



## KLİNİK ÇALIŞMA / ORIGINAL ARTICLE

# Migren atak tedavisinde triptan, NSAİİ ve kombinasyon tedavisinin karşılaştırması

## Comparison of triptans, NSAID and combination in migraine attack treatment

Taşkın DUMAN,<sup>1</sup> Hava Özlem DEDE,<sup>2</sup> Gülşah ŞEYDAOĞLU<sup>3</sup>

### Özet

**Amaç:** Migren atağında baş ağrısı aynı atak içinde rekürrens gösterebilmektedir. Çalışmamızın amacı migren atağını sonlandırmak için yaygın kullanılan nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve triptan gruplarından seçilen birer ajanın ve bunların kombine kullanımının migren atağını sonlandırma üzerindeki etkilerini göstermek ve karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Altmış yedi migren hastasına ait 201 atak değerlendirildi. Hastalar sıra ile üç ayrı tedavi grubuna bire birer alındılar. Birinci grup hastanın baş ağrısı atağı başladığında rizatriptan 10 mg, ikinci grubun tenoksikam 20 mg, üçüncü grubun rizatriptan 10 mg ve ek olarak tenoksikam 20 mg alması sağlandı. Hastalar ağrıyı hissettikleri ve ilaçlarını aldıkları anda, 30 dakika, 60 dakika, bir saat, iki saat, dört saat, sekiz saat sonra ve ertesi gündeki baş ağrısı şiddetlerini Vizüel Analog Skalası'nda (VAS) işaretlediler. Her hasta için toplam üç ayrı atak değerlendirildi. Ataklar, her tedavi alternatifi için ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tedavi gruplarının VAS değerleri atak başlangıcında farksız iken, Rizatriptan grubunda ve kombinasyon grubunda 30. dakikadan itibaren VAS puanları tenoksikama göre daha düşük bulundu. Rizatriptan grubunda ve kombinasyon grubunda 60. dakikada VAS ortalama değeri 4'ün altına düştü. Tenoksikam grubunda ise 60. dakika VAS değeri dördün üzerinde kaldı ve bu gruptaki VAS ortalaması hem rizatriptan hem de kombinasyon grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yirmi dördüncü saat değerlendirmesinde ise kombinasyon ve tenoksikam gruplarının VAS puanları birbirine eşi, rizatriptan grubunun VAS ortalaması diğer iki gruptan yüksek bulundu.

**Sonuç:** Tek ilaç ile yeterli kontrol sağlanamayan ataklarda hızlı etkili triptan ve uzun etkili NSAİİ uygun bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Atak; migren; NSAİİ; tedavi; triptan.

### Summary

**Objectives:** Headache during migraine attack may recur during a single attack. The present study evaluated efficacy of both individual and combined use of agents from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and triptan groups widely used in treatment of migraine attacks.

**Methods:** A total of 201 attacks in 67 migraine patients were evaluated. Patients were divided into 3 study groups: those receiving rizatriptan 10mg, tenoxicam 20 mg, and rizatriptan + tenoxicam (combination). Patients evaluated severity of headache based on visual analogue scale (VAS) at moment of drug delivery, after 30 minutes, and after 1, 2, 4, 8 and 24 hours. Attacks were evaluated separately for each treatment alternative, and results were also compared.

**Results:** VAS values were the same at onset of attack, but were lower in rizatriptan and combination groups than in tenoxicam group at 30 minutes and onward. VAS score was above 4 at 60 minutes in tenoxicam group and mean VAS value in this group was found to be significantly higher than values in rizatriptan and combined groups. At 24 hours, VAS scores were similar in combination and tenoxicam groups, while rizatriptan group had higher mean VAS score than the other 2 groups.

**Conclusion:** When single drug use fails to provide adequate control, combined use of a rapid-acting triptan and a long-acting NSAID appears to be a suitable treatment option.

Keywords: Attack; migraine; NSAID; treatment; triptan.

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hatay

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana

<sup>1</sup>Department of Neurology, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Hatay, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Biostatistics, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey

Başvuru (Submitted) 15.12.2015 Düzeltme sonrası kabul (Accepted after revision) 21.03.2016 Çevrimiçi yayın (Available online date): 15.07.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Hava Özlem Dede. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 - 212 - 586 72 81 e-posta (e-mail): havaozlemdede@hotmail.com

© 2016 Türk Algoloji Derneği

## Giriş

Migren ayda ortalama iki atakla seyreden bir baş ağrısı sendromudur. Atak tedavisinde kullanılan ajanlar; migrene özgü olmayanlar; nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), opioidler, antiemetikler gibi ve migrene özgü olanlar; triptanlar, ergotamin gibi sınıflanabilir.<sup>[1]</sup> Atak tedavisinin başarıya ulaşması için beklenti; en kısa sürede ağrılı sendromu geçirmek ve aynı atak süresinde tekrar başlamasına engel olmaktır. Migren ataklarında 60–120 dakika (dk) içinde geçirilemeyen ağrının santral sensitizasyona ve allodiniye neden olabilmesi nedeniyle akut tedavi önem kazanmaktadır.<sup>[2]</sup>

Sumatriptan subkutan uygulanan formuyla migrene özgü tedavi seçenekleri arasında etkisi en kısa sürede; 10 dk'da başlayan ajandır. Yarılanma ömrü iki saat, terapötik etkinliği %51–52'dir.<sup>[3]</sup> Ancak nazal sprey formunda altı–yedi saat içinde, subkutan formunda 10 saatte, tablet formunda ise 17 saatte tekrar etme gözlemlendiği belirtilmektedir.<sup>[4]</sup> Sumatriptan'ın oral formunun biyoyararlılığının %14 düzeyinde olması kullanım kısıtlılığını oluşturmaktadır.<sup>[5]</sup> Etkisi kısa sürede başlayan bir diğer triptan, rizatriptan'ın Tmax değeri yaklaşık bir saat, yarılanma ömrü iki saat, oral biyoyararlılığı %45'dir ve iki saatte ağrıyı geçirme oranının %67–90 arasında olduğu gösteren çalışmalar vardır. Ancak tekrar etme sıklığı ortalama 12 saatte %47 olarak bildirilmiştir.<sup>[5–7]</sup>

Migrene özgü olmayan tedavi seçenekleri arasında yer alan NSAİİ uzun etki süreleri ve allodiniye yönelik tedavi spektrumlarıyla tercih edilmektedir.<sup>[8]</sup> Tenoksikam uzun yarılanma ömrüne sahip (60 saat) bir NSAİİ'dir. COX1'e daha seçici inhibisyon göstererek prostaglandin sentezini azaltır. Gastrointestinal yan etkisi düşük, oral biyoyararlanımı yüksektir (%99). Nöroprotektif etkinliği de gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

Triptanlar ve NSAİİ ilaçlar migren atak tedavisinde yaygın olarak kullanılan seçeneklerdir. Bu ajanların etki başlama süreleri ve toplam etki süreleri atak tedavisindeki yararlılıkları konusunda belirleyici olmaktadır. Atak tedavisinde kullanılacak ajanlar için; etkinin hızlı başlaması, atak süresince devam etmesi ve tekrarı önlemesi istenen özelliklerdir.

Çalışmamızda migren tedavisinde etkisi kısa sürede başlayan bir triptan olarak rizatriptan ile uzun etkili

bir NSAİİ olan tenoksikamın kombine kullanımının, bu ilaçların tek başlarına kullanımına göre farklılığını araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş Ağrısı Polikliniği'ne başvuran hastalar ile yapıldı. Aurasız migren tanısı Baş Ağrısı Sınıflama Komitesi 2004 kriterlerine göre belirlendi.<sup>[10]</sup> Hastalar ardışık olarak üç ayrı tedavi grubuna dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ile atak sıklığı, atak şiddeti gibi hastalığa ait klinik özellikler gruplar belirlenirken göz ardı edildi.

Tanı anında ve takip süresince baş ağrısına neden olabilecek sistemik bozukluğa sahip hastalar, aurasız migren ile birlikte sekonder baş ağrısına sahip hastalar, triptan veya NSAİİ kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalar ve tedavi uyumu yeterli olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışma nedeniyle hastaların mevcut kullandıkları profilaktik tedaviye müdahale edilmedi, çalışma sürecinde herhangi bir nedenle profilaktik tedavisi değiştirilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirme 67 aurasız migren hastası ile yapıldı ve toplam 201 aurasız migren atağı değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların atakları başladığında ilk grubun rizatriptan 10 mg ağızda eriyen tablet, ikinci grubun tenoksikam, üçüncü grubun her iki ilacı aynı anda alması sağlandı. Toplam üç atak değerlendirilmeye alındı ve her atak ayrı olarak değerlendirildi. Hastalardan ilk atağı hissettikleri ve ilacı aldıkları anda, ilacı aldıktan 30 dakika, 60 dakika, iki saat, dört saat, sekiz saat sonra ve ertesi gün ağrılarının şiddetini belirlemeleri istendi. Ağrı şiddeti değerlendirilmesi için numaralandırılmamış Vizüel Analog Skalası (VAS) kullanıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Etik Kurulu'ndan 10.08.2010 tarih 08 numaralı kararla etik kurul onayı alındı. Tüm katılımcıların yazılı onamları alındı.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 programından yararlanıldı. Kuantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ve homojenliği "Levene" testi ile incelendi. Normal dağılım gösterenlerin ana-

lizinde parametrik yöntemler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında "Independent t" testi çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında "One way Anova", gruplar arası farkı homojen varyansa sahip olanlar için "Scheffe ve Tukey", homojen varyansa sahip olmayanlar için "Tamhane 2" ve "Games-Howell" testleri kullanıldı. Bağımlı, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında "Two-way Anova", tekrarlı ölçümler için "Repeated Measures Anova" ve "Karışık Modelleme"; gruplar arası farkı homojen varyansa sahip olanlar için "Tukey", homojen varyansa sahip olmayanlar için "Tamhane 2" testleri kullanıldı. Nonparametrik yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" testi, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" testi gruplar arası fark için "Benferonni Düzeltmeli Mann-Whitney U" testler kullanıldı. Bağımlı, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında "Kendall's W" testi gruplar arası fark için "Benferonni Düzeltmeli Sign" testi ve "Wilcoxon Signed Ranks" testleri uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise "Pearson Chi-square", "Chi-square", "Continuity Correction" ve "Fisher Exact" testleri kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama, standart sapma, median, minimum-maksimum değerler şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 67 hastanın (59 kadın, 8 erkek) yaş ortalaması  $33.2 \pm 8.39$  idi. Ortalama ağrı frekansı  $4.01 / ay \pm 1.93$  idi. VAS ortalamaları ilk atak için  $7.54 \pm 1.50$ , ikinci atak için  $7.12 \pm 1.47$ , üçüncü atak için  $7.01 \pm 1.33$  idi.

İlaç gruplarına dağılan hastalar arasında cinsiyet ( $p=0.948$ ), yaş ( $p=0.131$ ) ve ağrı frekansı ( $p=0.738$ ) açısından fark yoktu. İlaç grupları homojen dağılmıştı ( $p=0.901$ ).

Atak başlangıcında yapılan değerlendirmede VAS değerleri açısından hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Otuzuncu dakika değerlendirmesinde; rizatriptan ve rizatriptan ve tenoksikam kombinasyon grupları bir-

birinden farksız bulundu. Tenoksikam grubunda ise VAS puanları daha yüksek saptandı.

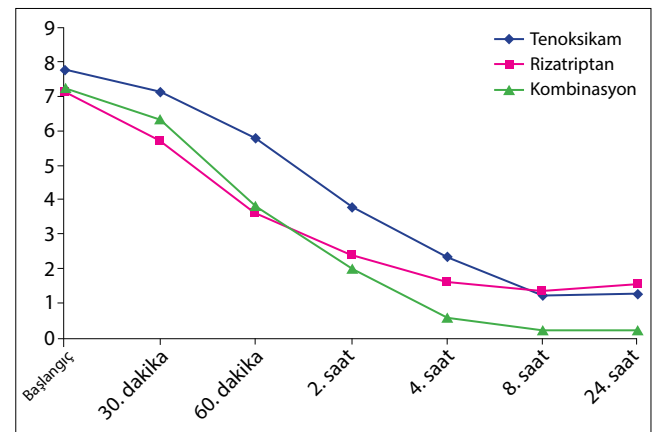
Altmışınca dakika değerlendirmesinde; rizatriptan grubu ve kombinasyon grubunun VAS skorları tenoksikam grubuna göre daha düşüktü ( $p=0.01$ ). Altmışınca dakikada rizatriptan ve kombinasyon grupta VAS ortalama değeri 4'ün altında (ve iki grup arasında fark yok) iken tenoksikam grubunda 4'ün üzerinde ve bu gruptaki VAS ortalaması hem rizatriptan hem de kombinasyon grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

İkinci saat değerlendirmesinde; her üç grupta da VAS ortalaması 4'ün altında bulundu. En düşük VAS puanı kombinasyon grubunda olup, tenoksikam ve rizatriptan gruplarının arasında fark yok ancak kombinasyon grubundan daha yüksek VAS puanına sahipler.

Dördüncü saat ve sekizinci saat değerlendirmelerinde; kombinasyon grubunun VAS puanı en düşük bulundu. Tenoksikam ve rizatriptan gruplarının arasında fark yok ancak kombinasyon grubundan daha yüksek VAS puanına sahipler.

Yirmi dördüncü saat değerlendirmesinde kombinasyon ve tenoksikam gruplarının VAS puanları birbirine eşit bulundu. Rizatriptan grubunun VAS ortalaması diğer iki gruptan daha yüksekti ( $p=0.48$ ).

Sonuç olarak, ilk iki saat boyunca kombinasyon, rizatriptan kadar etkiliydi ve hem rizatriptan hem de kombinasyon tenoksikamdan daha etkiliydi. Dörtsekiz saatte kombinasyon her ikisinden de etkiliydi. Yirmi dördüncü saatte kombinasyon, tenoxicam ile eşit etkinliğe sahipti (Şekil 1, Tablo 1).



Şekil 1. Zamana göre tedavi gruplarındaki Vizüel Analog Skala değişimi.

**Tablo 1.** Tedavi gruplarının zamana bağlı etkinlikleri**Vizüel Analog Skala (Ortalama±Standart sapma)**

	Başlangıç	30. dk	60. dk	2. saat	4. saat	8. saat	24. saat
Gr 1 tenoksikam (n=22)	7.73±1.30	7.11±1.34	5.77±2.10	3.75±2.27	2.34±2.16	1.20±1.70	1.27±1.77
Gr 2 rizatriptan (n=24)	7.10±1.09	5.71±1.73	3.58±2.17	2.40±2.49	1.60±2.07	1.35±1.91	1.54±2.35
Gr 3 kombinasyon (n=21)	7.26±1.23	6.31±1.22	3.79±2.13	2.02±1.89	0.60±1.34	0.26±0.58	0.21±0.51
3 grup arasındaki p değeri (Gr1 vs Gr 2 vs Gr 3)	.228	.011	.001	.036	.004	.031	.048
Gr1 ve Gr2 arasındaki p değeri	.077	.005	.001	.063	.326	.879	.683
Gr1 ve Gr3 arasındaki p değeri	.439	.039	.005	.011	.002	.021	.047
Gr2 ve Gr3 arasındaki p değeri	.421	.233	.568	.655	.006	.014	.020

Dk: Dakika; Gr: Grup.

**Tartışma**

Bu ileriye yönelik randomize çalışmanın sonuçları migren atak tedavisinde rizatriptan ve NSAİİ olarak tenoksikamın ayrı ayrı kullanılmasına kıyasla kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğunu göstermektedir. Etkinin daha kısa zamanda başlaması ve uzun süre etkinliğin sürmesi nedeniyle kombinasyonun, rizatriptan ve tenoksikamın tek başlarına kullanımından daha etkili olduğunu göstermektedir.

Triptanların ve akut migren atak tedavisi için kullanılan diğer ilaçların istikrarlı ve memnun edici bir iyileşme için yeterli olmayabildikleri gösterilmektedir. Migren, düşük serotonin seviyesi, nörojenik enflamasyon, dopaminerjik hipersensitivite dahil olmak üzere birbirinden farklı birçok patofizyolojik mekanizmaya sahip olan bir süreçtir. Bu mekanizmaların birine yönelik olan tedavinin, sendromun tüm komponentleri için yeterli olması mümkün görünmemektedir. Bu özellikler, farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonunun daha etkili olacağını düşünülebilir. Triptan ve NSAİİ kombinasyon tedavisinin sınındığı bir çok çalışma bu sonucu desteklemektedir.<sup>[11-13]</sup>

Migren serebral korteks, beyin sapı, PAG, aminojirik nükleuslar, yüksek servikal duyu nöronları ve trigeminovasküler sistemin çok yönlü etkileşimleriyle oluşur.<sup>[14]</sup> Periferik duyarılılaşma sonucu trigeminovasküler sistem aktivasyonu ve meninklerde nörojenik enflamasyon oluşur.<sup>[15]</sup> Atak tedavisine triptanlar trigeminal akson uçlarındaki serotonin reseptörlerini aktive ederek nöropeptid salınımını, nörojenik enflamasyonu inhibe eder. Nöroseptif uyarının trigeminal afferent nöronlardan santrale, trigeminal nükleus kaudalise iletimini engeller. Damar düz kas hücrelerinde 5HT1B reseptörlerini de aktive ederek atak sırasında genişleyen meningeal arterlerde vazokonstriksiyonu sağlar.

Rizatriptan en hızlı etkili oral triptandır. Etkinliği ve güvenilirliği birçok randomize plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Rizatriptanın birçok çalışmada %70-80 aralığında kesin ve tutarlı etkinliği saptanmıştır. Tekrarlayan uygulamalarda etkisine karşı tolerans gelişimi gösterilememiştir. Kontrollü çalışmalarda rizatriptan 10 mg tablet formunun iki saat içinde ağrıyı tedavi etme aralığı %67-90 olarak bulunmuştur. Ancak %30-47 oranında rekürrens gözlenmiştir.

[16-19] Etkin bir tedavi olmasına rağmen rizatriptan iyileşmeyi tam sağlamaması ve tekrarlar nedeniyle yeterli olmayabilmektedir. Bizim çalışmamızda rizatriptan alan grupta birinci saatten sonra ağrı düzeyinin diğer tedavi gruplarına göre daha düşük olduğunu gözlemlendi.

Serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonisti olan rizatriptanın migren atağını geçirme üzerine birçok farmakolojik etkisi olduğu düşünülmektedir; intrakraniyal ekstra serebral arterlerde vazokonstrüksiyon,<sup>[20]</sup> trigeminal ağrı yolağında nosiseptif nörotransmitter inhibiyonu<sup>[21]</sup> ve nörojenik dural vazodilatasyonu ve plazma protein ekstrasvazyonunu engellemek.<sup>[22]</sup> Preklinik çalışmalar rizatriptanın izole insan kraniyal (middlemeningeal) arterlerinde EC<sub>50</sub> (en fazla vazokonstrüksiyonun %50'sini sağlayan konsantrasyon) ile 90 nM dozunda vazokonstrüksiyona neden olduğunu göstermiştir. En fazla plazma konsantrasyonuna oral olarak 5-10 mg tek doz uygulamada 30-70 nM doza ulaşılmaktadır.<sup>[23]</sup> Rizatriptanın vazokonstrüktör etkisi 5-HT<sub>1B</sub> reseptörü üzerinden sağladığı düşünülmektedir.<sup>[20]</sup> Sağlıklı katılımcılar üzerinde yapılan bir çalışmada rizatriptan belirgin şekilde beyin kan akımını azaltmış, arterden kapillere geçen kan hacmini geniş arterler üzerindeki vazokonstrüksiyon etkisiyle azaltmış, küçük arterlerin otoregülatör sistemlerinde değişikliğe sebep olmamıştır.<sup>[24]</sup>

Rizatriptan gastrointestinal yoldan hızla ve tama yakın (%90) emilir. Oral tablet 10 mg formunda en fazla plazma konsantrasyonuna ulaşması için geçen ortalama süre 1-1.5 saattir.<sup>[25]</sup> Bu süre diğer triptanlara göre daha kısadır. Rizatriptan plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2-2.5 saattir.<sup>[26]</sup> Tekrarlayan uygulamalarda dokularda birikim gözlenmemiştir. Rizatriptan metabolizması monoamineoksidaz A tarafından, üriner metabolitlerine yıkılarak izlenir.<sup>[25]</sup> Rizatriptanın ortalama plazma konsantrasyonu T<sub>max</sub> değeri migren atağından; gastrik staz gb, etkilenmez.<sup>[27]</sup>

Rizatriptan kullanan hastalarda migren ağrısının ilacı aldıktan sonra azalması veya tamamen düzelme süresi (ortalama 87.2 dk) diğer triptanlara göre daha kısa bulunmuştur (Ng-Mak). Rizatriptan 10 mg tb ve sumatriptan 100 mg tb uygulamaları karşılaştırıldığında birinci saatte ağrının azalma ve ikinci saatte ağrının düzelme oranı rizatriptan kullanımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulun-

muştur. İki saatte tedaviye yanıt verme oranı rizatriptan grubunda %61.4, diğer oral triptanlar grubunda ortalama %49.4 bulunmuştur.<sup>[19,27]</sup>

Migrenin akut atak tedavisinde NSAİİ ilaçların da etkinliği gösterilmiştir. Migren atak tedavisinde NSAİİ birinci basamak tedaviler arasındadır. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, migren atağı sırasında oluşan nöroenflamasyon kaskadını, prostaglandin sentezini ve salınan vazoaaktif maddelerle oluşan platelet agregasyonunu inhiber ederler. Spinal trigeminal nukleustan salınan nosiseptif maddeleri aktive eden prostaglandinin sentezinin engellenmesi santral sensitizasyona da engel olur.<sup>[28]</sup>

Tenoksikam, antiinflamatuar, analjezik, antipiretik ve antiromatizmal etkili bir NSAİİ ilaçtır. Günde tek doz kullanılır. COX1 ve COX2 üzerinden prostaglandin sentezini inhibe eder. Fagositoz ve histamin salınımı dahil çeşitli lökosit fonksiyonlarını önler. Enflamasyon bölgesindeki aktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır. Oral uygulamadan sonra sindirim kanalından değişmeden emilir. Etkisini kısa sürede gösterir. Gastrotoksik etkisi çok düşüktür. Tok karnına ya da antasitlerle birlikte alınınca absorpsiyon oranı değişmez. Parenteral ve oral uygulamalardan sonraki farmakokinetiği benzerdir. %100 biyoyararlılığı, yaklaşık %99'luk kan proteinlerine bağlanma oranı vardır. Düşük sistemik klerans ve eliminasyon yarılanma süresine (72 saat) sahiptir. T<sub>max</sub> 0.5-2 saattir. Uzun süreli kullanımlarda vücutta birikim yapmaz. İlaç etkileşimi çok düşüktür. Yaşlılarda, böbrek veya karaciğer yetersizliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez.<sup>[29]</sup>

Çalışmanın triptan ve NSAİİ ilaç gruplarından sadece birer ilaç ile yapılmış olması sınırlayıcı özelliğidir. Bu konuda diğer NSAİİ ve triptanlarla yapılacak çalışmalar bu bilginin yerleşik hale gelmesi konusunda belirleyici olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarında; 60. dakika değerlendirilmesinde rizatriptan alan grupta VAS ortalaması 7.10±1.09 seviyesinden 3.58±2.17 seviyesine azalmıştır. Bu sonuç tenoksikam grubundan anlamlı olarak düşüktür (p=0.001). Yirmi dört saat sonraki değerlendirmede ise rizatriptan alan grupta VAS ortalaması 1.54±2.35 iken kombinasyon grubunda 0.21±0.51 olması ağrının hafif şiddette tekrarlaması yönünde yorumlanmıştır (p=0.020).

Çalışmamızda migren ataklarının tedavisinde etkisi hızlı başlayan bir triptan olan rizatriptan seçimiyle atağın kısa sürede sonlandırılabilceğini ancak tekrarın önlenmesinde uzun etkili bir NSAİİ ilaç olan tenosikaminin tedaviye eklenmesinin tedavi etkinliğini artıracığı görüşündeyiz. Migrende, atağın kısa sürede sonlandırılması ve yeniden şiddetlenmenin engellenmesinin tedavide istenen en önemli özelliklerdendir.

Tedaviye ilişkin etkinliğin erken başlaması ve uzun sürmesi migren atak tedavisinde kullanılan ajanlarda bulunması istenen önemli özelliklerdir. Kısa etkili triptanlar, etkinin erken başlaması özelliğine sahiptirler. Ancak etkilerinin kısa süreli olması nedeniyle uzun süren ataklarda yetersiz kalırlar. Uzun etkili NSAİİ ilaçlarda ise etkinin geç başlaması dezavantajı vardır. Çalışmamızın sonuçları iki grup ile yapılacak kombinasyonun her iki grubun da avantajlarına sahip olduğunu göstermektedir. Tek ilaç ile atakların yeterince kontrol altına alınamadığı olgularda kısa etkili triptan ve uzun etkili NSAİİ kombinasyonu uygun bir alternatif olarak görünmektedir.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

***Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.***

## Kaynaklar

1. Tepper SJ, Stillman MJ. What is the best drug-delivery approach for the acute treatment of migraine? *Expert Rev Neurother* 2012;12(3):253-5.
2. Burstein R, Jakubowski M, Rauch SD. The science of migraine. *J Vestib Res* 2011;21(6):305-14.
3. Krymchantowski AV. Acute treatment of migraine. Breaking the paradigm of monotherapy. *BMC Neurol* 2004;4:4.
4. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994;14(5):330-8.
5. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache* 1998;38(4):281-7.
6. Dahlöf CG, Lipton RB, McCarroll KA, Kramer MS, Lines CR, Ferrari MD. Within-patient consistency of response of rizatriptan for treating migraine. *Neurology* 2000;55(10):1511-6.
7. Block GA, Goldstein J, Polis A, Reines SA, Smith ME. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long-term treatment for migraine. Rizatriptan Multicenter Study Groups. *Headache* 1998;38(10):764-71.
8. Krymchantowski AV. The use of combination therapies in the acute management of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2(3):293-7.
9. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, Noda T, Kamiyama N, Yoshida K, et al. Oxycam structure in non-steroidal anti-inflammatory drugs is essential to exhibit Akt-mediated neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cytotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2012;676(1-3):57-63.
10. Headache classification committee of the IHS. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 2004;24;1:9-95.
11. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015;55 Suppl 4:221,35.
12. Allais G, Rolando S, De Lorenzo C, Benedetto C. The efficacy and tolerability of frovatriptan and dexketoprofen for the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother* 2014;14(8):867-77.
13. Krymchantowski AV, Bigal ME. Rizatriptan versus rizatriptan plus rofecoxib versus rizatriptan plus tolfenamic acid in the acute treatment of migraine. *BMC Neurol* 2004;4:10.
14. Fumal A, Schoenen J. Current migraine management - patient acceptability and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(6):1043-57.
15. Moskowitz MA. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Funct Neurol* 2007;22(3):133-6.
16. Block GA, Goldstein J, Polis A, Reines SA, Smith ME. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long-term treatment for migraine. Rizatriptan Multicenter Study Groups. *Headache* 1998;38(10):764-71.
17. Bell CF, Foley KA, Barlas S, Solomon G, Hu XH. Time to pain freedom and onset of pain relief with rizatriptan 10 mg and prescription usual-care oral medications in the acute treatment of migraine headaches: a multicenter, prospective, open-label, two-attack, crossover study. *Clin Ther* 2006;28(6):872-80.
18. Amoozegar F, Pringsheim T. Rizatriptan for the acute treatment of migraine: Consistency, preference, satisfaction, and quality of life. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:251,8.
19. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* 2015;55(6):778-93.
20. Longmore J, Hargreaves RJ, Boulanger CM, Brown MJ, Desta B, Ferro A, et al. Comparison of the vasoconstrictor properties of the 5-HT<sub>1D</sub>-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(1):3-9.
21. Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ. Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses. *Eur J Pharmacol* 1997;328(1):37-40.
22. Williamson DJ, Shephard SL, Hill RG, Hargreaves RJ. The novel anti-migraine agent rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation and extravasation. *Eur J Pharmacol* 1997;328(1):61-4.

23. Sciberras DG, Polvino WJ, Gertz BJ, Cheng H, Stepanavage M, Wittreich J, et al. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT<sub>1D</sub> agonist. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43(1):49–54.
24. Okazawa H, Tsuchida T, Pagani M, Mori T, Kobayashi M, Tanaka F, et al. Effects of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist rizatriptan on cerebral blood flow and blood volume in normal circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(1):92–8.
25. Vyas KP, Halpin RA, Geer LA, Ellis JD, Liu L, Cheng H, et al. Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug Metab Dispos* 2000;28(1):89–95.
26. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22(8):633–58.
27. Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK, McLaughlin D, Brucker MJ, Carides AD, et al. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache* 1999;39(4):264–9.
28. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. *Headache* 2012;52(3):467–82.
29. Heintz RC, Guentert TW, Enrico JF, Dubach UC, Brandt R, Jeunet FS. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1984;7(2):33–44.