

Rola tryptanów w leczeniu napadów migreny

Jacek J. Rożniecki

Częstość ataków migreny różni się znacząco u poszczególnych osób, choć obraz kliniczny tego bólu głowy jest zwykle zbliżony. Jednostkowy napad migreny trwa zwykle od kilku godzin do kilku dni i jest zawsze uciążliwy ze względu na znaczne lub bardzo duże nasilenie bólu głowy, towarzyszące nudności, często wymioty. Dodatkowo, nadwrażliwość na bodźce i wzmaganie się objawów pod wpływem aktywności utrudniają czy wręcz uniemożliwiają w czasie napadu pracę zawodową, czasem nawet codzienne funkcjonowanie. O ile u chorych z częstymi atakami migreny istotne jest ciągłe leczenie profilaktyczne redukujące częstość napadów, to dla każdego chorego z migreną najważniejsze jest doraźne leczenie pojedynczego ataku bólu. Pacjent podczas ataku migreny potrzebuje efektywnego leku, który szybko zakończy jego cierpienia związane zarówno z bólem głowy, jak i objawami towarzyszącymi.

Grupą leków najdłużej i najszerzej stosowaną w zwalczaniu bólów głowy, także migrenowych, pozostaje liczna pula niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Część z nich, poza różnie silnie wyrażonymi właściwościami przeciwgorączkowymi i przeciwzapalnymi, wykazywała także znaczne działanie przeciwbólowe, największą „karierę” zrobiły dwa z nich – kwas acetylosalicylowy (popularna aspiryna) oraz paracetamol (acetaminofen). Leki z tej grupy zwykle jednak tylko uśmierzają ból, nie likwidują go ani szybko, ani zupełnie, nie usuwają objawów towarzyszących, przeciwnie, zwłaszcza aspiryna, mogą nasilić dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Lekiem, który okazał się dużo bardziej skuteczny w przerywaniu ataku migrenowego, był wyciąg ze sporyszu – ergotamina. W praktyce klinicznej stosowana jest pochodna tego alkaloidu – winian ergotaminy. Jest on często łączony w jednym preparacie z kofeiną, np. w dostępnym na Zachodzie leku Caffergot czy w polskim leku Cofecorn. Efektywność ergotaminy była tłumaczona naczyniową teorią patogenezы migreny, sformułowaną w latach 40. XX w. przez Wolfa [1], którą z kolei wspierały jako argumenty właściwości farmakologiczne tego leku. Powszechnie wiadomo bowiem było, iż lek ten kurczy naczynia krwionośne, zwłaszcza bogate w mięśniówkę tętnicę, a także podnosi ciśnienie tętnicze i działa inotropowo na serce. Teoria Wolfa zakładała, że atak migreny spowodowany przez czynniki wewnątrzustrojowe lub zewnątrzustrojowe rozpoczyna się skurczem dużego naczynia mózgowego lub szyjnego, w wyniku którego może lokalnie dojść nawet do zmniejszenia perfuzji w pewnym rejonie mózgu, co może się manifestować wystąpieniem aury migrenowej. W następnej fazie napadu migreny naczynia mózgowie ulegają rozszerzeniu, i to w nadmiernym stopniu. Wiotka ściana rozszerzonego na-

czynia staje się wówczas szczególnie wrażliwa na uderzenia fali tętna, co z kolei odczuwane jest przez chorego jako ból, który może utrzymywać się przez wiele godzin, a nawet dni.

Wśród licznych mediatorów naczyniowych, które mają odgrywać patogenetyczną rolę w ataku migreny, szczególne miejsce od dawna zajmuje serotonina (5-hydroksytryptamina). Już w 1961 r. Sicuteri opisał, iż w napadzie migreny wzrasta wydalanie tej aminy z moczem [2], a Curran, Hinterberger i Lance 2 lata później odnotowali spadek stężenia serotoniny w osoczu podczas ataku migrenowego [3]. Przypuszczano, że zjawiska te są konsekwencją aktywacji płytek krwi – głównego magazynu tej aminy w krwiobiegu [4]. Zaobserwowano także, iż substancje uwalniające z płytek krwi serotoninę, jak rezerpina czy fenfluramina, zarówno wywołują, jak i nasilają ból głowy, także te o charakterze migreny.

Pierwsze strategie terapeutyczne dotyczące serotoniny z uwzględnieniem jej roli w mechanizmie powstawania bólów głowy polegały wprawdzie na stosowaniu leków antyserotoninowych, np. metysergidu – antagonisty receptora 5-HT₂ – ale było to podejście profilaktyczne, a nie próba leczenia doraźnego ataku migreny [5]. Z drugiej strony wiadomo było, że ergotamina, istotnie skuteczna w przerywaniu napadu migreny, jest agonistą, i to dość niespecyficznym, receptora serotoninowego. Ergotamina to ponadto także ligand dla receptorów cholinergiczych i dopaminergiczych, co jeszcze bardziej potęguje jej niespecyficzne działanie. Bardziej precyzyjne określenie wielorakich efektów działania ergotaminy stało się możliwe w wyniku znacznego postępu wiedzy o receptorach neuromediatorów i mediatorów naczyniowych, zwłaszcza serotoniny. Odkryto i sklasyfikowano wiele podgrup receptora 5-HT różniących się efektem biologicznym [6]. Z niespecyficznym działaniem ergotaminy wiążą się liczne objawy uboczne jej stosowania – nudności i wymioty (efekt stymulacji receptorów dopaminowych D₂ oraz serotoninowych 5-HT_{1A}), uczucie zmęczenia i ogólne osłabienie, zawroty głowy oraz niepożądane efekty naczyniowe (efekt stymulacji receptorów adrenergicznych alfa1 i alfa2 oraz receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}) [7].

Receptory serotoninowe mają bardzo rozległą reprezentację w różnych narządach człowieka, a z klinicznego punktu widzenia najważniejsze są te, które są zlokalizowane w sercu i dużych naczyniach, oraz receptory wewnętrzzaskowe. Te ostatnie mają dwie główne pule – wewnątrz mózgową i naczyniową. Badania nad lekami o pożądanym działaniu przeciwbólowym w ataku migreny starały się wyodrębnić strategiczne dla tego celu podtypy receptora serotoninowego, co zaowocowało wskazaniem na dwa z nich – 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Pierwszy z tych

podtypów ma główną lokalizację w ścianie naczyń mózgowych i oponowych, a receptory 5-HT_{1D} są przede wszystkim zlokalizowane na zakończeniach neuronów układu nerwu trójdzielnego, zarówno tych dochodzących do naczyń, jak i tych kończących się w pniu mózgu – w sąsiedztwie jądra nerwu trójdzielnego. Stymulacja odnośnych receptorów powoduje – w pierwszym przypadku – skurcz naczyń, w drugim zaś – efekt hamowania antydromowego uwalniania neuropeptydów (np. SP i CGRP) na naczyniowych zakończeniach włókien c nerwu trójdzielnego oraz hamowanie ortodromowej transmisji bodźców bólowych w strukturach centralnych układu nerwu trójdzielnego [8]. Zjawiska te legły u podłoża tzw. neurogennej teorii patomechanizmu migreny odwołanej i uzupełnionej przez Moskowitza [9]. Według tej koncepcji ból migrenowy jest efektem zapalenia neurogennego w oponach mózgu (wysięku osocza poza łożysko naczyniowe), które powstaje na skutek antydromowego uwalniania neuropeptydów w tym rejonie. Dalsze badania (wykorzystujące pozytronową emisyjną tomografię) potwierdziły także istotną rolę mechanizmów ośrodkowych (w miejscu sinawym, jądrze szwu oraz okołowodociągowej substancji szarej) w powstawaniu bólów głowy.

Doświadczenia z wykorzystaniem leków – pierwotnie ergotaminy – upewniły badaczy, iż wpływają one zarówno na średnicę naczyń wewnątrzczaszkowych (w tym oponowych), kurcząc je, jak i na zapalenie neurogenne, hamując efekt uwalniania neuropeptydów i wysięku osocza poza naczynia oponowe. Ponieważ ergotamina wykazywała ponadto wiele innych efektów, które z klinicznego punktu widzenia nazwano by w tym przypadku ubocznymi lub niepożądanymi, badania skupiły się na wygenerowaniu leku/leków o selektywnym działaniu na wspomniane receptory 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Oba te podtypy receptorów stały się strategicznym celem podejścia farmakoterapeutycznego także z tego względu, iż pierwotna – naczyniowa – teoria patogenezy migreny została połączona w całość z teorią zapalenia neurogennego. Pożądany efekt farmakologiczny winien wynikać z punktu uchwytu leku zarówno w naczyniach wewnątrzczaszkowych (choć nie na obwodzie naczyniowym, np. w naczyniach wieńcowych), jak i w zakończeniach nerwowych na obwodzie (w obrębie czuciowej części układu nerwu trójdzielnego), a ponadto w centralnych strukturach mózgu (pniu mózgu), hamując nocyceptywny mechanizm generowania i transmisji bólu [8].

Pierwszym z leków o selektywnym działaniu na receptory 5-HT_{1B/1D} był **sumatriptan**. Lek ten, podobnie jak inne tryptany, jest pochodną indolu i wykazuje bardzo duże podobieństwo konformacji do serotoniny czy tryptofanu. Pierwsza publikacja na temat efektywności sumatriptanu w doraźnym leczeniu ataku migreny ukazała się w czasopiśmie *Lancet* [11]. Przedstawiono w niej wyniki podawania dożylnego leku – u ok. 3/4 pacjentów ból ustąpił lub przynajmniej bardzo znacząco zmniejszył się już po 10–20 min od iniekcji. Zauważono ponadto, iż lek ten nie tylko znacznie skraca czas trwania bólu i jego na-

ężenie, ale również eliminuje główne objawy towarzyszące – nudności i wymioty, nadwrażliwość na hałas, światło i zapachy. W Polsce dostępne są preparaty handlowe sumatriptanu pod nazwami Imigran, Sumamigren, Sumigra i – najnowszy – Cinie.

Efektywność sumatriptanu na skalę, która nie cechowała wcześniej żadnego innego leku stosowanego w celu przerywania ataku migreny, stała się dla innych firm farmaceutycznych przyczynkiem do intensywnych badań klinicznych nad kolejnymi selektywnymi agonistami receptora serotoninowego 5-HT_{1B/1D}. Niebawem pojawiły się kolejne tryptany – zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan, naratriptan, frowatriptan, almotriptan. Pierwsze trzy są dostępne na polskim rynku: zolmitriptan – Zomig, rizatriptan – Maxalt, oraz eletriptan – Relpax, również w tabletkach.

Całą rodzinę tryptanów cechuje bardzo duża skuteczność nie tylko w porównaniu z placebo, ale i z innymi lekami stosowanymi w doraźnym leczeniu migreny. Równie ważną, choć rzadziej podkreślaną zaletą jest stosunkowo duże bezpieczeństwo stosowania tych leków i względnie rzadkie pojawianie się niegroźnych efektów ubocznych [12]. Główną obawą towarzyszącą wprowadzaniu pierwszego, a potem i następnych tryptanów było ich potencjalne działanie kurczące na tętnice wieńcowe i – w konsekwencji – zaostrzenie/wystąpienie choroby niedokrwiennej serca lub wręcz zawału mięśnia sercowego. Powodem takich obaw był występujący u kilku procent pacjentów przyjmujących tryptany ból/ucisk w klatce piersiowej lub w gardle. Istotnym argumentem na rzecz szczególnej ostrożności przy stosowaniu leku u chorego z czynnikami ryzyka chorób naczyniowych było bardzo duże podobieństwo substancji leczniczej do kurczącej naczynia wieńcowe serotoniny, a ponadto podobny efekt naczyniowy i kliniczny jak po ergotaminie. Ten ostatni lek rzeczywiście znamiennie kurczy naczynia wieńcowe i może być niebezpieczny dla pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Badania porównawcze ergotaminy i tryptanów wykazały jednak bardzo istotne różnice w powinowactwie obu tych leków do receptorów serotoninowych w sercu i naczyniach wewnątrzczaszkowych, wskazując na znacznie większe bezpieczeństwo stosowania tych drugich. Jedną z podstawowych różnic leży już w samym rozlokowaniu i gęstości receptorów podtypu 5-HT_{1B}, z którymi selektywnie łączą się tryptany. Gęstość ta jest znacząco większa w tętnicach wewnątrzczaszkowych niż w naczyniach wieńcowych [13]. Wykładnikiem fizjologicznym/klinicznym tej różnicy lokalizacji i gęstości receptora podtypu 5-HT_{1B} jest znacząca różnica wielkości skurczu jednych i drugich naczyń tętniczych po stymulacji specyficznym działającym tryptanem i niespecyficznie wiążącą się z receptorami 5-HT serotoniną [13]. Wiązanie ligandów przez receptory serotoninowe w tętnicach wieńcowych wykazuje bardzo zbliżone wartości dla wszystkich badanych tryptanów, a zarazem, w zakresie dawek terapeutycznych leków, jest ono ponad czterokrotnie słabsze niż wiązanie przez

te receptory ergotaminy [14]. Jeszcze jeden ważny argument świadczący na korzyść tryptanów w odniesieniu do ergotaminy dotyczy czasu wiązania się ligandu do receptorów serotoninowych. Jest on wielokrotnie dłuższy w przypadku ergotaminy niż w przypadku tryptanów, w warunkach *ex vivo* nie zmniejsza się nawet po wielokrotnym przepłukiwaniu receptorów/tętnic wieńcowych [14], w praktyce klinicznej – może trwać nawet kilka dni. Dlatego bardzo łatwo o przedawkowanie ergotaminy i długotrwałe *zablokowanie* receptorów serotoninowych przez nią, w przeciwieństwie do sytuacji, w której tryptan mógłby być przyjęty ponownie lub kilkakrotnie w krótkim odstępie, nie dając mimo to z powodu krótkiego czasu związania z receptorem długo utrzymujących się objawów przyłączenia ligandu. Okazało się także, że opisywany przez pacjentów ból w klatce piersiowej w kilkanaście, kilkadziesiąt minut po zażyciu tryptanu nie koreluje z żadnymi zmianami w elektrokardiogramie sugerującymi niedokrwienie [15], a jest najprawdopodobniej odczuciem będącym wynikiem skurczu/skurczów mięśni przelyku, które również, choć w niewielkiej liczbie, zawierają receptory serotoninowe. Istnieją również poglądy, że owe nieprzyjemne doznania w klatce piersiowej są wynikiem skurczu naczyń płucnych [16].

Inne objawy uboczne są łagodne i przejściowe. Najczęściej występuje senność, rzadziej zaburzenia koncentracji, spadek nastroju i ogólnej aktywności. Objawy te zdecydowanie najrzadziej występują po almotriptanie, ale rzadko także po naratriptanie i sumatriptanie, najczęściej zaś po rizatriptanie, zolmitriptanie i eletriptanie [17].

Warto wspomnieć, że choć tryptany są grupą leków z wyboru w doraźnym leczeniu migreny, migrena nie jest jedynym bólem głowy, w którym udowodniono wysoką skuteczność tych leków. Kilka niezależnych, w tym także kontrolowanych za pomocą placebo, badań klinicznych wykazało znamienne efektywność leków tej grupy w skracaniu napadów klastrowego bólu głowy [18, 19]. Bóle klastrowe, które zwykle trwają 30–40 min, po podskórnym podaniu sumatriptanu ustępowały już po 4–17 min.

Trzeba wyraźnie podkreślić, że tryptany są bezdyskusyjnie najlepszymi lekami do doraźnego leczenia migreny – należy o tym poinformować pacjenta oraz stworzyć mu możliwość takiej terapii. Niestety, leki te są stosowane wciąż przez niewielki procent chorych, którzy mogliby odnieść bardzo wymierne korzyści z ich przyjmowania. Wynika to w pewnej mierze z niedostatecznej wiedzy lekarzy na temat tryptanów – zarówno ich rodzajów, dostępności, właściwości, skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Stosunkowo często lekarze nie przepisują tryptanów, obawiając się wystąpienia poważnych objawów ubocznych. W kontekście wieloletnich badań nad tymi lekami wiadomo jednak, iż przy zachowaniu ostrożności w zalecaniu ich chorym z niestabilnym nadciśnieniem tętniczym, arytmią i w zaawansowanym wieku (u których migrena jest wszak znacznie rzadsza) leki te można bezpiecznie stosować, uważając jedynie, by nie przekraczać dopuszczalnych dawek (na dzień czy na tydzień). Oczywiście, podstawą

skutecznego działania i satysfakcji pacjenta z leczenia jest stosowanie leku ze wskazania, jakim jest migrena, a nie z powodu codziennego bólu głowy lub innych przewlekłych bólów głowy. Dlatego powodzenie leczenia w pierwszym rzędzie zależy od wiedzy i doświadczenia lekarza, który musi trafnie postawić diagnozę.

Piśmiennictwo

1. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatr 1938; 39: 737-63.
2. Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy 1961; 19: 55-8.
3. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain 1965; 88: 997-1010.
4. Paasonen MK. Release of 5-hydroxytryptamine from blood platelets. J Pharm Pharmacol 1965; 17: 681-97.
5. Joyce DA, Gubbay SS. Arterial complications of migraine treatment with methysergide and parenteral ergotamine. Br Med J 1982; 285: 260-1.
6. Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: molecular, biochemical and physiological characterization. Trends Neurosci 1988; 11: 496-500.
7. Goadsby PJ. Serotonin receptors and the acute attack of migraine. Clin Neurosci 1998; 5: 18-23.
8. Hargreaves RJ, Shephard SL. Pathophysiology of migraine – new insights. Can J Neurol Sci 1999; 26 (Suppl 3): 12-9.
9. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 6: 157-68.
10. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175. Cephalalgia 1989; 9 (Suppl 9): 23-33.
11. Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. Lancet 1988; 1: 1309-11.
12. Cabarrocas X, Esbri R, Peris F, Ferrer P. Long-term efficacy and safety of oral almotriptan: interim analysis of a 1-year open study. Headache 2001; 41: 57-62.
13. Longmore J, Hargreaves RJ, Boulanger CM, et al. Comparison of the vasoconstrictor properties of the 5-HT_{1D}-receptor agonists rizatriptan (MK-462) and sumatriptan in human isolated coronary artery: outcome of two independent studies using different experimental protocols. Funct Neurol 1997; 12: 3-9.
14. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, et al. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. Circulation 1998; 98: 25-30.
15. Boyce M, Dunn K, Warrington S. Hemodynamic and electrocardiographic effects of almotriptan in healthy volunteers. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37: 280-9.
16. Dodick DW. Triptans and chest symptoms: the role of pulmonary vasoconstriction. Cephalalgia 2004; 24: 298-304.
17. Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. Cephalalgia 2004; 24: 417-24.
18. Ekblom K. Sumatriptan in the management of cluster headache. Rev Contemp Pharmacother 1994; 5: 311-8.
19. Ekblom K, Krabie A, Micelli G, et al. Cluster headache attacks treated for up three months with subcutaneous sumatriptan. Cephalalgia 1995; 15: 230-6.

dr hab. n. med. Jacek J. Rożniński
Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi