قابلیت پذیرش تریپتان‌ها

ترجمه: دکتر آرمتا عرب‌زاده

کارشناس اداره کل امور داروی وزارت بهداشت

خلاصه

تریپتان‌ها دسته جدیدی از ترکیبات موثر در درمان میگرن می‌باشند. سلامت و قابلیت پذیرش این داروها از زمانی‌که اولین تریپتان (سوماتریپتان) به‌صورت تجارتی در دسترس قرار گرفت، در دست تحقیق است. یک گزارش از مطالعات بالینی و PMS بر روی جمعیت وسیعی از بیماران، موید این مطلب است که اگر این داروها صحیح مصرف شوند، سالم بوده و خوب تحمل می‌شوند. عوارض جانبی گزارش شده نیز خفیف بوده و فقط تعداد کمی از بیماران به‌خاطر این عوارض درمان را قطع می‌کنند. این عوارض به‌صورت غیراختصاصی به علایم تریپتان (خارش و حساسیت به گرما) معروف است. مکانیسم دقیقی از علایم قفسه سینه ایجاد شده در ۲۰ درصد از بیماران میگرنی تحت درمان با تریپتان مشخص نشده است، اما به یک منشا قلبی نسبت داده می‌شود. عوارض CNS (مثل خواب‌آلودگی) نیز گزارش شده است، اما مساله در اینجاست که آیا این خاصیت ناشی از خواص فارماکولوژیکی آن‌ها (مثل لیپوفیلیسیتی) می‌باشد یا نشانه‌هایی از خود بیماری است. مصرف زیاد دارو موقعی اتفاق می‌افتد که تریپتان‌ها برای بیمارانی با حملات میگرنی شدید تجویز شوند. تداخلات بالینی تریپتان‌ها با داروهای دیگری که در کبد متابولیزه می‌شوند، عوارض جانبی را افزایش می‌دهند که مدارکی در تایید این فرضیه وجود دارد. مدارکی مبنی بر اثر تراتوژنی در خانم‌های بارداری که این دارو را مصرف می‌کنند، وجود ندارد.

تریپتان‌ها دسته جدیدی از ترکیبات هستند که به‌عنوان سروتونین شناخته شده‌اند. دسته اول این ترکیبات سوماتریپتان است که اثر قابل توجهی در درمان میگرن دارد. برای اثربخشی بهتر از تریپتان‌های نسل دوم استفاده شده و باعث پیشرفت خاصیت فارماکوکینتیک، اثر بخشی و پذیرش بهتر دارو می‌شود. تریپتان‌ها با باند شدن به رسپتورهای سروتونین در مغز

باعث کاهش ناراحتی میگرن می‌گردند، در جایی که باعث انقباض عروق خونی و کاهش التهاب نوروژنیک می‌گردند. اگرچه مکانیسم فارماکولوژیکی تریپتان‌ها مشابه است، ولی خاصیت فارماکوکینتیک آن‌ها متفاوت می‌باشد. این اختلاف فارماکوکینتیکی می‌تواند اثربخشی ترکیبات را افزایش دهد و سبب مزیت تجویز یک تریپتان نسبت به دیگری در جمعیت‌های مختلف بیماران شود. اطلاعات حاصل از مطالعات بالینی با اطلاعات ناشی از مصرف بالینی به‌هم مربوط گشته است (نزدیک به ۱۰ سال در مورد سوماتریپتان). تریپتان‌ها در درمان حملات میگرنی موثر بوده و خوب تحمل می‌شوند و اگر درست مصرف شوند، مزایای قابل قبولی نسبت به ضررهای آن دارند. دستورالعمل و خصوصیات فارماکولوژیکی و کلینیکی تریپتان‌ها اخیراً در تعدادی از مقالات بازنگری شده است. مکانیسم عوارض جانبی تریپتان‌ها هم‌چنان مورد بحث است. فهرستی از موضوعات و مشکلات مرتبط با سلامتی و قابلیت پذیرش تریپتان‌ها در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱ ـ سلامت و تحمل تریپتان‌ها، مشکلات اصلی و اختصاصی

ایمنی قلبی ـ عروقی عوارض جانبی	تریپتان‌ها در حاملگی استفاده زیاد
■ اثر مرکزی ■ علایم درد قفسه سینه ■ سندرم سروتونین ■ ارتباط بین عوارض جانبی و اثرات فارماکولوژیکی	■ روابط کلینیکی از تداخلات دارویی

۱ـ بیماری‌زایی و مکانیسم عمل داروهای ضد میگرن

میگرن به‌صورت حملات شدید یا متوسط سردردهای ضربان دار یکطرفه در اثر فعالیت فیزیکی همراه با بی اشتهایی، تهوع، استفراغ، فتوفوبیا و فنوفوبیا می‌باشد. تمایز علایم بیماری با عوارض جانبی ناشی از ضد میگرن‌ها مشکل می‌باشد. میگرن یک بیماری عمومی با شیوع ۱۰ درصد در کشورهای غربی است و این یک بار سلامتی سنگین را بر روی بیمار و جامعه تحمیل می‌کند. غیبت از کار ۸۹ ـ ۸۰ درصد بار اقتصادی ایجاد می‌کند. مکانیسم‌های درگیر شده در بیماری‌زایی میگرن دقیقاً مشخص نشده است.

تغییر در فعالیت نرون‌های محتوی سروتونین در هسته راف و یا مسیرهای عصبی محتوی نور آدرنالین منشعب از کورلئوس لوکوس به دپلاریزاسیون اعصاب حسی آوران سه قلو و آزاد سازی نوروپپتیدهای مؤثر بر عروق منجر می‌شود. این فعالیت سبب ایجاد گشادی عروق و سرخرگ‌های سخت شامه و تشدید انتقال حس درد و منجر به التهاب اعصاب می‌گردد. به نظر می‌رسد که پدیده حساس سازی، نقش مؤثری را بازی می‌کند. برخی داروها که در درمان حملات میگرن استفاده می‌شود، از قبیل ارگوت‌ها و تریپتان‌ها به نظر می‌رسد که نقش عروقی داشته باشند. تریپتان‌ها به رسپتورهای $5\text{-}HT_{IB/ID}$ متصل می‌شوند. محل دقیق عمل این داروها برای میگرن شدید (اختصاصاً اگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$) هنوز کاملاً تعیین نشده است. تعدادی از مطالعات بیان

می‌کند که اثر اگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$ بر CNS وابسته به عمل ضد میگرنی آن‌ها است. علایم متعددی (خستگی، بی‌قراری، خواب آلودگی و ضعف) مربوط به دوره پس از حمله میگرن است. به‌نظر می‌رسد اثر تریپتان‌ها در قسمت دمی هسته عصب سه قلو، در فعالیت ضد میگرنی آن‌ها مؤثر باشد. این داروها نه تنها سردرد بلکه علایم همراه آن مثل فتوفوبیا، فونوفوبیا، تهوع و استفراغ را از طریق عمل در رسپتورهای موجود در تنه مغز (به خصوص در قسمت میانی) بهبود می‌بخشد.

۲ـ عوارض جانبی تریپتان‌ها

در مطالعات کنترل شده که به صورت اتفاقی انجام شده، تریپتان‌ها عوارض جانبی خاصی را سبب می‌شوند که به علایم تریپتان یا حساسیت‌های تریپتان معروف است. عوارض تریپتان‌های مختلف، متفاوت است. این عوارض شامل سوزش، حساسیت به گرما، سنگینی، فشار در قسمت‌های مختلف بدن مثل قفسه سینه و گردن و عوارض CNS مثل سرگیجه و خواب آلودگی می‌باشد. در بیشتر حالت‌ها این عوارض جانبی کوتاه مدت و خفیف تا متوسط گزارش شده است. اما در مطالعات طولانی مدت عوارضی که منتهی به قطع دارو می‌شود، در ۶ درصد و کمتر از ۱۰ درصد از بیماران درمان شده به ترتیب با سوماتریپتان ۶ و ۱۰۰ میلی‌گرم و در ۸ درصد بیماران درمان شده با زولمیتریپتان ۵ میلی‌گرمی دیده شده است. به احتمال زیاد عوارض جانبی (بیش از ۵۰ درصد بیماران) با تجویز زیرجلدی سوماتریپتان ۶ میلی‌گرمی و شامل واکنش‌های محل تزریق می‌باشد. محل تزریق برای عوارض جانبی که به دنبال تجویز زیرجلدی سوماتریپتان به وسیله اتواینجکتور ایجاد می‌شود، مهم است. امکان عوارض جانبی با دیگر تریپتان‌ها (به طور مثال ناراتریپتان، آلموتریپتان) قابل مقایسه با پلاسبو می‌باشد. میزان عوارض جانبی با سوماتریپتان (خوراکی و زیرجلدی) در جدول ۲ و ۳ آمده است. درصد حذف از مطالعات بالینی یا درمان، به‌علت عوارض جانبی وابسته به تریپتان نسبتاً پایین است. برخی عوارض (خصوصاً عوارض قفسه سینه) به بیماران هشدار داده و آن‌ها را وادار به قطع درمان می‌کند. حساسیت به تریپتان‌ها به اندازه اثربخشی و قابلیت پذیرش داروها در بیمارن مختلف متفاوت است. علی‌رغم تحقیقات وسیع جهت اثربخشی و مکانیسم عمل تریپتان‌ها فاکتورهای دخیل در ایجاد عوارض جانبی اندکی شناخته شده است. مکانیسم‌های احتمالی دخیل در برخی عوارض جانبی اصلی از قبیل عوارض قفسه سینه به‌دنبال تجویز تریپتان‌ها در زیر بحث می‌گردد.

۳ـ قابلیت پذیرش تریپتان‌ها

هیچ درمانی برای میگرن به وسعت و کاملی سوماتریپتان مطالعه نشده است. از زمان شروع برنامه مطالعات بالینی سوماتریپتان تا دسامبر ۱۹۹۸ (تقریباً ۱۰ سال) بیشتر از ۸۸,۰۰۰ بیمار میگرنی برای بیش از ۳۰۰,۰۰۰ حمله میگرنی سوماتریپتان دریافت کرده‌اند و حدود ۲۰۰۰ داوطلب سالم نیز دارو گرفته‌اند. به‌علاوه

جدول ۲ ـ درصد عوارض جانبی در مصرف خوراکی ۱۰۰ - ۳۰۰ mgسوماتریپتان در درمان میگرن شدید

عوارض جانبی	سوماتریپتان (n= ۱۴۵۶)	پلاسبو (n= ۲۹۶)
تهوع / استفراغ	۱۴	۷
اختلال چشایی	۱۱	۳
ناراحتی و خستگی	۹	۳
سرگیجه	۶	۲
خواب‌آلودگی	۳	۱
سنگینی	۳	۱
ضعف	۳	<۱
علایم قفسه سینه	۳	<۱
علایم گلو	۳	۰
درد گردن	۳	۰

اطلاعات حاصل از مطالعات بالینی و پس از فروش سوماتریپتان در بیشتر از ۸۰ کشور برای میلیون‌ها بیمار میگرنی گسترش پیدا کرده است. در تمام مطالعات بالینی عارضه جانبی بدین شکل تعریف شده است که هر تغییر پزشکی و بالینی که بعد از تجویز تریپتان‌ها اتفاق می‌افتد، یا بدتر می‌شود و به‌وسیله بیماران در یادداشت روزانه ثبت می‌شود و یا به‌وسیله پزشک در طول مطالعه بالینی مشاهده می‌شود را عارضه جانبی گویند. در ارزیابی سلامت یک دارو اغلب جداسازی عوارض وابسته به درمان از عوارض همسان مشکل است. در مطالعات بالینی کنترل شده، از تکرار عوارض جانبی برای تخمین عوارض خودبخوی و همسان استفاده می‌شود. گزارشات خودجوش از عوارض جانبی در مدت استفاده وسیع پس از فروش سوماتریپتان، منبع مهمی را برای مطالعات بالینی فراهم می‌کند و یک ارزیابی مداوم از سلامت دارو است. از معایب استفاده از تجارب مصرف بعد از فروش به‌جای مطالعات بالینی، کامل نبودن اطلاعات، نقص کنترل گروهها و ناتوانی در پی‌گیری طولانی و یا کوتاه مدت عوارض جانبی است. به‌هر صورت اطلاعات پس از فروش به‌دست آمده مهم هستند، زیرا آن‌ها یک جمعیت بیمار غیر انتخابی درمان شده در مطالعات بالینی می‌باشند. عوارض جدی به‌دنبال مصرف سوماتریپتان نادر بوده که مربوط به مصرف ناصحیح دارو می‌باشد. اطلاعات تجویز سوماتریپتان نشان می‌دهد که دارو در بیماران باسابقه علایم ایسکمی قلبی و ناهنجاری عروق مغزی یا عروق محیطی نباید مصرف شود و به شدت توصیه می‌گردد که سوماتریپتان به بیمارانی که گرفتار مشکلاتی از قبیل هیپرتانسیون، هیپرکلسترولمی، دیابت ملیتوس، مصرف سیگار و یک سابقه فامیلی قوی از بیماری‌های قلبی و عروقی هستند، داده نشود (مگر این‌که ارزیابی قلبی ـ عروقی ثابت کند که بیمار فارغ از بیماری‌های عروقی کرونری و ایسکمی میوکارد یا هر بیماری قلبی عروقی در دست تحقیق است). یک کاهش مداوم در عوارض قلبی ـ عروقی در سال‌های ۱۹۹۲ الی ۱۹۹۸، نتیجه انتخاب دقیق بیماران برای درمان با سوماتریپتان و توجه به برچسب دارو که به‌وسیله اداره نظارت تایید شده، می‌باشد. مطالعات بیمارانی که به نحو خطرناکی در

معرض بیماری‌های سرخرگ کرونری هستند نشان می‌دهد که تریپتان‌ها عوارض جانبی مشابهی در بیماران در مقایسه با پلاسبو ایجاد می‌کنند. مطالعات مخصوص متعددی در وضعیت‌های کنترل شده به منظور ارزیابی بهتر قابلیت پذیرش و سلامتی تریپتان‌ها در مدت درمان طولانی انجام شده است. در این مطالعه سوماتریپتان، اولین تریپتان موجود در بازار است که تحقیقات وسیعی بر روی آن انجام شده است. در مطالعه (۱ ساله) در بیماران میگرنی درمان شده با سوماتریپتان عوارض جانبی با تکرار حملات تغییری نمی‌یابد. بیماران درمان شده با سوماتریپتان با بیشتر از ۳۰ حمله میگرنی عوارض جانبی کمتری را در مقایسه با بیمارانی که سوماتریپتان را در دوره‌های خاصی مصرف می‌کنند، دارند. این کاهش عوارض جانبی با استفاده بیشتر تریپتان‌ها یک کاهش واقعی نیست، بلکه ناشی از کاهش گزارش دهی بیماران می‌باشد. کاهش عوارض جانبی به علت قطع دارو به وسیله بیماران نیست، زیرا میزان قطع دارو پایین بوده و نهایتاً مزیت سوماتریپتان بیشتر از عوارض جانبی آن است. بیشتر بیمارانی که از مطالعه حذف شده‌اند، کمتر از ۱۰ حمله میگرنی درمان شده با سوماتریپتان داشته‌اند که مشکلات جدی در مصرف طولانی مدت و هم‌چنین در بیمارانی که عوارض جانبی را بعد از تجویز سوماتریپتان در اولین مصارف به دست آورده‌اند، اتفاق نمی‌افتد. یک الگوی مشابه در مطالعات طولانی مدت دیگر تریپتان‌ها مشاهده شده و مطالعات آینده‌نگر وسیعی در ۱۲۳۳۹ بیمار با میگرن حاد که با سوماتریپتان به صورت زیرجلدی درمان شده انجام گردید. این نوع تحقیق اطلاعاتی از سلامت دارو را به دست می‌آورد، به صورتی که اجازه مقایسه پذیرش سوماتریپتان با دیگر درمان‌ها را برای حملات میگرنی شدید نمی‌دهد. کفایت برچسب در این مطالعه بررسی می‌شود و تایید می‌نماید که اگر دارو مطابق دستور برچسب مصرف شود، سالم می‌باشد.

۴- ارزیابی مقایسه‌ای قابلیت پذیرش

قابلیت پذیرش وقتی بین داروها با اثربخشی مشابه مطرح می‌شود، یک فاکتور مهم است. بیشتر مطالعه‌ها کمتر از آن است که بتوان قابلیت پذیرش داروها را مقایسه کرد، حتی وقتی که فرمولاسیون‌های مشابه با دوز مناسب مصرف شود. گزارش دهی عوارض جانبی یک مشکل بزرگ محسوب می‌شود. در بیشتر مطالعات موارد عوارض جانبی از درصد تعیین شده بیشتر است که این از یک مطالعه به مطالعه دیگر فرق می‌کند و پیدا کردن ضوابط برای عوارض جانبی مشکل می‌باشد. در برخی مطالعات، عوارض جانبی از یادداشت‌های روزانه بیماران ثبت شده است. مادامی که تعریف عوارض جانبی شدید در تمام مطالعات یکسان است تعریف مواردی که عوارض جانبی غیر شدید اتفاق می‌افتد، ممکن است مشکل باشد. استفاده از ضوابط مختلف، ارزیابی عوارض جانبی به وسیله بیمار و داوری عوارض جانبی به وسیله محقق، از ارزش مقایسه‌ای قابلیت پذیرش دارو بین مطالعات

مختلف می کاهد. مسئله بحرانی دیگر در عوارض جانبی، عدم استفاده از لغات تخصصی است که در صورت استفاده می توان عوارض را در گروههای مختلف جا داد و همین امر میزان عوارض جانبی را کاهش می دهد. اگر چه مطالعاتی از این نوع استاندارد طلایی برای داروهای مقایسه‌ای، می تواند مشکلاتی ایجاد کند که توضیح در مورد آن ها پیچیده است. مطالعات بالینی تریپتان ها از نظر متد مطالعه و جمعیت ها، امکانات متاآنالیز مطالعات گوناگون برای اثربخشی و قابلیت پذیرش تریپتان های مختلف مشابه است. برای مقایسه قابلیت پذیرش تریپتان های مختلف پارامترهای زیادی پیشنهاد شده است: موارد کاملی از عوارض جانبی (درصدی از بیماران که دارو گرفته‌اند، حوادث غیر قابل انتظار را تجربه کرده‌اند که شامل تمام عوارض جانبی است نه عوارض وابسته به دارو)، NNH (needed to harm Number) یعنی به طور مثال میانگین افراد بیمار درمان شده به منظور مواجه شدن با یک عارضه. از دیگر مسایل جالب کاهش عوارض جانبی پلا سبو می باشد. ارتباط عوارض جانبی وابسته به تریپتان می تواند متفاوت باشد. عوارض جانبی آن ها به سه گروه اصلی: عوارض جانبی CNS، عوارض جانبی وابسته به قفسه سینه و سایر عوارض جانبی تقسیم می شود. در یک مقاله جالب ارزیابی ۵۳ مطالعه بالینی که در آن ۲۴۰۸۹ بیمار، تریپتان های خوراکی برای میگرن شدید دریافت کرده‌اند، انجام شده است. این مطالعه هر دو دسته تریپتان (آن هایی که در بازار هستند و دیگر آن هایی که به بازار معرفی می شوند مثل سوماتریپتان، زولمیتریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، التریپتان، آلموتریپتان) را به هم مرتبط می کند. عوارض جانبی اصلی گزارش شده در این مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.

با توجه به نظر نویسنده، اختلاف در میزان کلی عوارض جانبی باید محتاطانه تفسیر شود و از آنجایی که آن ها نسبت بیماران با حداقل یک عارضه جانبی صرف نظر از تعداد، طبیعت و شدت را نشان می دهند عوارض جانبی ناچیز و مهم بدین گونه یکسان تلقی می شود. در مطالعات آلموتریپتان مشخص شده است که میزان عوارض جانبی برای پلا سبو و سوماتریپتان پایین است. مطالعات بالینی مقایسه‌ای باید به منظور تعیین اثربخشی و قابلیت پذیرش تریپتان های نسل دوم انجام شود.

۵ـ علایم قفسه سینه

علایمی که به علت اگونیست $5\text{-}HT_{IB/ID}$ رخ می دهد فشار، سنگینی و یا درد در سینه، گردن و یا گلو می باشد. پاتوفیزیولوژی علایم قفسه سینه باعث نگرانی می شود، زیرا شبیه آنژین صدری ظاهر می شوند. در مطالعات بالینی ۴۰ ـ ۲۰ درصد بیماران درمان شده با سوماتریپتان (قرص یا تزریق زیرجلدی) سنگینی، فشار و درد فقسه سینه، گردن و گلو را تجربه کرده‌اند. درصد بیمارانی که گزارش عوارض قفسه سینه می دهند، در مطالعات بالینی کمتر از تجویز در درمانگاه یا مطب می باشد (تقریباً ۵ درصد برای سوماتریپتان).

درصد عوارض فقسه سینه بعد از تجویز پلاسبو با نسل دوم تریپتان‌ها مثل آلموتریپتان برابر است. Daholf و Mathew در مورد فاکتورهای افزایش دهنده عوارض قفسه سینه در بیماران میگرنی تحقیق کرده‌اند. احساس فشار در قفسه سینه، گردن یا گلو در ۴۰ ـ ۱۵ درصد بیماران بعد از تجویز سوماتریپتان مشاهده شده است. اکثریت افرادی که در معرض خطر هستند، جوانان یا زنان میانسال می‌باشند که عموماً در معرض خطر بیماری‌های

جدول ۳ ـ درصد عوارض جانبی mg ۸-۴ سوماتریپتان زیرجلدی جهت درمان میگرن شدید

عوارض جانبی	سوماتریپتان (n= ۱۹۲۴)	پلاسبو (n= ۸۶۸)
واکنش محل تزریق	۴۰	۱۷
تهوع / استفراغ	۱۰	۱۰
خارش	۹	۳
احساس گرما	۹	۳
سرگیجه	۸	۴
احساس سنگینی	۸	۱
احساس فشار	۶	۱
فلاشینگ	۶	۲
احساس سوزش	۵	<۱
علایم قفسه سینه	۵	۱
درد گردن	۳	<۱
گرفتگی عضلات	۳	<۱
ضعف	۲	<۱
سردرد	۲	<۱

قلبی ـ عروقی هستند. در یک بررسی ثابت شده است که علایم قفسه سینه در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است. هم چنین جوان‌هابیشتر از پیران و در آن‌هایی که نمایه توده بدنی (BMI) پایین دارند، بیشتر از آن‌هایی که BMI بالا دارند در معرض خطر هستند. در گروهی از بیماران که قرص‌های سوماتریپتان استفاده می‌کنند سیگار کشیدن سبب افزایش ریسک علایم قفسه سینه می‌شود. عوارض ناخوشایند فشار و تنگی در قفسه سینه و عوارض ایجاد شده در گلو و گردن، اتیولوژی مشابه دارند. Daholf و Mathew به این نتیجه رسیدند که عوارض گلو و سینه که منشاء قلبی دارند، نباید با عوارض دارو اشتباه شوند وایسکمی قلبی همراه با استفاده از آگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$ در بیماران میگرنی نادر می‌باشد.

مکانیسم‌های عمل آگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$ این فکر را تایید می‌کند که عوارض قفسه سینه و گلو، منشاء قلبی ندارند.

۶ـ سلامت قلبی ـ عروقی

طبق فرضیه عروقی میگرن، اثر درمانی سوماتریپتان، وابسته به فعالیت اگونیستی آن‌ها در گیرنده‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$ است که به علت انقباض کاروتید و عروق خونی داخل جمجمه‌ای می‌باشد. به هر صورت علی رغم تأثیر خوب این داروها در آرام کردن حملات میگرنی، سوماتریپتان در بیمارانی با نارحتی عروق کرونری، منع مصرف دارد. همان‌طور که در آزمایشات درون تنی و برون تنی

مشخص شده، رسپتورهای $5\text{-}HT_{IB/ID}$ در عروق کرونری زیاد هستند. سوماتریپتان، سرخرگ گیجگاهی انسان را منقبض می‌کند و این عمل از طریق رسپتورهای $5\text{-}HT_{IB}$ نه رسپتورهای $5\text{-}HT_{ID}$ انجام می‌شود. در سرخرگ کرونری انسان رسپتورهای $5\text{-}HT_{۲}$ مهم هستند، اما ۳۰ ـ ۲۰ درصد از خاصیت تنگ‌کنندگی به علت رسپتورهای $5\text{-}HT_{۱}$ است. شکل ۲ نسبت بین Cmax بعد از تجویز دوز مؤثر تریپتان‌ها و غلظت ترکیبات مختلف در سرخرگ کرونری انسان برای به‌دست آوردن ۵۰ درصد پاسخ انقباضی (EC۵۰) را نشان می‌دهد. EC۵۰ / Cmax نسبت به ۱ نشان می‌دهد که دارو باید ۵۰ درصد ماکزیمم انقباض را بدهد، به علت این‌که در هر مورد نسبت Cmax / EC۵۰ زیر ۰/۴ است (و حتی زیر ۰/۰۵ در مورد زولمیتریپتان، التریپتان). انتظار می‌رود تریپتان‌ها باعث بیماری‌های جزیی عروق کرونری شوند و تریپتان‌های نسل دوم ممکن است سبب ایسکمی میوکارد گردند. به‌دنبال کوشش برای به‌دست آوردن تریپتان‌های سالم‌تر تریپتان‌های جدیدتر عرضه گردیده است (آن‌هایی که بیشتر روی عروق مغزی اثر می‌کنند نه سرخرگ کرونری نسل دوم). در مطالعات برون تنی و درون تنی مشخص شده است که برخی از تریپتان‌های جدیدتر انتخابی تراز سوماتریپتان در عمل بر روی عروق مغزی می‌باشند. در مورد التریپتان در یک دوز مشابه در مدت کرونوگرافی، اثر انقباضی بر روی عروق کرونری دیده نشد. مصرف تریپتان‌های جدیدتر در بیماران مشکوک به آنژین یا ایسکمی قلبی، منع مصرف دارد. علایم قفسه سینه ممکن است نتیجه انقباض عروق کرونری و ایسکمی قلبی باشد. آگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$ عروق کرونری انسان را در یک دامنه پایین‌تری منقبض می‌کند (۳۰ ـ ۲۰ درصد انقباض از طریق رسپتورهای $5\text{-}HT_{۲}$ و نورآدرنالین انجام می‌شود). عوارض قلبی جدی بعد از تجویز آگونیست $5\text{-}HT_{IB/ID}$ گزارش شده است و ارتباط بین مصرف آن‌ها و عوارض ایسکمی نادر یا مرگ را نمی‌توان مستثنی کرد. منع مصرف‌ها بر طبق اطلاعات رسمی برای استفاده آگونیست $5\text{-}HT_{IB/ID}$ عبارتند از: بیماری‌های قلبی ـ عروقی از قبیل آنژین پکتوریس، آرتریواسکلروز، هیپرتانسیون کنترل نشده و بیماری رینود. با توجه به وسعت استفاده از سوماتریپتان، عوارض قلبی جدی پایین است. در بررسی ECG و ECG هولتر در مدت تجویز Avitriptan، عامل علایم قفسه سینه تعیین می‌شود اگر چه تغییرات غیر پاتولوژی ECG در تعداد زیادی از بیماران در مدت اولین ساعات بعد از درمان دیده شده است. اکثریت بیماران میگرنی آگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$، سالم در نظر گرفته می‌شوند به‌خصوص زنان فاقد مشکل قلبی ـ عروقی.

۷ـ تریپتان‌ها در حاملگی

میگرن اغلب در مدت حاملگی تشدید می‌شود. بعضی اوقات برای اولین بار در مدت حاملگی اتفاق می‌افتد و در سه ماه اول ممکن است بدتر شود. در مطالعات بالینی داروهای آزمایشی، احتمال این‌که یک زن حامله باشد، مادامی‌که دارو را دریافت می‌کند، خیلی کم است. وقتی

دارو وارد بازار می‌شود، گزارشات خودجوش مربوط به مصرف دارو در دوران بارداری به سیستم می‌رسند و در سیستم ثبت گزارشات عوارض جانبی، جهت ارزیابی سلامت دارو بازنگری می‌شوند. گزارشات نقص تولد جهت پیدا کردن رابطه آن با دارو بررسی شده و به همین دلیل به آژانس‌های نظارت دارو اطلاع داده می‌شود. اخیراً اطلاعات در مورد نتایج حاملگی به دنبال مصرف دارو در دوران بارداری به صورت اختصاصی برای سوماتریپتان منتشر گردید. تخمین موجود نسبت به تراتوژنی داروهای میگرنی خصوصاً سوماتریپتان اطمینانی را مجدداً برای زنانی که این دارو را مصرف می‌کنند، ایجاد می‌کند. میزان ناهنجاری‌های مادرزادی (۲/۷ درصد) پایین‌تر از ریسک کل جمعیت (۳/۶ درصد) است. احتمال خطر تراتوژنسیتی باید در برابر مزایای درمانی این دارو برای بیمار سنجیده شود.

اطلاعات در دسترس، قطع حاملگی را به دنبال مصرف سوماتریپتان تأیید نمی‌کند. مصرف سوماتریپتان در مدت حاملگی با یک افزایش ریسک زایمان زودرس و تولد نوزادان با وزن پایین همراه است. این اطلاعات ممکن است مربوط به مصرف دارو باشد، اما ممکن است به شدت خود بیماری نسبت داده شود.

۸ ـ مصرف روزانه و مصرف بیش از حد تریپتان‌ها

تریپتان‌ها در درمان میگرن حاد مؤثر هستند و اخیراً استفاده پیشگیری کننده از این مواد پیشنهاد شده است. ناراتریپتان برای پیشگیری کوتاه مدت میگرن همراه با قاعدگی در یک مطالعه دوسوکور در برابر پلاسبو مؤثر واقع شده است. قابلیت پذیرش ناراتریپتان با پلاسبو مشابه می‌باشد. وقتی ناراتریپتان در پیشگیری میگرن استفاده می‌شود، کاهش قابل توجهی در شدت و تداوم سردرد روزانه مشاهده می‌گردد.

گزارشات متعددی از سردردهای وابسته به دارو به دنبال استفاده مکرر تریپتان منتشر شده است. مصرف بیش از حد شامل بیمارانی می‌شود که حملات میگرنی آن‌ها زیاد است و از تریپتان‌ها استفاده می‌کنند. سردردهای ناشی از قطع دارو در بیمارانی که مصرف زیاد تریپتان دارند، کوتاه‌تر بوده و شدت آن نسبت به بیمارانی که مصرف بیش از حد آرگوت‌ها یا ضد دردها و داروهای ضد التهاب غیر استرویدی دارند، کمتر است. به علاوه تریپتان‌ها یک پیش آگهی برای جلوگیری از عود مجدد دارند. مدارکی مبنی بر افزایش عوارض جانبی در مصرف کننده‌های روزانه تریپتان‌ها جهت سردرد خوشه‌ای وجود ندارد. رابطه‌ای بین عود سردرد و مصرف بیش از حد تریپتان ثبت نشده است.

۹ـ عوارض جانبی CNS

مکانیسم‌های درگیر در عوارض CNS به دنبال تجویز تریپتان واضح نیست. عوارض مرکزی در بین عوارض جانبی تکرارپذیر هستند و شامل خواب آلودگی و سرگیجه و ... می‌باشد.

از آنجایی که تعدادی از این عوارض با علایمی که در مدت یک حمله میگرنی اتفاق می‌افتد اشتباه می‌شود، ارزیابی شیوع واقعی عوارض CNS همراه با سایر عوارض مشکل می‌باشد. داروهای لیپوفیل (از هر دسته دارویی) تمایل به ایجاد عوارض CNS دارند. به طور مثال سرگیجه و خواب‌آلودگی عوارضی هستند که سبب تمایز لیپوفیل‌ها مثل ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و مسددهای گیرنده بتا از عوامل هیدروفیل از یک دسته دارویی می‌شوند. در یک مطالعه مقایسه‌ای قابلیت پذیرش آگونیست‌های $5\text{-}HT_{IB/ID}$ تکرار عوارض جانبی را از روی اندازه‌گیری برون تنی تمایل به انحلال در چربی، تخمین درون تنی فراهمی زیستی و دوز دارو نمی‌توان پیشگویی کرد. مطالعه تحقیقاتی بر روی خصوصیات فارماکوکینتیکی زولمیتریپتان نشان داده که این دارو سبب افزایش عوارض جانبی CNS می‌شود. پیشنهاد شده که این اثر وابسته به خواص فارماکولوژیکی دارو می‌باشد. فعالیت مهارکننده‌های p-glycoprotein (التریپتان) می‌تواند عوارض جانبی CNS ایجاد کند. مدارکی مبنی بر مهار کامل p-glycoprotein در دوز درمانی وجود ندارد. به‌علاوه ارتباط بین رسپتورسروتونین و عوارض جانبی CNS به اثبات نرسیده است. تریپتان‌ها با لیپوفیلیسیتی بالا (مثل ناراتریپتان، زولمیتریپتان) سروتونین مرکزی را کاهش داده و بیماری افسردگی را تشدید می‌کنند. البته برگشت این بیماری را افزایش نمی‌دهند و این در حالی است که تریپتان‌های نسل جدید با سوماتریپتان (آگونیست محیطی $5\text{-}HT_{IB/ID}$) مقایسه می‌شوند.

۱۰ـ تداخلات دارویی

تمام تریپتان‌ها در کبد متابولیزه می‌شوند. سوماتریپتان به‌وسیله منوآمین اکسیداز A (MAO-A) که در کبد و دستگاه گوارش است متابولیزه می‌شود. ناراتریپتان به‌وسیه آنزیم‌های سیتوکروم P۴۵۰ متابولیزه می‌شود و کلیرانس آن‌ها به‌وسیله استفاده از کنتراسپتیوهای خوراکی کاهش و به‌وسیله سیگار کشیدن افزایش می‌یابد. متابولیسم زولمیتریپتان ایزوآنزیم CYP۱A۲ و MAO-A را درگیر می‌کند. زولمیتریپتان به یک متابولیت فعال N-desmethy۱ متابولیزه می‌شود که ۶ـ۲ بار قویتر از ترکیبات اولیه بوده و ممکن است باعث اثربخشی آن شود. ریزاتریپتان به‌وسیله MAO-A به متابولیت‌های غیرفعال و یک متابولیت فعال N-monodes methy۱ متابولیزه می‌شود. تداخلات با دیگر سیتوکروم‌ها (CYP۳A۴) توسطه تریپتان‌هایی مثل التریپتان گزارش شده است. تعدادی از مطالعات به منظور کشف تداخلات بین تریپتان‌ها و داروهایی که با CYP,MAO-A و رسپتورهای سروتونین تداخل دارند، انجام می‌شوند. اکثریت این مطالعات برای ارزیابی تداخلات فارماکوکینتیک به‌جای سنجش اثر بالینی بر قابلیت پذیرش طراحی شده است. تداخلات اصلی فارماکولوژیکال بین تریپتان‌ها و مهارکننده‌های MAO، داروهای حاوی ارگوت، داروهای سروتونینرژیک، بتابلوکرها

و سایمتیدین اخیراً توسط Gawel تجدید نظر شده است. تریپتان‌ها وقتی همزمان با داروهای سروتونینرژیک مصرف شوند، یک واکنش وازواسپاستیک اضافی ایجاد کرده و منجر به سندرم سروتونین می‌گردند. مکانیسم دقیق سندرم سروتونین به خوبی شناخته شده نیست، اما اثرات نرواندوکرینولوژیکال و عمل مرکزی تریپتان‌ها نقش مهمی می‌تواند بازی کند. مدارک فارماکولوژیکی مبنی بر این‌که آلفا ـ آدرنورسپتورها سبب انقباض عروق کاروتید در حیوانات می‌شود، نشان می‌دهد که همکاری بین تریپتان‌ها و داروهای تداخل کننده با این رسپتورها در برخی وضعیت‌ها خطرناک است. اگر چه مدارک شفافی برای حمایت این فرضیه هنوز در دسترس نیست. از آن‌جایی‌که تداخلات برای هر تریپتان متفاوت است، ارزیابی آن‌ها قبل از انتخاب درمان لازم و ضروری می‌باشد.

نتایج

تریپتان‌ها برای حملات میگرنی شدید چنانچه به‌طور صحیح استفاده شوند سالم شناخته شده‌اند. قابلیت پذیرش آن‌ها خوب بوده و در برخی از مطالعات بالینی مشابه با پلاسبو می‌باشند. ضوابطی جهت اثبات این موضوع وجود ندارد که استعداد شخصی برای بروز عوارض جانبی پس از مصرف تریپتان‌ها موثر است، ولی همان‌طور که فاکتورهای ژنتیکی در ابتلا به میگرن نقش دارند، به همان اندازه در وقوع عوارض جانبی وابسته به تریپتان هم نقش دارند و همین امر استفاده مورد به مورد تریپتان‌ها را در بیماران میگرنی تأیید می‌کند. آگاهی نسبت به تریپتان‌ها (مثل خصوصیات فارماکولوژیکی، اثربخشی، قابلیت پذیرش) خیلی بالا است. با وجود مقالات موجود در مجلات علمی برخی‌ها معتقد هستند که بیشتر این مقالات توسط شرکت‌های دارویی حمایت می‌شوند و آن‌ها تمایل به بزرگ نمودن جنبه‌های مثبت و به حداقل رساندن جنبه‌های منفی داروها دارند.

بنابراین اطلاعات بر چسب که توسط اداره نظارت تایید شده است، باید به دقت مورد توجه قرار گیرد.

منبع

Nappi G, Sandrini G and sances C, Tolerability of the Triptians, Drug safety 2003 / 26(2): 93 - 107.