



ÖSSZEFOGLALÓ  
KÖZLEMÉNY

REVIEW ARTICLE

# Szumatriptán–naproxén–nátrium fix dózisú kombinációja a migrén akut kezelésében – irodalmi áttekintés

TAJTI János , CSÁTI Anett , SZOK Délia 

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0293> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## Sumatriptan-naproxen sodium fix-dose combination for acute migraine treatment, a review

Tajti J, MD, PhD, DSc; Csáti A, MD, PhD; Szok D, MD, PhD

Migraine as a common primary headache disorder has a significant negative effect on quality of life of the patients. Its pharmacotreatment includes acute and preventative therapies. Based on the shared therapeutic guideline of the European Headache Federation and the European Academy of Neurology for acute migraine treatment a combination of triptans and non-steroidal anti-inflammatory drugs is recommended for acute migraine treatment in triptan-nonresponders. In this short review we summarized the results of the randomized controlled clinical trials evaluating the effectiveness and safety of sumatriptan (85 mg)/naproxen sodium (500 mg) fix-dose combination. It was revealed that the fix-dose combination was better than placebo for the primary outcomes of exemption of pain and headache relief at 2 hours. Furthermore the combination showed beneficial effect on accompanying symptoms of migraine attack (i.e. nausea, photo- and phonophobia). Adverse events were mild or moderate in severity and rarely led to withdrawal of the drug.

It can be concluded that sumatriptan (85 mg)/naproxen sodium (500 mg) fix-dose combination is effective, safe and well-tolerated in the acute treatment of migraine.

**Keywords:** migraine, acute therapy, sumatriptan-naproxen sodium fix-dose combination

### Levelező szerző

(correspondent):

Dr. TAJTI János,  
Szegedi Tudományegyetem,  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Sémelweis u. 6.

Telefon: 0662/545-351,

e-mail:

[tajti.janos@med.u-szeged.hu](mailto:tajti.janos@med.u-szeged.hu)

<https://orcid.org/0000-0003-0857-5266>

### Érkezett:

2023. május 23.

### Elfogadva:

2023. augusztus 8.

A migrén az elsődleges fejfájásbetegségek közé tartozó gyakori megbetegedés, ami nagymértékben károsítja az egyén életminőségét. Gyógyszeres kezelésében akut és megelőző terápiákat különítünk el. Az Európai Fejfájás Társaság és az Európai Neurológiai Akadémia közös terápiás ajánlása alapján rohamterápiában nem kielégítő triptánválasz esetén javasolt triptán és nem szteroid gyulladásgátlók együttes adása.

Munkánkban a fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium (85 mg/500 mg) kombinációjú tablettá használatával kapcsolatos eredményeket (hatásosság, biztonságosság) tekintjük át randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján. A fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium kombinált farmakon a placebohoz és az egyes összetevőkhöz viszonyítva statisztikailag szignifikánsan több migrénes páciensben eredményezett a gyógyszerbevétele követően 2 órával teljes fejfájásmentességet. Eredményesen csökkentette a migrén kísérőtüneteit, úgymint a hányingert, valamint a fény- és hangérzékenységet. A készítménnyel kapcsolatosan észlelt leggyakoribb mellékhatás a hányinger és a szédülésérzés volt, ami arányaiban megegyezett a placeboval.

A fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium kombinált tablettá a migrén akut kezelésében hatékony, jól tolerálható és biztonságosan használható farmakon.

**Kulcsszavak:** migrén, akut terápia, fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium

A primer fejfájásbetegségek közé tartozó migrén neurovascularis megbetegedés, aminek átlagos prevalenciája megközelítően 15% (nőkben 25%, férfiakban 10%). Az intenzív kutatások ellenére a pontos patomechanizmusa nem ismert. A legelfogadottabb elméletek szerint a trigeminovascularis rendszer perifériás és centrális szenzitizációja, hiperexcitabilitása képezi a körkép lényegét<sup>1</sup>. Gyógyszeres kezelésekként a fejfájásrohamok oldására vagy megelőzésére törekedhetünk. Az Európai Fejfájás Társaság (European Headache Federation, EHF) meghatározása szerint a hatékony akut terápia ismérvei a következők: a migrénes páciens a gyógyszer bevitelét követően 2 órán belül kedvező állapotba kerül, és ez legalább 24 órán át fennmarad: az erős vagy közepes fejfájás enyhévé válik vagy megszűnik; újabb gyógyszer bevitelére 24 órán belül nincs szükség; a migrénnel kapcsolatos nem fájdalmas kísérőtünetek megszűnnek vagy csak minimálisan zavaróak, és a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások elenyészőek. Az EHF és az Európai Neurológiai Akadémia (European Academy of Neurology, EAN) közös állásfoglalása szerint a migrénes roham terápiajaként ajánlott első vonalbeli gyógyszerek a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) (acetilszalicilsav, ibuprofen, diklofenak-nátrium), amik szükség szerint kiegészíthetők hányáscsillapítókkal (domperidon, metoklopramid). NSAID-kontraindikáció esetén paracetamol adható. NSAID-hatástalanság esetén másodvonalbeli farmakonok a triptánok (szumatriptán, eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, almotriptán, naratriptán, frovatriptán). Nem kielégítő vagy elhúzódó triptánválasz esetén triptán-NSAID kombináció adása ajánlott. Triptánhatástalanság fennálltakor harmadvonalbeli gyógyszerként ditánok vagy gepántok alkalmazhatóak<sup>2,3</sup>.

Jelen tanulmányunkban összegezzük a PubMedben elérhető randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit a fix dózisú szumatriptán–naproxén–nátrium kombinációjú tabletták alkalmazásakor a hatékonyság, a tolerálhatóság és a biztonságosság szempontjából a migrén akut terápiajában. A triptánok (szerotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisták) közül az elsőként szintetizált vegyület a szumatriptán volt, ami a migrén rohamterápiájának „gold standard”-jává vált. Megfigyelték azonban, hogy a triptán-monoterápia hatástalan vagy nem jól tolerálható három migrénes betegből egyben, és öt migrénes roham közül kettőben. A nem kielégítő terápiás válasz hátterében elsősorban a rossz felszívódást tételezték fel gyomorsztázis vagy hányás miatt. További problémát jelentett a nem optimális dóziszválasztás vagy a rohamkezdethez viszonyított késői gyógyszerbevitel<sup>4</sup>. A rossz triptánválasz leküzdésére az innovatív gyógyszeripar létrehozta a triptán-NSAID fix kombinációt.

Az Amerikai Élelmezés- és Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) 2008-ban engedélyezte a szumatriptán–naproxén–nátrium fix dózisú készítmény alkalmazását a migrén akut terápia-

jában. A 2000-es évek elején kidolgozták az eredeti szumatriptánnal megegyező bioekvivalenciájú, de a gastrointestinalis traktusban könnyebben széteső és gyorsabban felszívódó formát (RT-formuláció)<sup>5</sup>. A szumatriptán-szukcinát és a naproxén-nátrium együttes adásának farmakológiai hátterét a migrénes rohamban az adja, hogy a trigeminovascularis rendszerben gátolják a centrális szenzitizációt<sup>6</sup>. Farmakokinetikai érdekesség, hogy a szumatriptán–naproxén-nátrium együttes adásakor a szumatriptán felszívódása gyorsabbá válik (30 perccel hamarabb alakul ki a plazmakoncentráció csúcsa), ami magyarázata lehet a gyors terápiás válasznak. A naproxén-nátrium plazmakoncentráció-csúcs kialakulása viszont lelassul (4–6 óra *versus* 1 óra), és 36%-kal alacsonyabb plazmaszintet ér el, ami lehetővé teszi a hosszan fennmaradó kedvező terápiás hatást<sup>5-7</sup>.

## Klinikai vizsgálatok

Az első klinikai vizsgálat két replikált, többközpontú, randomizált, kettős vak, paralelcsoportos, placebo-kontrollált vizsgálat volt, amit az USA 118 fejfájáscentrumában végeztek (Vizsgálat 1: n = 1461 fő; Vizsgálat 2: n = 1495 fő), és egy migrénes roham kezelését célozták meg. A randomizáció során (1:1:1:1) 85 mg szumatriptán és 500 mg naproxén-nátrium együtt (kombinált készítmény), vagy 85 mg szumatriptán (monoterápia), vagy 500 mg naproxén-nátrium (monoterápia), vagy placebo került alkalmazásra közepes vagy súlyos intenzitású migrénes fájdalom esetén.

Elsődleges végpontoknak választották az egyes készítmények beadását követő 2 óránál jelentkező fejfájáscsökkenést, és a fotofóbia, a fonofóbia és a nausea megszűnésének mértékét, valamint a 24 órán át fennmaradó fájdalommentességet (szumatriptán–naproxén kombináció összevetve a placebóval és a két monoterápiával).

A szumatriptán–naproxén-nátrium kombinációja hatékonyabbnak bizonyult a placebónál a gyógyszerbevitelt követő 2 óránál a fejfájás csökkenése (Vizsgálat 1: 65% *versus* 28%,  $p < 0,001$ ; Vizsgálat 2: 57% *versus* 29%,  $p < 0,001$ ), a fotofóbia megszűnése (Vizsgálat 1: 58% *versus* 26%,  $p < 0,001$ ; Vizsgálat 2: 50% *versus* 32%,  $p < 0,001$ ) és a fonofóbia megszűnése (Vizsgálat 1: 61% *versus* 38%,  $p < 0,01$ ; Vizsgálat 2: 56% *versus* 34%,  $p < 0,001$ ) tekintetében. A hányinger megszűnése szempontjából a Vizsgálat 1-ben a következő értékeket kapták: 71% *versus* 65%;  $p = 0,007$ , míg a Vizsgálat 2-ben nem mutatkozott különbség a két csoport között.

A kombinált készítmény szintén hatékonyabb volt a gyógyszerbevitelt követő 2 óránál a fejfájás csökkenésében mind a szumatriptán-monoterápiához képest (Vizsgálat 1: a betegek 55%-a; Vizsgálat 2: a betegek 50%-a), mind a naproxén-nátrium-monoterápiához képest (Vizsgálat 1: a betegek 44%-ában; Vizsgálat 2: a betegek 43%-ában).

A 2–24 órán át fennálló fájdalommentes állapotot tekintve a szumatriptán–naproxén–nátrium kombináció (Vizsgálat 1: 25%; Vizsgálat 2: 23%) hatékonyabb volt mind a szumatriptán–monoterápiánál (Vizsgálat 1: 16%; Vizsgálat 2: 14%), mind a naproxén–nátrium–monoterápiánál (Vizsgálat 1: 10%; Vizsgálat 2: 10%) (placebo: Vizsgálat 1: 8%; Vizsgálat 2: 7%).

Mellékhatások előfordulása tekintetében a szumatriptán–naproxén kombináció alkalmazása nem különbözött a szumatriptán-, illetve a naproxén–nátrium–monoterápiás csoportokhoz viszonyítva<sup>6</sup>.

Két identikus, randomizált, kettős vak, paralel csoportú, placebokontrollált klinikai vizsgálatra az USA 53 fejfájásközpontjában került sor. Összesen 1111 migrénes betegen értékelték elsődleges kimeneteli végpontként a gyógyszer (szumatriptán RT 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg) vagy a placebo bevitelét követő 2 óránál a teljes fájdalommentességet, olyan migrénesekben, akik a rohamkezdettől számított nem több mint egy órán belül alkalmazták a vizsgálati készítményeket. Eredményként azt kapták, hogy a szumatriptán RT 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú tablettával kezelt csoportokban (n = 280, n = 276) 2 órával a gyógyszer bevitelét követően a páciensek 52%-a (Vizsgálat 1) és 51%-a (Vizsgálat 2) vált fájdalommentessé, míg a placebocsoportban ez az arány 17% (Vizsgálat 1) és 15% (Vizsgálat 2) volt (p < 0,001) volt. A verummal, illetve a placebóval kezelt csoport közötti statisztikai különbség már 30 perccel a bevitelt követően kialakult (5% versus 2%; 6% versus 2%, p = 0,016), és tartósan fennmaradt 24 órán keresztül (45% versus 12%; 40% versus 14%, p < 0,001). A vizsgálat során súlyos mellékhatást nem tapasztaltak. A leggyakoribb panasz a hányinger volt (szumatriptán–naproxén 17% versus placebo 24%, illetve szumatriptán–naproxén 19% versus placebo 31%)<sup>8</sup>.

Egy következő replikált, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált, kétroham-keresztezett vizsgálatba az USA 48 fejfájásközpontjából olyan betegeket válogattak be, akik a vizsgálat előtti 1 évben nem jól reagáltak átlagosan 3,3-féle rövid hatású triptánra (triptánrefrakter személyek).

Két migrénes roham kezelését elemezték: I. vizsgálati csoport: 1. rohamra: szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg, majd a 2. rohamra placebo, és II. vizsgálati csoport: 1. rohamra: placebo, majd a 2. rohamra: szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg.

Elsődleges kimeneteli végpontként a 2–24 órán át tartó fájdalommentes állapotot mérték a páciensek százalékában: Vizsgálat 1: szumatriptán–naproxén 26% versus placebo 8%; Vizsgálat 2: szumatriptán–naproxén 31% versus placebo 8%. Másodlagos végpontként szerepeltették a vizsgálati szer bevétele után 2 órával kialakult teljes fájdalommentességet: Vizsgálat 1: szumatriptán–naproxén 40% versus placebo 17%; Vizsgálat 2: szumatriptán–naproxén 44% versus placebo 14%. Súlyos mellékhatást nem tapasztaltak<sup>4</sup>.

Egy hosszú távú, egyéves nyílt klinikai vizsgálatban a szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú kombináció biztonságosságát és tolerálhatóságát elemezték. A megfigyelés során 565 migrénes betegen 24 485 fejfájásrohamot kezeltek (1 vagy 2 tablettával), átlagosan öt rohamot havonta. A leggyakoribb kezeléssel kapcsolatos mellékhatásként hányinger (6%), izomfeszülés (3%), szédülékenység (3%), dyspepsia (2%) és paresthaesia (2%) volt megfigyelhető. Egyszer sem alakult ki klinikai jelentőséggel bíró laboratóriumi eltérés<sup>9</sup>.

A Cochrane adatbázis alapján (13 klinikai vizsgálat adatait elemezve: szumatriptán–naproxén n = 3663; placebo n = 3682; szumatriptán önmagában n = 964; és naproxén önmagában n = 982) a „number needed to treat” (NNT) a szumatriptán–naproxén–nátrium kombináció alkalmazásakor 3,1 volt a gyógyszerbevitelt követő 2 óránál teljes fájdalommentesség tekintetében enyhe intenzitású migrén esetén, míg 4,9 volt közepesen erős vagy súlyos migrénes fájdalomban<sup>10</sup>. Az NNT egy epidemiológiai mérőszám, ami megadja egy kezelés előnyös kimenetelét placebohoz vagy más aktív kezeléshez viszonyítva. Ez azt jelenti, hogy minél alacsonyabb az NNT-érték, annál kedvezőbb a vizsgált farmakon.

## Menstruációs migrén

Ismert, hogy a migrénesek körében a nő–férfi arány 3:1-hez. A migrénben szenvedő nőbetegek 40–70%-ában jelentkezik menstruációs migrén, melynek során hosszabb a fájdalmas rohamidőszak, nagyobb a munkából való kiesés aránya, és kevésbé jó a rohamellenes szerekre adott reakció.

Replikált, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban az USA 64 fejfájásközpontjában elemezték a szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú kombináció hatását dysmenorrhoeával járó menstruációs migrénes betegeken (Vizsgálat 1: szumatriptán–naproxén: n = 151 és placebo: n = 160 beteg; Vizsgálat 2: szumatriptán–naproxén n = 151 és placebo n = 159). A farmakon (szumatriptán 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisú kombináció) alkalmazását követően 2 órával a fájdalommentes betegek aránya a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt (Vizsgálat 1: 42% versus 23%, p < 0,001; Vizsgálat 2: 52% versus 22%, p < 0,001). A 2–24 órán át fájdalommentes migrénesek százaléka szintén statisztikailag magasabbnak bizonyult (Vizsgálat 1: 29% versus 18%, p = 0,022; Vizsgálat 2: 38% versus 10%, p < 0,001). A 48 órán át fájdalommentes páciensek százaléka a placebohoz képest statisztikailag szintén magasabb volt (Vizsgálat 1: 26% versus 17%, p = 0,040; Vizsgálat 2: 28% versus 8%, p < 0,001). Mellékhatásként hányinger és szédülés volt megfigyelhető<sup>11</sup>.

Kérdésként merült fel, hogy menstruációs migrénben befolyásolja-e a farmakon a fejfájás intenzitásátán kívül a

nem fájdalmas (puffadás, fáradékonyság, irritabilitás) és a fájdalommal járó menstruációs tüneteket (hasi és háti fájdalom). A válasz érdekében az USA 64 centrumában 621 migrénes nőbeteget vizsgáltak (szumatriptán–naproxén  $n = 302$ ; placebo  $n = 319$ ). Az eredmény szerint a szumatriptán–naproxén hatékonyan csökkentette a fáradékonyságot, az irritabilitást és a hasi fájdalmat a bevétel követő 2–4 órával, valamint 4–24 óra között ( $p < 0,023$ ), a hátfájást 4 óránál és 4–24 óra között ( $p < 0,023$ ) és a puffadást 4–24 óras végpontnál ( $p = 0,01$ )<sup>12</sup>.

Megvizsgálták, mennyiben befolyásolja a szumatriptán–naproxén a menstruációs migrénben szenvedő betegek munkaképességét, fizikai aktivitását és gyógyszerrel kapcsolatos elégedettségét. Két multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai

vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy mind a gyógyszer hatékonyságával és egyszerű alkalmazhatóságával, mind a fizikai aktivitással kapcsolatos elégedettség alskálaértékek magasabbak voltak az aktív szer esetén, mint a placebónál<sup>13</sup>.

## Konklúzió

A szumatriptán RT 85 mg – naproxén–nátrium 500 mg fix dózisu kombináció hatékony és biztonságos választás aurával vagy a nélkül jelentkező migrénes rohamok kezelésére a triptánmonoterápiás válasz elégtelensége esetén.

*Az összefoglaló az Orion Pharma Kft. felkérésére készült.*

## Irodalom

1. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin* 2019; 37:651-71. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
2. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas D, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 2021;17:501-14. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
3. Sacco S, Lampl C, Amin FM, Braschinsky M, Deligianni C, Uludüz D, et al. J European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J of Headache Pain* 2022;23:133. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01502-z>
4. Mathew NT, Landy S, Stark S. Fixed-dosesumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. *Headache* 2009;49:971-82. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01458.x>
5. Walls C, Lewis A, Bullman J, Boswell D, Summers SJ, Dow A, Sidhu J. Pharmacokinetic profile of a new form of sumatriptan tablets in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2004;20:803-9. <https://doi.org/10.1185/030079904125003584>
6. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1143-54. <https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1443>
7. Haberer LJ, Walls CM, Lener SE, Taylor DR, McDonald SA. Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2010;50:357-73. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01606.x>
8. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;71:114-21. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316800.22949.20>
9. Winner P, Cady RK, Ruoff GE, Frishberg BM, Alexander WJ, Zhang Y, et al. Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. *Mayo Clin Proc* 2007;82:61-8. <https://doi.org/10.4065/82.1.61>
10. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD008541. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008541.pub3>
11. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen. Two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:106-13. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a98e4d>
12. Martin VT, Ballard J, Diamond MP, Mannix LK, Derosier FJ, Lener SE, et al. Relief of menstrual symptoms and migraine with a single-tablet formulation of sumatriptan and naproxen sodium. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:389-96. <https://doi.org/10.1089/jwh.2013.4577>
13. Cady RK, Diamond ML, Diamond MP, Ballard JE, Lener ME, Dorner DP, et al. Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes. *Headache* 2011;51:664-73. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01894.x>