

Rola almotryptanu w abortywnym leczeniu migreny

Wojciech Kozubski
Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

- prof. Wojciech Kozubski pobierał honoraria z tytułu prowadzonych wykładów przedstawiające produkty lecznicze firm Pfizer, Teva Inc., Sanofi-Aventis, Glaxosmithkline, Merck Sharp & Dohme.

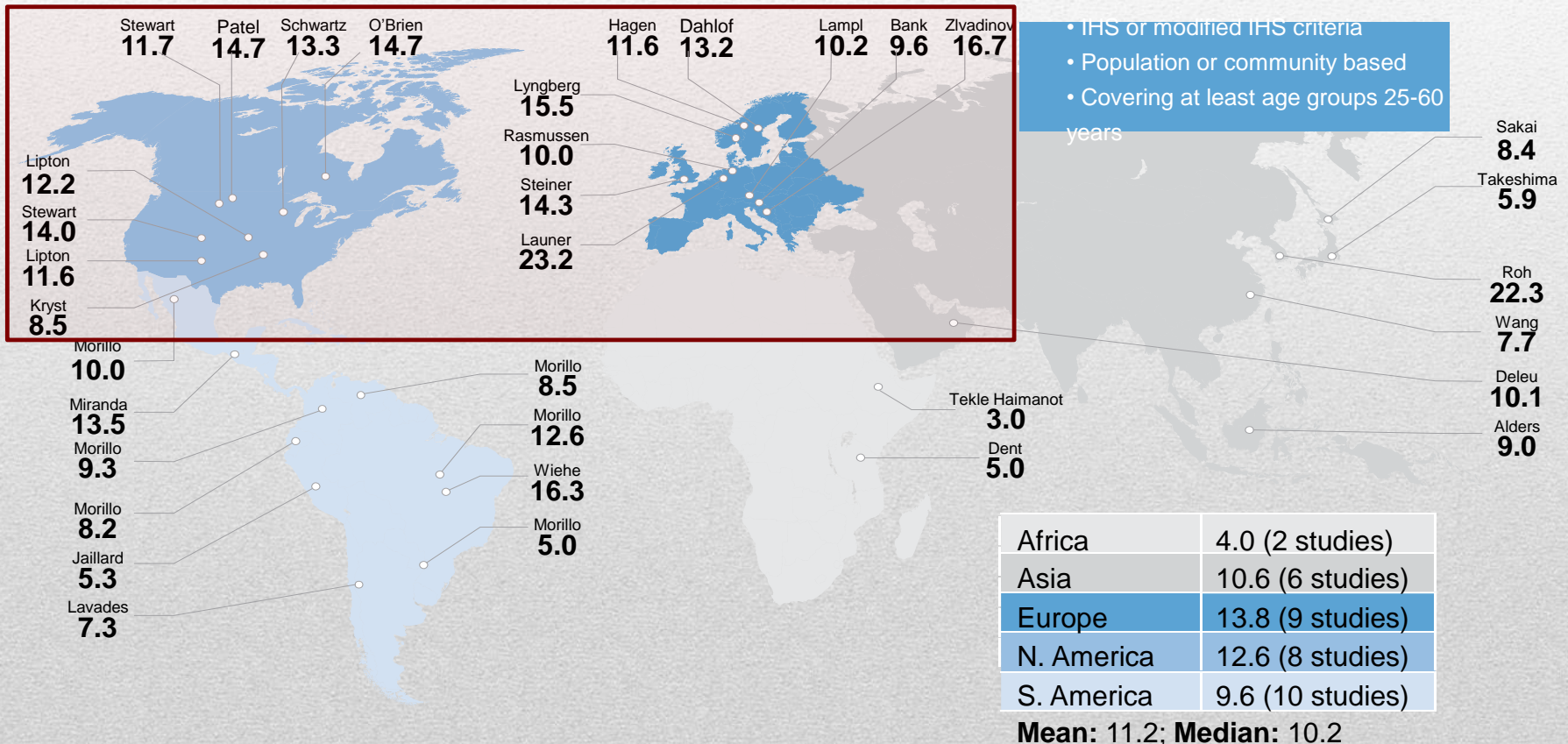
**Deklaracja potencjalnego konfliktu
interesów – w stosunku do obecnej prezentacji:**

- jedna z najczęstszych jednostek nozologicznych w medycynie – 3-cia co do częstości choroba w światowej populacji; stanowi około 16 % bólów głowy wszystkich rodzajów
- jedna z najstarszych opisanych chorób – 6 tys. lat historii
- częstość:
 - kobiety: 8-25%
 - mężczyźni: 6-15%
- średnio w populacji: 15-18% (czy też – bardziej realnie - 10-12%)

Migrena – skala społeczna zjawiska

Rozpowszechnienie migreny na świecie – ~11-13 % populacji

WHO szacuje (2010 r.), że migrena występuje u około 324 milionów osób na całym świecie



- większość chorych na migrenę - ataki o średnim i znacznym nasileniu ⇒
- 75 % cierpiących ma znacznie zmniejszoną zdolność efektywnego funkcjonowania w czasie napadu,
- ograniczony zakres funkcjonowania (ból, mdłości, wymioty, nadwrażliwość sensoryczna) obejmuje czas ok. 2-3 dni po zakończeniu napadu ⇒ ok. tygodniowy okres zaburzonej aktywności,
- w zmniejszeniu wyznaczników jakości życia migrena plasuje się na jednym z I-szych miejsc (wyprzedzając cukrzycę),
- migrena z aurą - istotny (OR ~ 3,0) czynnik ryzyka niedokrwiennej udary mózgu u młodych (25 – 45 r.ż.) kobiet

Migrena - wpływ i znaczenie w życiu pacjenta

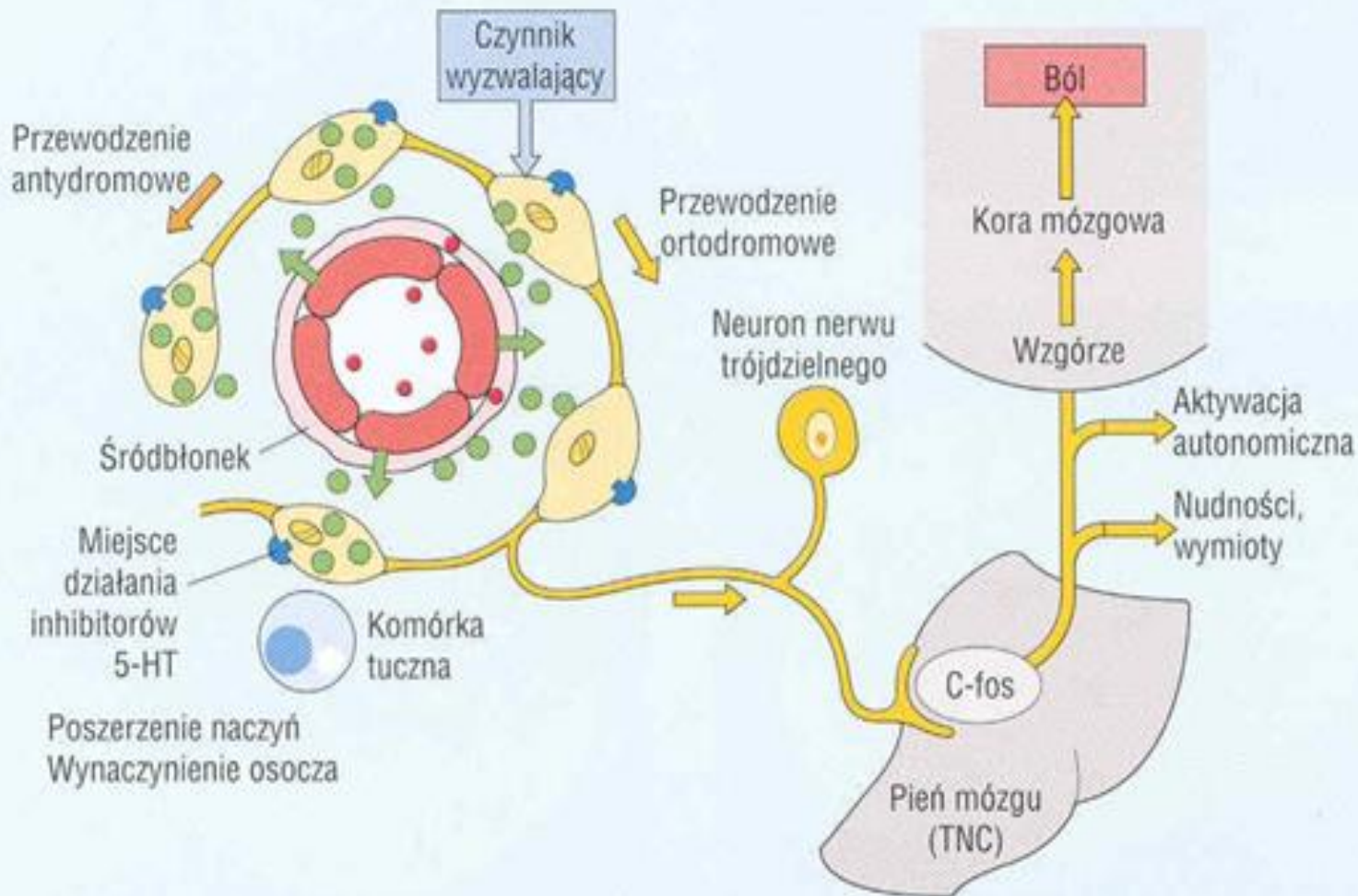
- hipoteza zapalenie neurogennego (jałowego) naczyń oponowych
⇒ kluczowa rola we współczesnych poglądach na patogenezę napadu migreny,
- naczynia oponowe - oplecione siecią neuralną projektowaną z części opuszkowej n. V,
- istotą jest uwalnianie w naczyniówce oponowej aktywnych neuropeptydów: substancji P (SP), neurokininy, peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny i uwalnianie NO ⇒ silne, długotrwałe rozszerzenie naczyń oponowych ≈ ból głowy
- prawdopodobne rola (C)SD w indukcji zapalenia neurogennego (?) ⇒ zintegrowana teoria napadu migreny z aurą,

Zapalenie neurogenne – rola w napadzie migreny:

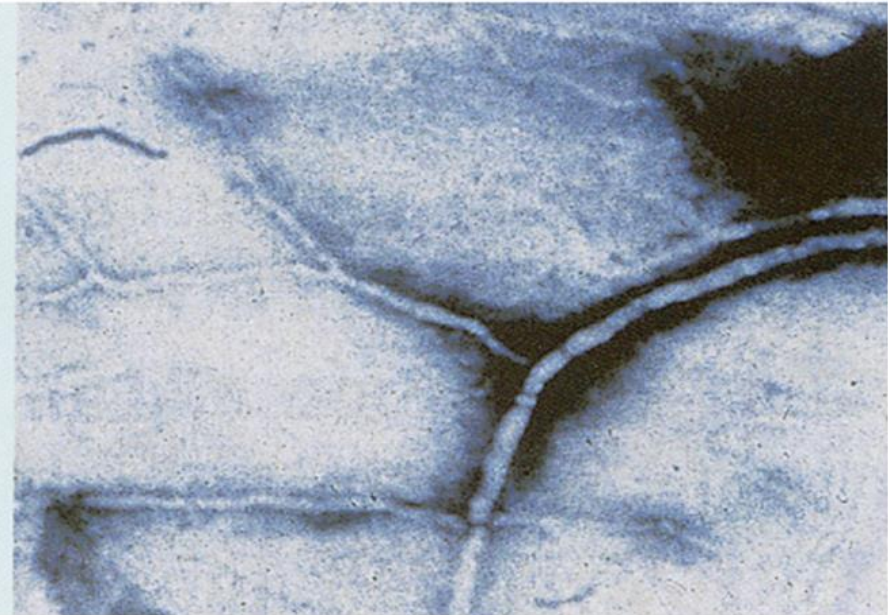
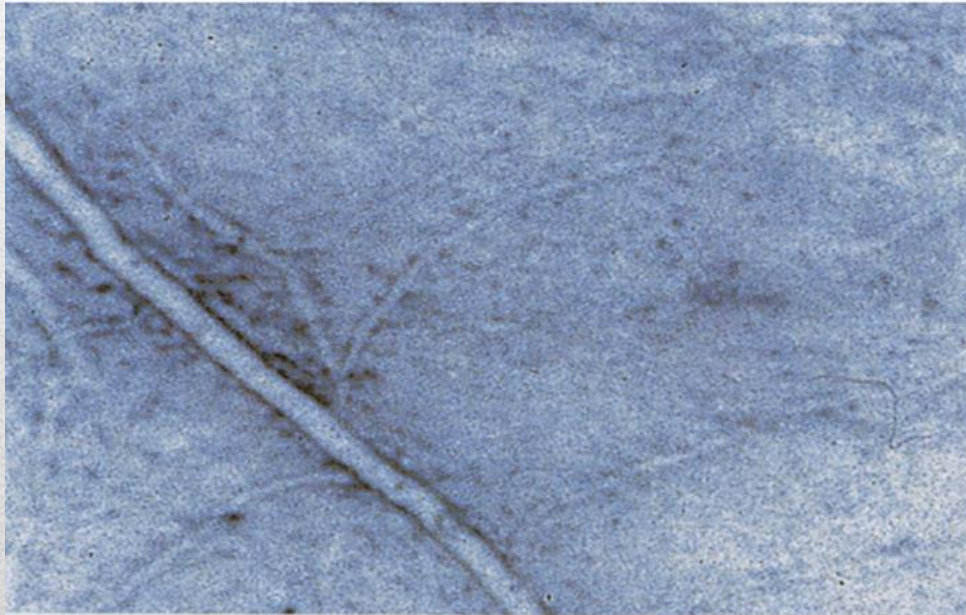
- bezpośredni wpływ naczyniokurczący w stosunku do średnich naczyń mięśniowych (aktywacja 5-HT_{1B}),
- aktywacja 5HT_{1D} ⇒ hamowanie skurczu naczyń, hamownie zapalenia neurogenne ⇒ rola tryptanów w leczeniu abortywnym
- podstawa leczenia abortywnego w migrenie ⇒ leki tryptanowe intensywnie hamują zapalenie neurogenne: indukcja presynaptycznych receptorów dla 5-HT ⇒ hamowanie uwalniania SP, CGRP

Zapalenie neurogenne – rola w napadzie migreny, c.d.:

Neurogenny i naczyniowy patomechanizm napadu migrenowego



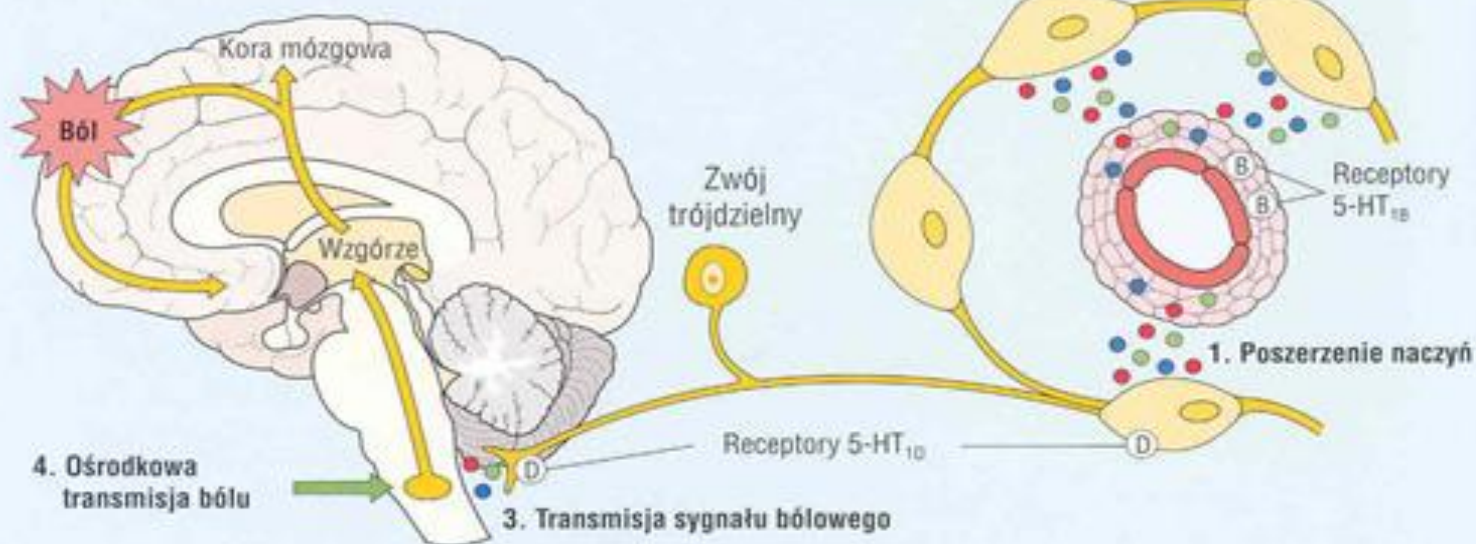
Wpływ pobudzenia nerwu trójdzielnego na naczynia opon w modelu zwierzęcym



Ośrodkowa i obwodowa transmisja bólu w napadzie migreny

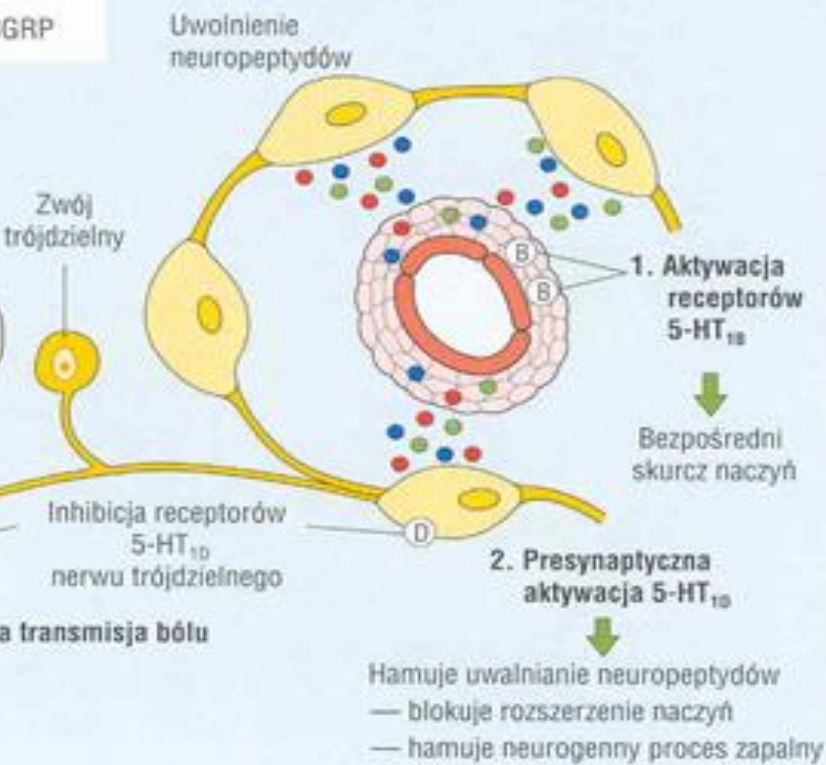
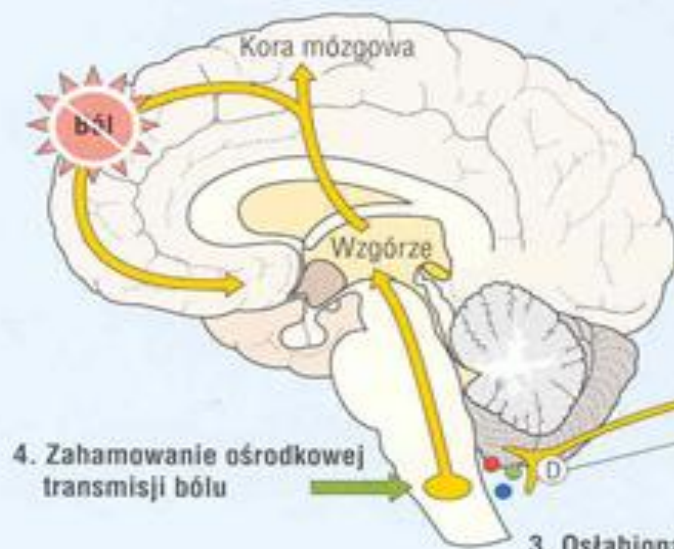
Neuropeptydy

- Neurokinina A
- Substancja P
- CGRP



Rola receptorów 5-HT w rozwoju i leczeniu napadu migreny

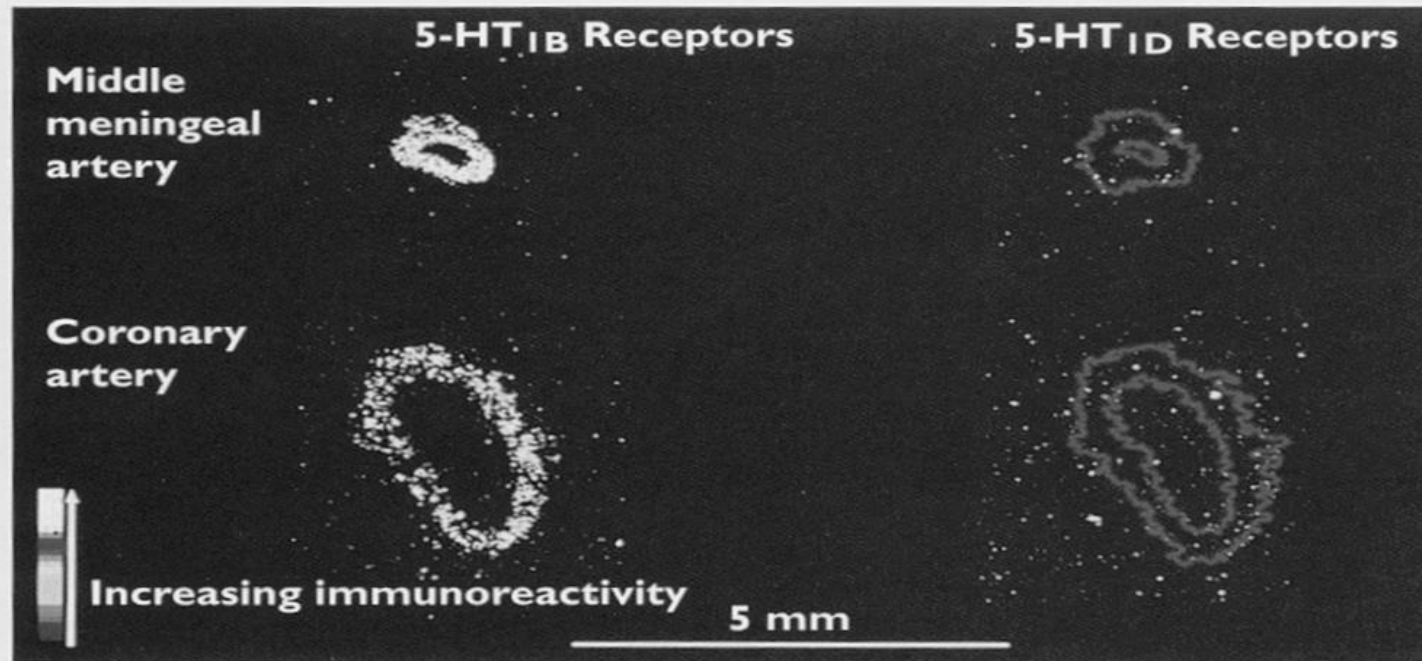
Neuropeptydy
● Neurokinina A ● Substancja P ● CGRP



- działają jako agoniści receptora dla serotoniny – 5-hydroksytryptaminy (5-HT),
- (zwłaszcza) receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} (łączonych częstokroć w jeden funkcjonalny zespół receptorowy - 5-HT_{1B/1D}) a niektóre z leki z tej grupy wykazują również powinowactwo do receptora 5-HT_{1A/1F} - z możliwością oddziaływania ośrodkowego,
- działają hamująco na układ trójdzielny (poprzez receptor 5-HT_{1D}) - ograniczają uwalnianie przez zwój trójdzielny neuropeptydów (CGRP, NPY, neurokininy A, substancji P),
- wpływają hamująco na ośrodkowe drogi przewodzenia bólu poprzez pień mózgu i wzgórze

Leki tryptanowe – *out of shadow*:

Naczynioskurcz - receptory 5-HT_{1B}



Vasoconstriction is 5-HT_{1B} receptor-mediated

Figure 5.13 5-HT_{1B/1D} receptor immunoreactivity in human cranial and coronary arteries. The left column reveals positive immunofluorescence consistent with the presence of 5-HT_{1B} receptors on the blood vessels, while the right column shows negative staining for 5-HT_{1D} receptors. Therefore, it is the agonist effect at 5-HT_{1B} receptors that results in vasoconstriction. Reproduced with permission from Longmore J, Razzaque Z, Shaw D, *et al.* Comparison of the vasoconstrictor effects of rizatriptan and sumatriptan in human isolated cranial arteries: immunohistochemical demonstration of the involvement of 5-HT_{1B} receptors. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:577–82

Sumatryptan -

tabletki (50mg, 100mg)

iniekcje s.c. (6mg)

czopki (25mg)

spray (20mg/0,1ml)

Eletryptan -

tabletki (40 mg, [80 mg])

Rizatryptan -

tabletki (ODT -10mg)

Zolmitryptan -

tabletki (2,5mg; ODT - 5mg)

spray (5 mg/0,1ml)

Naratryptan -

tabletki (2,5 mg; 5 mg)

Almotryptan -

tabletki (12,5 mg)

Frowartyptan -

tabletki (2,5 mg; 5 mg)

Leki tryptanowe – w leczeniu napadu migreny

- początek leczenia - mniejsze dawki \Leftarrow ~ 35-40 % pacjentów oddziałuje na ,połowicze' dawki,
- zróżnicowanie pacjentów i preparatów – sukces jednego z tryptanów nie oznacza (automatycznie) skuteczności innego; sukces terapeutyczny u jednego pacjenta nie oznacza skuteczności danego tryptanu u innego (pacjenta),
- tryptany długo- i krótko wiążące się z ligandem - rola tryptanów w szybkości oddziaływania (niski T_{max}) nawrotowości napadu (wysoki T_{max}),

Leki tryptanowe w leczeniu migreny - *specialia*

- zalecana dawka: 12,5mg/ napad
- szybkość działania: T max – 1,5 – 1,9hrs
- długość działania: T_{1/2} - 3,5h
- metabolizm: MAO-A (CYP3A4, CYP2D6) ⇒ brak istotnych interakcji z innymi lekami

Almotryptan - nowy uczestnik gry na rynku

- największa doustna biodostępność wśród tryptanów,
- półokres eliminacji – 3-4 hrs,
- pacjenci nie reagujący na inne tryptany (w danym napadzie) - oddziałują na almotryptan
- ~ 40 % pacjentów wolna od bólu w 2-giej godzinie po zażyciu leku ⇒ almotryptan, obok rizatryptanu i eletryptanu (80 mg) wśród najskuteczniejszych w 2-giej godzinie po pobraniu leku,
- koherencja oddziaływania - jedna z najwyższych wśród grupy leków - 75 % pacjentów odpowiada na leczenie w 2-óch z 3-ech napadów,
- przy najwcześniejszym pobraniu leku – 75% pacjentów wolnych od bólu w 2-giej godzinie,
- brak nawrotowości (w 1-szej dobie leczenia) ~ 70 % pacjentów

Almotryptan - *specialia*

50% zmniejszenie bólu po 2h

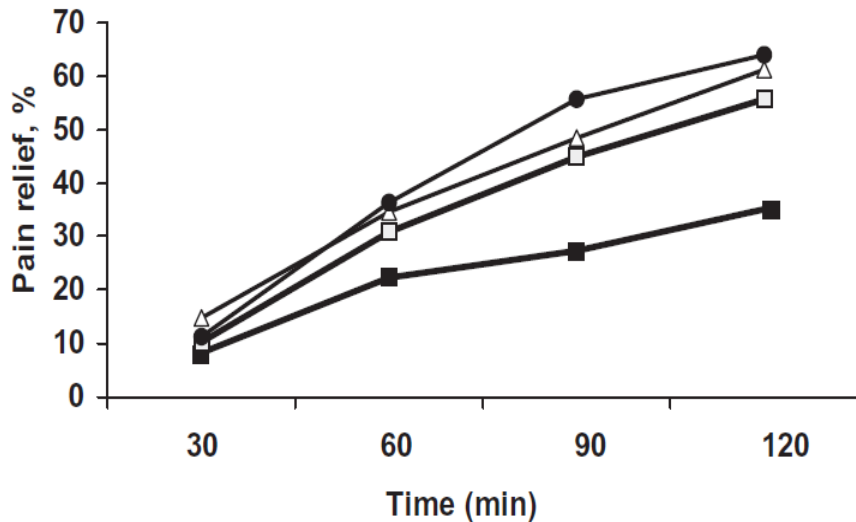


Figure 1 Percentage of patients who reported pain relief in the 2-h interval following dosing with placebo (■, $n = 355$), almotriptan 6.25 mg (□, $n = 527$), almotriptan 12.5 mg (△, $n = 721$) and almotriptan 25 mg (●, $n = 352$) using fixed-effects model. $P \leq 0.05$ for almotriptan 12.5 mg vs. placebo at all time points and for almotriptan 6.25 mg and 25 mg vs. placebo at 60, 90, and 120 min.

ustąpienie bólu po 2h

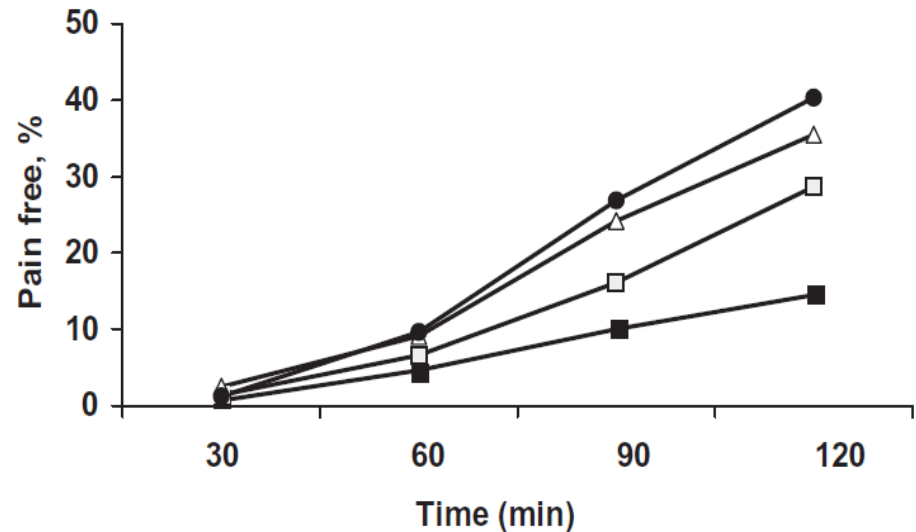
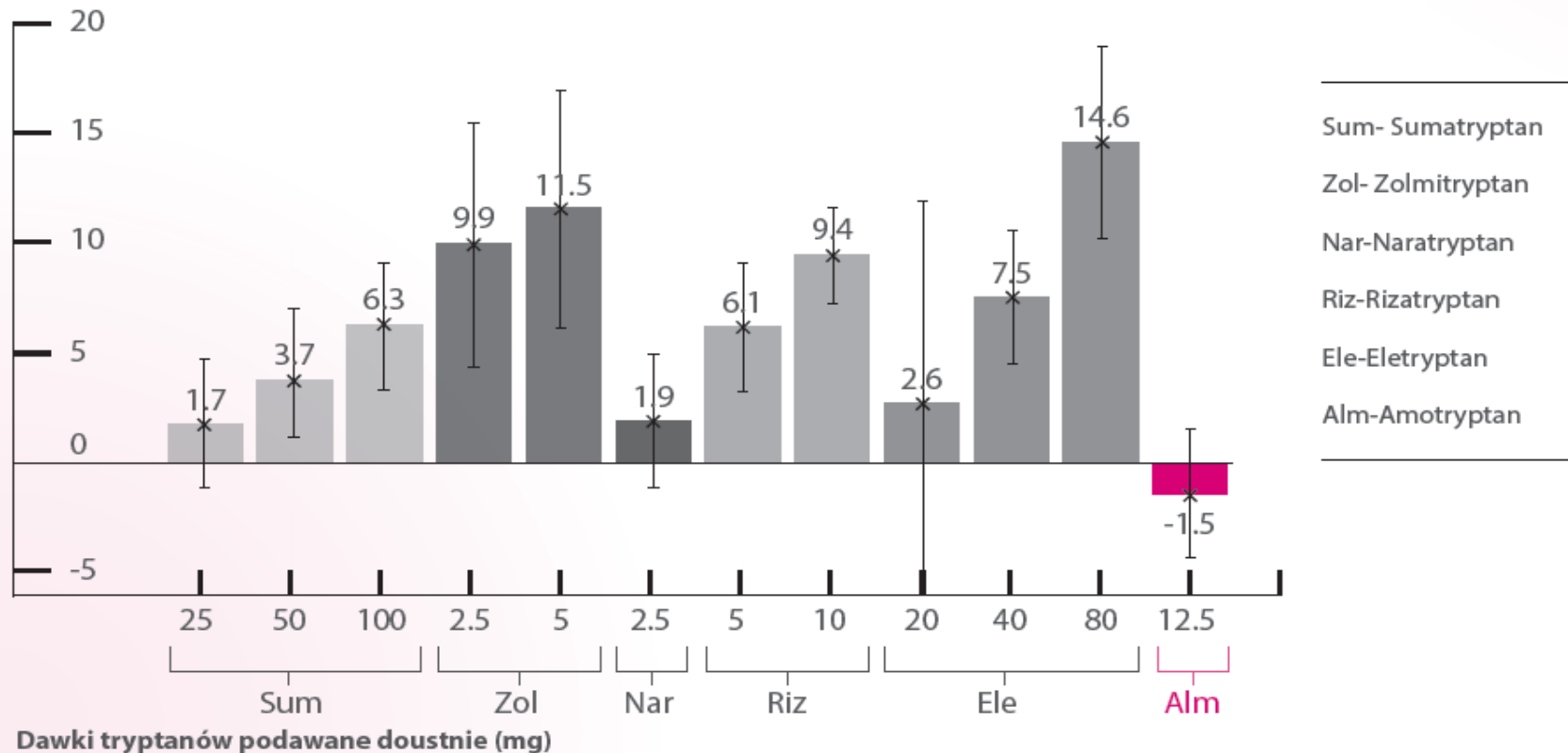


Figure 2 Percentage of patients who reported pain free in the 2-h interval following dosing with placebo (■, $n = 355$), almotriptan 6.25 mg (□, $n = 527$), almotriptan 12.5 mg (△, $n = 721$) and almotriptan 25 mg (●, $n = 352$) using fixed-effects model. $P \leq 0.05$ for almotriptan 12.5 mg vs. placebo at all time points, for almotriptan 6.25 mg vs. placebo at 90 and 120 min and for almotriptan 25 mg vs. placebo at 60, 90, and 120 min.

Odsetek działań niepożądanych ze strony OUN (% pacjentów)



Tryptany charakteryzujące się najniższym odsetkiem działań niepożądanych ze strony OUN **powinny być rekomendowane pacjentom, którzy muszą pozostać aktywni pomimo napadu migreny** lub którzy doświadczają niepożądanych działań ze strony OUN (np. senność, zmęczenie, drżenia) związanych z dotychczas stosowanymi tryptanami.⁶

Almotryptan – działania niepożądane:

- parestezje (około 11%)
- zawroty głowy (około 8%)
- ból lub ucisk w klatce piersiowej (około 7-8%) –
cardiospasmus ?
- nudności (około 7%)
- senność (ok. 7%)
- zaczerwienienie twarzy/klatki piersiowej (ok. 5%)
- uczucie zmęczenia lub osłabienia (ok. 4%)

Objawy niepożądane leków tryptanowych

- choroba niedokrwienna serca, dusznica Prinz-Metala
- choroba naczyń obwodowych i mózgowych
- nadciśnienie tętnicze
- ciąża
- stosowanie alkaloidów sporyszu w ciągu poprzedzających
- 24 godzin
- stosowanie inhibitorów MAO oraz leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI w ciągu poprzedzających 2 tygodni
- migrena hemiplegiczna oraz o typie podstawnym

- **tryptanów nie wolno stosować w czasie aury migrenowej**

Przeciwwskazania do stosowania tryptanów

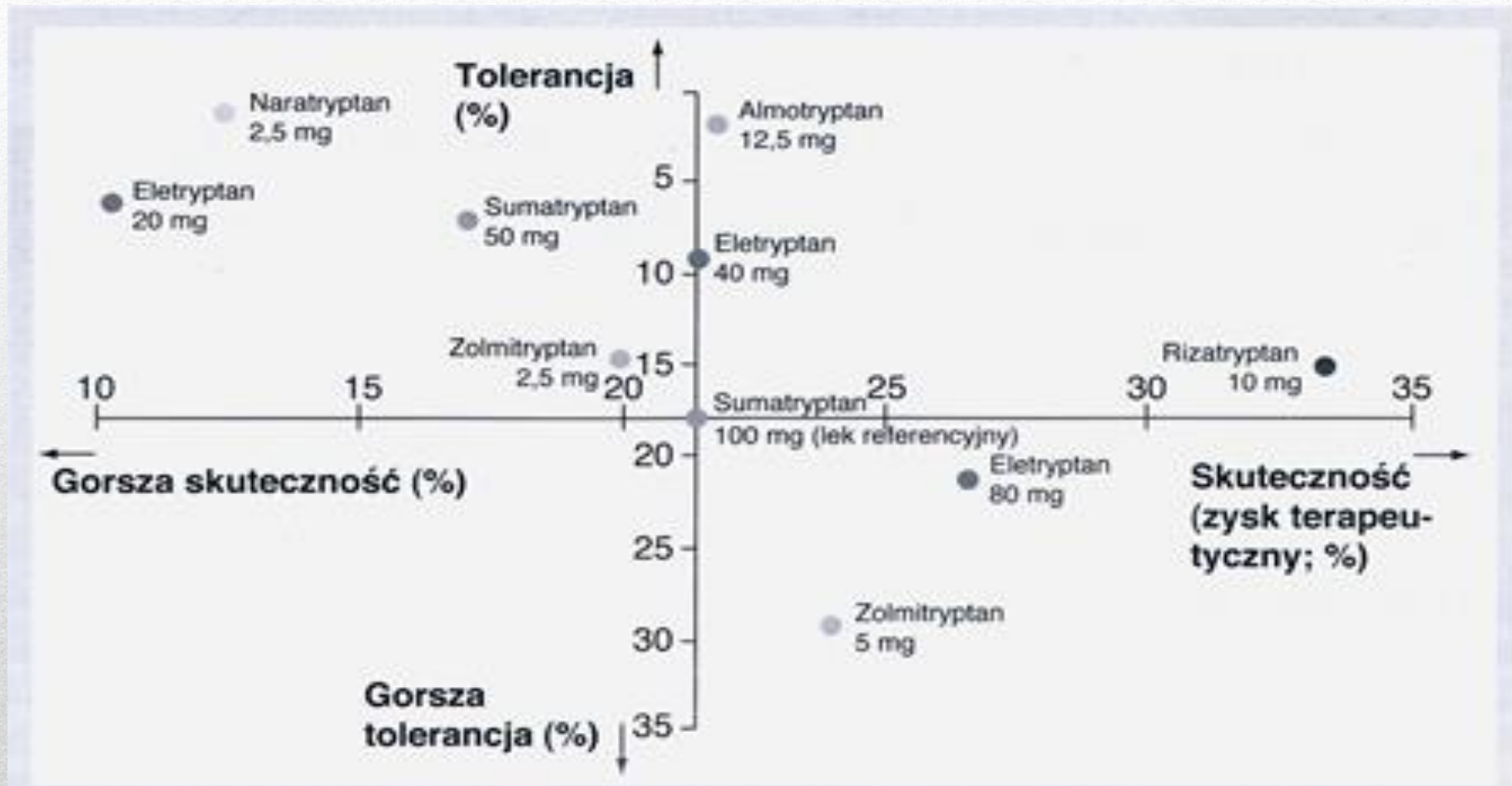
- objawy niepożądane tryptanów → istotne ograniczenia stosowania tryptanów w migrenie –
- pacjenci pogranicza (*borderline risk patients*) – graniczne nadciśnienie tętnicze, podeszły, choć nie starczy, wiek, niedookreślona „choroba wieńcowa”, (słabo sprecyzowane) skargi na „zmęczenie”

Terapia migreny epizodycznej - cymelia:

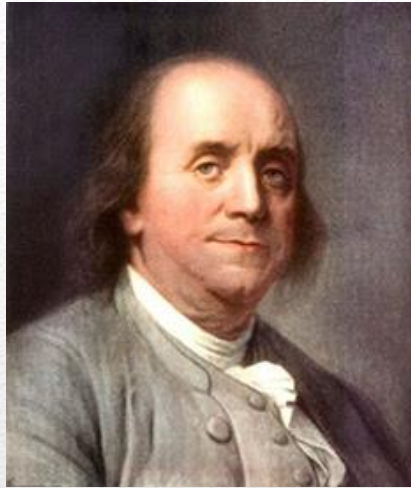
- pacjenci, którzy po pobraniu leku muszą być czynni/aktywni, e.g. czynni zawodowo młodzi ludzie, młode kobiety wychowujące dzieci
- pacjenci z granicznym ryzykiem objawów niepożądanych
- doskonały profil bezpieczeństwa almotryptanu (i.e. skuteczność vs. ryzyko) plasuje almotryptan jako skuteczny lek przeciwmigrenowy w b. szerokiej grupie pacjentów

Almotryptan – potencjalna kohorta pacjentów:

Tryptany – skuteczność i tolerancja



Rycina 3. Skuteczność (zysk terapeutyczny) i tolerancja (strata terapeutyczna) w porównaniu z sumatryptanem w dawce 100 mg (początek obu osi). Leczenie rizatryptanem w dawce 10 mg wiązało się z największym zyskiem terapeutycznym przy jednoczesnej dobrej tolerancji. Przedrukowano z [13].



*You almost always can't get what you want,
but if you try hard enough – you may get what
you need*

***Benjamin Franklin, A Dissertation on Liberty and Necessity, Pleasure
and Pain, 1725***
