. Istovremeno, triptani svojim djelovanjem na 5-HT_{1D} receptore – presinaptičke inhibitorne autoreceptore smještene na repnom dijelu jezgre trigeminalnog živca (*nucleus caudalis nervi trigemini*) – inhibiraju i aseptični perivaskularni upalni odgovor izazvan stimulacijom trigeminalnog ganglija. Inhibicijom otpuštanja raznih neuropeptida – poput kalcitonin gen-vezanog peptida – posljedično se smiruje i neurogena (aseptična) upala. Noviji podaci ukazuju da triptani djeluju na još jedan od podtipova serotoninskih receptora (5-HT_{1F}),

koji se smatra odgovornim za prenošenje bolnih informacija iz neurokranija u prije spomenutu kaudalnu jezgru trigeminalnog živca. Moguće je da triptani aktivacijom 5-HT_{1F} receptora utječu i na središnje provođenje bolnih signala.^{1,5,6}

Za razliku od triptana, ergotamini stimuliraju i niz drugih receptora koji su uključeni u različite fiziološke i kognitivne funkcije. Ergotamini se vežu na beta-adrenergičke receptore, kao i na alfa1 i alfa2-adrenergičke receptore. Također, izrazito stimuliraju 5-HT_{1C} i 5-HT₂ receptore, kao i niz dopaminskih receptora. Upravo ta višestruka, izrazito neselektivna aktivnost uzrok je brojnih neželjenih nuspojava ergotamina.³

Sumatriptan

Sumatriptan je odobren od američke Food and Drug Administration (FDA) ranih 90-ih godina s indikacijom liječenja umjerene i jake migrenske glavobolje. Na početku, sumatriptan je odobren za primjenu u parenteralnom (supkutanom) obliku, koji se aplicirao autoinjektorom (6mg/10 ml). Nedugo zatim slijedi registracija peroralnog pripravka sumatriptana (tbl. à 100 mg), te naknadno i isti oblik u upola manjoj dozi (tbl. à 50 mg). Godine 1997. na tržištu se pojavio i sprej za intranazalnu primjenu (20 mg). Konačno, postoji i formulacija sumatriptana u vidu supozitorija (25 mg).⁷

Sumatriptan je, do sada, najpropisivaniji lijek za akutni migrenski napadaj u svijetu: propisan je u više doza nego svi ostali lijekovi za migrenu zajedno. Lijek je do 2002. godine koristilo više od 9 milijuna pacijenata, a kontrolirana ispitivanja sumatriptana vršena su na više od 88.000 ispitanika.² Uz učinak na glavobolju, sumatriptan djeluje i na druge simptome migrenskog sindroma: mučninu, fotofobiju i fonofobiju.^{2,7,8}

Supkutani sumatriptan. Prednost supkutane primjene sumatriptana je najbrži nastup djelovanja, tj. najbrže popuštanje intenziteta glavobolje kao vodećeg simptoma migrenske atake. Djelovanje lijeka na migrenske simptome zamjetno je već nakon 10 minuta od primjene. Međutim, taj način primjene lijeka praćen je i značajnijom učestalošću nuspojava u odnosu na druge formulacije lijeka. Specifična nuspojava supkutane primjene sumatriptana je senzacija žarenja ili bockanja na mjestu uboda. US Headache Consortium, kao i niz drugih kliničkih studija, izvješćuju da je u 14 placebo kontroliranih studija supkutano primijenjen sumatriptan u dozi od 6 mg postizao uvjerljivo bolji učinak u odnosu na placebo u aspektu popuštanja glavobolje, kao i u izostanku glavobolje 1 i 2 sata nakon primjene.^{3,8-10} Zanimljivo je da do 35% ispitanika navelo pojavu povratne (rekurentne) glavobolje u razdoblju od 24 sata nakon primjene lijeka, no ta se glavobolja mogla učinkovito ukloniti drugom dozom lijeka.¹¹ Posebna indikacija za primjenu supkutane formulacije sumatriptana je *cluster* glavobolja.¹²

Oralni sumatriptan. US Headache Consortium izvješćuje o 11 placebo kontroliranih studija u kojima je s oralno primijenjenom dozom od 100 mg sumatriptana postignut uvjerljivo bolji učinak u odnosu na placebo u aspektu popuštanja glavobolje, kao i u izostanku glavobolje 2 i 4 sata nakon primjene.^{9,11,13} U tri je studije izvješćeno i o dobroj učinkovitosti nižih doza sumatriptana – 25 mg, odnosno 50 mg. Premda se doza od 50 mg smatra optimalnom u peroralnom načinu primjene sumatriptana, u komparativnim studijama veći se broj pacijenata odlučuje za dozu od 100 mg.^{11,13} U dvije je studije uspoređen učinak oralne i supkutane primjene sumatriptana. Obje studije izvješćavaju o značajno većoj učinkovitosti supkutano primijenjenog lijeka nakon 2 i nakon 4 sata od trenutka ordiniranja lijeka. Međutim, ovaj oblik primjene lijeka vezan je i s najmanje nuspojava – koje se ne razlikuju značajno od placeba.⁹

Intranazalni sumatriptan. Intranazalno primijenjen, sumatriptan iskazuje približno istu učinkovitost kao i peroralni oblik lijeka. Međutim, nastup djelovanja intranazalno primijenjenog sumatriptana znatno je brži u odnosu na peroralnu primjenu.^{9,14,15} S obzirom da se ovim načinom primjene zaobilazi gastrointestinalni trakt, početak djelovanja ostvaruje se već za 15 minuta. Uz to, ovaj je oblik primjene posebno pogodan za pacijente s izraženom mučninom i/ili povraćanjem.¹⁵ Specifična nuspojava ovog načina primjene

sumatriptana je senzacija neugodnog ili neobičnog okusa, koja se bilježi u oko 20% pacijenata. Ostale su nuspojave iznimno rijetke.^{14,15}

Druga generacija triptana

Tijekom proteklog desetljeća registriran je čitav niz novih triptana. Premda je osnovni princip djelovanja svih navedenih formulacija jednak sumatriptanu, nesporno postoje određene razlike u farmakokinetici, kao i u aspektu kliničkog odgovora za pojedine predstavnike te skupine, što posljedično može utjecati na izbor pojedinog lijeka za specifičnog pacijenta. Većina novijih triptana više su liofilni, te posljedično iskazuju bolju biološku raspoloživost u odnosu na sumatriptan. Ipak, treba naglasiti da sličnosti agonista 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptora nadilaze njihove međusobne razlike.¹⁶⁻¹⁸

Noviji peroralni triptani uključuju zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan, eletriptan i frovatriptan.

Zolmitriptan (ZomigTM, tbl. à 2.5 i tbl. à 5 mg) drugi je sintetizirani triptan. Ujedno, to je i prvi registrirani triptan koji je dostupan i u obliku topljivih tableta (oribleta), koje nije potrebno ispijati s vodom. Istina, topljivost ne utječe na brzinu nastupa djelovanja, no takav je oblik lijeka posebno pogodan za bolesnike s izraženom mučninom. Nedavno je registriran i zolmitriptan u spreju za intranazalnu primjenu. Učinkovitost, kao i nuspojave zolmitriptana, uglavnom su slične onima koje su navedene za peroralni oblik sumatriptana, s tim da je u peroralnoj primjeni brzina nastupa djelovanja zolmitriptana nešto viša u odnosu na sumatriptan.^{19,20}

Rizatriptan (Maxalt[®], tbl. à 5 i à 10 mg, topljive pločice à 5 i à 10 mg) vrlo se brzo apsorbira u gastrointestinalnom traktu, te se učinak nakon peroralne primjene postiže unutar 30 minuta od trenutka uzimanja lijeka. Stoga, za razliku od naratriptana, rizatriptan ima iznimno brz nastup djelovanja, dok učestalost pojavljivanja povratne glavobolje približno odgovara oralnom obliku sumatriptana. Nuspojave rizatriptana slične su peroralnom sumatriptanu. I rizatriptan je dostupan u obliku topljivih tableta.²¹⁻²⁴

Eletriptan (Relpax[®], tbl. à 20 i à 40 mg) u peroralnoj dozi od 80 mg ima iznimno visoku učinkovitost, bolju od svih drugih triptana. Međutim, i učestalost nuspojava je pri toj dozi znatno viša, te je lijek registriran samo u tabletama od 20 i 40 mg. U nižim se dozama učinkovitost eletriptana ne razlikuje od učinkovitosti sumatriptana.^{20,21}

Almotriptan (Axert[®], tbl. à 6,25 i à 12,5 mg) – najnoviji triptan – posjeduje najvišu biološku raspoloživost od svih triptana. U pogledu učinkovitosti, almotriptan ima profil sličan oralnom sumatriptanu. Za taj se lijek također navodi niska učestalost nuspojava.^{20,21}

Naratriptan (AmergeTM, tbl. à 1 i à 2.5 mg) posjeduje dulji poluživot od drugih triptana, te ostaje aktivan na stijenci krvne žile i do šest sati. Naratriptan iskazuje vrlo nisku incidenciju nuspojava, te je stekao atribut “nježnog” triptana. Međutim, nastup djelovanja naratriptana znatno je sporiji u odnosu na druge triptane (osim frovatriptana).^{20,21,25}

Frovatriptan (FrovaTM, tbl. à 2.5mg) poput naratriptana ima vrlo dugo poluvrijeme života, te njegova brzina nastupa djelovanja, kao i učinkovitost, uglavnom odgovaraju karakteristikama naratriptana. Navodi se i niska učestalost povratne glavobolje nakon primjene frovatriptana.^{20,21}

Kako odabrati pravi triptan?

Uspoređujući prednosti i mane različitih triptana, nesumnjivo je da supkutano primijenjen sumatriptan ima najbrži nastup djelovanja, kao i najveću ukupnu učinkovitost. S druge strane, taj put primjene nosi i najveći rizik neželjenih nuspojava.^{9,20,21}

Intranazalno primijenjen sumatriptan također ima iznimno brz nastup djelovanja – uz bitno manje nuspojave u odnosu na parenteralni put primjene istog lijeka, no nakon dva sata njegova učinkovitost jednaka je učinkovitosti oralno primijenjenog zolmitriptana (TABLICA 2).^{20,21}

U oralnoj primjeni rizatriptan iskazuje najbrži nastup djelovanja od svih triptana.^{23,24}

Sumatriptan se može koristiti i u liječenju specifičnih oblika

migrene – poput menstrualne migrene, ili tzv. ranojutarnje migrene.^{26,27}

Frovatriptan i naratriptan predstavljaju pogodan izbor za bolesnike s produljenim migrenskim atakama, kao i za pacijente koji pri uporabi drugih triptana imaju česte povratne (*rebound*) glavobolje. Stoga bi ovi lijekovi mogli imati određeni potencijal u liječenju produljenih migrenskih napadaja – a moguće i u prevenciji migrene. Također, vjerojatno su prikladan izbor za bolesnike s tzv. transformiranom migrenom.^{20,21}

Međutim, potrebno je naglasiti da nijedan od ovdje navedenih triptana nije registriran u indikaciji profilaktičkog liječenja migrene.

Nuspojave triptana

Govoreći općenito, triptani se uglavnom dobro podnose. Moguće su nuspojave tih lijekova relativno blage: crvenilo lica, senzacije trnjenja (lice, vrat), senzacije vrućine, pospanost, mučnina, povraćanje.^{7,9,16,17,19,28}

Rijetke, no znatno neugodnije nuspojave triptana su osjećaj bola ili stezanja u grudima ili vratu, otežano disanje, tahikardija, edem kapaka ili lica, osip i promjene u oštini vida.^{16,17,19,28} Nuspojave poput tahikardije i boli u grudima nisu povezani s elektrokardiografskim promjenama, tj. i nisu posljedica koronarne vazokonstrikcije.^{29,30}

Međutim, triptani ipak mogu u nekih osoba dovesti do umjerene koronarne vazokonstrikcije, koja je uglavnom vrlo kratkog trajanja. Stoga je potrebno u svih bolesnika – prije prve primjene triptana – provjeriti nazočnost čimbenika rizika za krvožilne bolesti.^{2,17,29}

Prema ranijim podacima, rizik od mogućnosti nastupa infarkta miokarda unutar 24 sata nakon peroralne ili supkutane primjene sumatriptana vrlo je mali. U razdoblju 1991.-1996. godina zabilježeno je 19 izvješća o ozbiljnim kardiovaskularnim događajima koji su se dogodili u razdoblju unutar 24 sata nakon primjene sumatriptana. Međutim, važno je naglasiti da se rečeni podaci odnose na populaciju od 5 milijuna pacijenata koji su u tom razdoblju primili ukupno više od 100 milijuna doza ovog lijeka.^{30,31}

S druge strane, noviji podaci (nakon 2002. godine) negiraju bilo kakvu povezanost triptana i infarkta miokarda. Zaključak istraživanja kojim je obuhvaćeno 64.000 bolesnika i 77.000 kontrolnih ispitanika je sljedeći: "Primjena triptana u liječenju migrenski napadaja ne podiže rizik moždanog udara, kardiovaskularnih događaja ili smrti".³²

S izuzetkom sumatriptana, koji se uglavnom metabolizira u inak-

tivnu tvar, metabolizam drugih triptana promijenjen je u bubrežnoj insuficijenciji, što zahtijeva umanjenje njihove doze u tih bolesnika. Posebno to vrijedi za triptane s dugim poluživotom (naratriptan, almotriptan), koji su kontraindicirani u bolesnika s ozbiljnom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <15 mL/min).^{16,19,31}

Također, osim subkutanog sumatriptana, potreban je oprez kod primjene triptana u bolesnika s značajnim oštećenjem jetre. Teška hepatalna lezija kontraindikacija je za primjenu triptana.

Premda se većina proizvođača unaprijed ograđuje od mogućnosti primjene triptana u djece, ili općenito u osoba mladih od 16 godina, noviji podaci govore o učinkovitosti i pouzdanosti primjene triptana u nazalnom spreju u dobi od 8 godine i više.³³

Nedavno je objavljeno da se u osoba koje uzimaju velike doze sumatriptana može pojaviti tzv. *Call-Flemingov* sindrom, stanje koje je karakterizirano naglim angiospazmom i simptomima koji sličice na simptome subarahnoidalnog krvarenja.³⁴

U cilju smanjenja učestalosti nuspojava potrebno je pridržavati se općenitih pravila primjene, koja su manje-više slična za sve triptane. Ukoliko prva doza lijeka polučiti bar djelomično popuštanje glavobolje, druga se doza može primijeniti nakon najmanje dva sata, u cilju daljnjeg ublažavanja glavobolje ili liječenja povratne glavobolje. Savjetuje se ne ordinirati više od dvije doze lijeka u tijeku 24 sata. Također, preporuča se i petodnevno razdoblje apstinencije od lijeka nakon primjene, što znači da bi se lijek mogao koristiti maksimalno do 6 puta mjesečno (TABLICA 3).

Interakcije triptana i kontraindikacije za primjenu

Triptani se ne smiju ordinirati istovremeno s ergotima alkaloida, kao ni s njihovim derivatima. Istovremena uporaba triptana i ergotamina nije dopuštena zbog povišenog rizika generaliziranog vazospazma.^{19,20}

Triptani su kontraindicirani u bazilarnoj migreni, nekontroliranoj hipertenziji, ishemijskoj kardiomiopatiji kao i u Prinzmetalovoj angini.^{19,20}

S izuzetkom naratriptana, te almotriptana koji se tek djelomično metabolizira putem MAO-A, triptani se metaboliziraju putem monoamin oksidaze A (MAO-A). Stoga istovremena upotreba inhibitora MAO-A podiže plazmatsku razinu triptana, te se rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan ne smiju propisivati pacijentima koji uzimaju MAO-A inhibitore – kao i unutar dva tjedna od prekida uzimanja tih lijekova. S obzirom da se MAO inhibitori često koriste u osoba s depresijom, te da je komorbidnost migrene i depresije nerijetka pojava, ovaj podatak nesumnjivo ima značajnu kliničku važnost.^{2,7,8,16,19,31}

Ne savjetuje se ni istovremena uporaba triptana sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI).

Od značajnijih interakcija s drugim lijekovima – osim inhibitora MAO-A – spomenimo interakciju rizatriptana i zolmitriptana s propranololom (porast razine rizatriptana/zolmitriptana). Zanimljivo je da se ta interakcija ne javlja s drugim beta-blokatorima. Cimetidin također interferira s metaboličkom razgradnjom zolmitriptana, povišujući njegovu serumsku razinu i produljujući njegov poluživot.^{19,23,31}

Zaključak

Što su poželjne osobine idealnog sredstva za liječenje migrenskog napadaja? Mogući odgovori su višestruki: prikladnost za uporabu, brz nastup djelovanja, visoka učinkovitost, dobra podnošljivost,

Tablica 2. Učinkovitost i tzv. "terapijski dobitak" pojedinih triptana ocijenjeni dva sata nakon primjene, izraženi u postotcima

Pripravak	Povlačenje glavobolje (%)	Terapijski dobitak (%)*
Sumatriptan (6 mg s.c.)	82 (80-85)	51 (39-63)
Sumatriptan (20 mg n.s.)	73 (60-86)	42 (28-55)
Eletriptan (80 mg)	72 (68-77)	42 (30-53)
Zolmitriptan (2.5 mg)	64 (59-69)	34 (27-41)
Rizatriptan (10 mg)	73 (69-73)	34 (30-38)
Sumatriptan (50 mg p.o.)	56 (51-61)	33 (29-36)
Eletriptan (40 mg)	59 (54-65)	31 (22-41)
Almotriptan (25 mg)	63 (57-68)	23 (19-27)
Naratriptan (2.5 mg)	48 (45-51)	21 (18-24)
Frovatriptan (2.5 mg)	40 (34-46)	16 (12-20)

*Terapijski dobitak: % ispitanika s povlačenjem glavobolje – % placebo respondera.

Izvor: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, ur. Wolff's Headache and Other Head Pain, 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2001:168.

Tablica 3. Usporedba nekih karakteristika pojedinih triptana: brzina djelovanja, rana učinkovitost, podnošljivost, učestalost povratne glavobolje te raznovrsnost ponuđenih formulacija lijeka

Brzina djelovanja pripravka	sumatriptan s.c. > sumatriptan nazalni sprej = rizatriptan > zolmitriptan > sumatriptan tableta = almotriptan > naratriptan
Rana učinkovitost pripravka (nakon 1 i nakon 2 sata)	sumatriptan s.c. > rizatriptan > sumatriptan nazalni sprej = zolmitriptan > sumatriptan tableta = almotriptan > naratriptan
Bolja podnošljivost pripravka	naratriptan = almotriptan > sumatriptan tableta = zolmitriptan = rizatriptan > sumatriptan nazalni sprej > sumatriptan s.c.
Manja učestalost povratne glavobolje	naratriptan = almotriptan < zolmitriptan = rizatriptan = sumatriptan s.c., tableta i nazalni sprej
Veća mogućnost izbora načina primjene	sumatriptan > rizatriptan = zolmitriptan > naratriptan = almotriptan

dostupnost na tržištu. Triptani u mnogočemu odgovaraju ovim kriterijima. Ukoliko se ispravno primjenjuju, oni predstavljaju učinkovite, pouzdane, sigurne i dobro podnošljive lijekove izbora u liječenju akutnog migrenskog napadaja.

Činjenica je da učestalost upotrebe triptana ovisi i o razini javnog zdravstva, te o obaviještenosti bolesnika. Primjerice, od hipotetskih 14.000.000 migrenskih ataka godišnje u Švedskoj njih se 20% kupira triptanima, dakle svaka peta migrenska glavobolja. Podatak je, jasno, utemeljen na podacima o prodaji triptana. Istovremeno, od hipotetskih 110.000.000 migrenskih ataka godišnje u Turskoj samo se njih 0,05% liječi triptanima – tj. svaka 20.000. migrenska glavobolja!³⁵

S druge strane, neprimjerena uporaba tih lijekova najčešće je posljedica nekritične primjene triptana u svim vrstama glavobolja, tj. primjena u nemigrenskim glavoboljama. Ova je pogreška najčešća u populaciji bolesnika koji istovremeno koriste i velike doze analgetika, ili ergotamina, što najčešće dovodi do razvoja glavobolje ovisne o lijekovima (*drug-dependent headache*). **M**

LITERATURA

- Dahlof CG. Sumatriptan: pharmacological basis and clinical results. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(suppl 1):35-45.
- Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, i dr. Serotonin and migraine. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:587-98.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, i dr. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000; 123:9-18.
- Humphrey PPA, Feniuk W, Perren M, i dr. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like agonist, FR43175. *Cephalalgia* 1989; 9(Suppl 9):23-33.
- Diener HC. Pharmacological approaches to migraine. *J Neural Transm Suppl.* 2003; 64:35-63.
- Saxena PR, Ferrari MD. 5HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10:200-4.
- Dechant KL, Clissold 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.
- Fowler PA, Lacey LF, Thomas M, i dr. The clinical pharmacology, pharmacokinetics, and metabolism of sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31:291-4.
- Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998; 18:532-8.
- Gross ML, Kay J, Turner AM, i dr. Long-term efficacy of subcutaneous sumatriptan using a novel self-injector. *Headache* 1995; 35:601-6.
- Cady RK, Rubino J, Crummett D, i dr. Oral sumatriptan in the treatment of recurrent headache. *Arch Fam Med* 1994; 3:766-72.
- Ekbohm K, Monstad I, Prusinski A, i dr. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose-comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:63-9.
- Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, i dr. Efficacy and safety of sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998; 38:184-90.
- Dahlof C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999; 19:769-78.
- Weidmann E, Unger J, Blair S, i dr. An open-label study to assess changes in efficacy and satisfaction with migraine care when patients have access to multiple sumatriptan succinate formulations. *Clin Ther* 2003; 25:235-46.
- Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain* 2002; 97:247-57.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668-75.
- Marcus DA. Establishing a standard of speed for assessing the efficacy of the serotonin 1B/1D agonists (triptans). *Arch Neurol* 2001; 58:1056-8.
- Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60:1259-87.
- Adelman JU, Lewit EJ. Comparative Aspects of Triptans in Treating Migraine. *Clin Cornerstone* 2001; 4(3).
- Editorial. Individualised Therapy for Migraine Possible as the Triptan Family Expands. *Drug Ther Perspect* 2001; 17:4-10.
- Dahlof CG, Rapoport AM, Sheffell FD, Lines DR. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Clin Ther* 1999; 21:1823-36.
- Goldstein J, Ryan R, Jiang K, i dr. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Headache* 1998; 38:737-47.
- Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, i dr. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38:748-55.
- Dulli DA. Naratriptan: an alternative for migraine. *Ann Pharmacother* 1999; 33:704-11.
- Boussier MG, D'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. *J Intern Med* 1993; 234:211-6.
- Salonen R, Sairis J. Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia* 1999; 19:16-9.
- Welch KM, Mathew NT, Stone P, i dr. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20:687-95.
- Dahlof CG, Mathew N. Cardiovascular safety of 5HT_{1B/1D} agonists – is there a cause for concern? *Cephalalgia* 1998; 18:539-45.
- Houghton LA, Foster J, Whorwell PJ, i dr. Is chest pain after sumatriptan oesophageal in origin? *Lancet* 1994; 344: 985-6.
- Tepper SJ, Rapoport AM. The triptans: a summary. *CNS Drugs* 1999; 12:403-17.
- 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.
- Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hopppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004; 62:883-7.
- Singhal AB, Caviness VS, Begleiter AF, Mark EJ, Rordorf G, Koroshetz WJ. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002; 58:130-3.
- Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache* 1999; 39(suppl 2):20-6.