

Rizatriptán: experiencia tras 15 años de uso clínico

César Ramón-Carbajo, Rocío Álvarez-Escudero, Julio Pascual

Resumen. En este trabajo se pasa revista al desarrollo del rizatriptán, uno de los siete agonistas 5-HT_{1B/1D} disponibles para el tratamiento sintomático de la migraña, prestando especial atención a las aportaciones más relevantes llevadas a cabo desde España. El rizatriptán ha demostrado ser el triptán con inicio de acción más rápido, tanto en estudios comparativos controlados como en diversos metaanálisis, lo que se ha traducido en elevados niveles de eficacia a las dos horas. El perfil de seguridad y tolerabilidad de este triptán es similar al del resto de los compuestos de este grupo farmacológico. Los estudios poscomercialización han evidenciado que su eficacia se traduce en ahorro farmacoeconómico y preferencia y satisfacción del paciente con este triptán. Su eficacia mejora con su uso precoz dentro de la crisis de migraña, y datos recientes indican que el rizatriptán es útil también en preadolescentes. Este perfil global posiciona al rizatriptán como un triptán de elección para cualquier tipo de crisis de migraña.

Palabras clave. Migraña. Rizatriptán.

Introducción

Los triptanes han sido los primeros fármacos disponibles realmente específicos para el tratamiento sintomático de la migraña. Se desarrollaron para el tratamiento de esta entidad de forma científica, es decir, tras describirse los subtipos de receptor de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, que sabemos que controlan la vasodilatación y la inflamación estériles de los vasos leptomenígeos, responsables del dolor pulsátil de la migraña. Han supuesto un avance en eficacia sobre el resto de las opciones disponibles y son los únicos capaces de mejorar, a la vez, la cefalea y los síntomas asociados a ella, como las náuseas o los vómitos. El respeto inicial a su uso por sus potenciales efectos secundarios cardiovasculares se ha demostrado afortunadamente infundado. Tras más de dos décadas de experiencia, los efectos secundarios graves de estos fármacos, incluso en pacientes con potenciales contraindicaciones, han sido excepcionales y anecdóticos.

Dentro de este grupo farmacológico se han comercializado siete compuestos. Todos comparten el mecanismo de acción, si bien su farmacodinamia es ligeramente diferente y su farmacocinética es definitivamente distinta [1]. Todos son agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero sus afinidades no son idénticas y se diferencian en su afinidad por otro subtipo de receptor de la serotonina que también ha sido implicado en la fisiopatología de la mi-

graña, el 5-HT_{1F}. Si la farmacodinámica es similar para todos los compuestos de este grupo, su farmacocinética es muy diferente. Ésta es la razón principal que hace que la eficacia y la tolerabilidad de estos compuestos disten de ser homogéneas, tanto en ensayos controlados en pacientes seleccionados como en la práctica clínica diaria. En este artículo pasaremos revista a uno de estos compuestos, el rizatriptán. Los motivos por los que hemos llevado a cabo esta revisión son esencialmente tres: como veremos, el rizatriptán es el fármaco líder en este grupo en eficacia y rapidez; se cumplen en el momento de redactar estas líneas los 15 años de su comercialización en España; y nuestro país ha contribuido muy decisivamente al desarrollo de este triptán.

Perfil básico

Mecanismo de acción

El rizatriptán es un agonista de los receptores 5-HT_{1B/1D}. Su afinidad, y éste es un punto interesante, sobre los receptores 5-HT_{1F} es la más baja dentro de este grupo terapéutico, lo que lo convierte en el triptán más selectivo. Comparte tres mecanismos de acción con el resto de los fármacos de este grupo (Fig. 1) [1,2]:

- Constricción de los vasos sanguíneos menígeos dilatados, debido a la activación del sistema tri-

Área de Neurociencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Ineuropa. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia:

Dr. Julio Pascual Gómez. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. E-33006 Oviedo (Asturias).

E-mail:

juliopascual@telefonica.net

Declaración de intereses:

La publicación de este artículo ha sido subvencionada en parte por la beca FISSS PI11/00889 (Fondos Feder, ISCIII, Ministerio de Economía) y por MSD España.

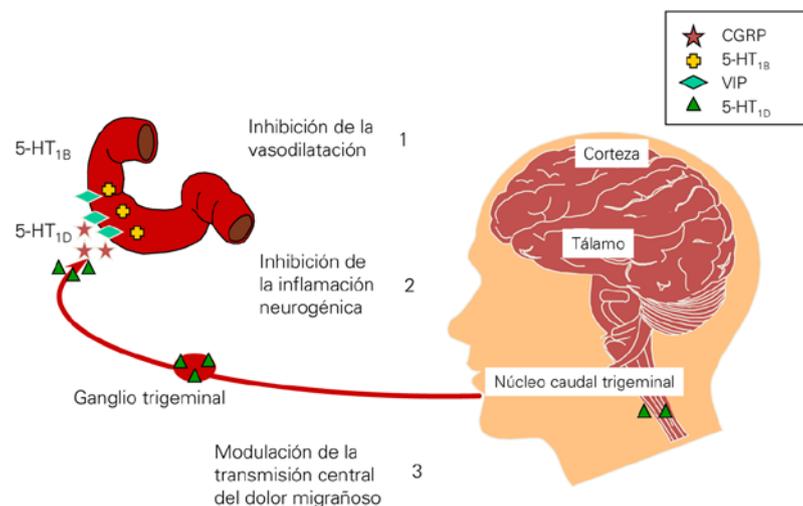
Aceptado tras revisión externa:

16.05.13.

Cómo citar este artículo:

Ramón-Carbajo C, Álvarez-Escudero R, Pascual J. Rizatriptán: experiencia tras 15 años de uso clínico. Rev Neurol 2013; 57: 549-55.

© 2013 Revista de Neurología

Figura 1. Síntesis del triple mecanismo de acción de los triptanes (véase el texto para más información).**Tabla.** Farmacocinética de los agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D} por vía oral.

	Biodisponibilidad (%)	t _{máx} (h)	Vida media (h)
Sumatriptán	14	2	2
Zolmitriptán	40-45	2	3
Naratriptán	63-70	3	6
Rizatriptán	45	1	2
Eletriptán	50	1,5	5
Almotriptán	80	2,5	3
Frovatriptán	22-30	2,3-3	26

geminovascular (acción mediada por los receptores 5-HT_{1B}).

- Inhibición de la liberación presináptica de péptidos vasoactivos algógenos, sobre todo del péptido en relación con el gen de la calcitonina (CGRP) y del péptido intestinal vasoactivo (VIP), a partir de las neuronas sensitivas trigeminales perivasculares (acción mediada por el receptor 5-HT_{1D}).
- Acción central sobre el núcleo espinal del trigémino y los núcleos del tracto solitario, interrumpiendo las señales dolorosas procedentes de las meninges y aliviando los vómitos.

Farmacocinética

Sus características farmacocinéticas (Tabla) lo sitúan como uno de los triptanes con mayor rapidez de acción. Posee una buena biodisponibilidad oral (42% frente a 14% del sumatriptán, por ejemplo) y una rápida absorción, con una velocidad de absorción farmacológica (t_{máx}) de una hora, la más baja dentro de este grupo terapéutico. Estos dos parámetros farmacocinéticos, t_{máx} y biodisponibilidad, son los que guardan mejor relación con las dos variables principales de eficacia, rapidez de acción y consistencia. La farmacocinética del rizatriptán es similar fuera y dentro de las crisis de migraña, lo que no ocurre con el resto de los triptanes, que, en general, ven empeorada su farmacocinética si se usan en el seno de una crisis de migraña [3,4]. Las características farmacocinéticas de la formulación liotab del rizatriptán son superponibles a las del comprimido, al ser su absorción final digestiva [1,2].

Eficacia

Los ensayos de búsqueda de dosis establecieron que la dosis de 10 mg era la óptima en términos de equilibrio eficacia/tolerabilidad [5,6]. La fase de desarrollo del rizatriptán en lo que se refiere a ensayos controlados frente a placebo, o comparativos con otros fármacos y sus prolongaciones a largo plazo, incluyó más de 3.000 pacientes con migraña según los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) de 1998. Tras el sumatriptán, el rizatriptán ha sido, sin duda, el triptán con un desarrollo más robusto. En el ensayo más numeroso, que incluyó a 1.218 pacientes, el rizatriptán 10 mg logró aliviar la cefalea a las dos horas en el 71% de los pacientes con migraña. En el 42% de los casos, logró eliminar totalmente la cefalea. La rapidez de acción del rizatriptán quedó demostrada en este ensayo: la mitad de los pacientes con rizatriptán mejoró significativamente antes de una hora, y un cuarto de los pacientes lo hizo ya dentro de los primeros 30 minutos [7-9].

En estos ensayos controlados ya se vio que el rizatriptán aliviaba rápidamente también los síntomas asociados a las crisis de migraña, logrando a las dos horas eliminar las náuseas (72%), la fotofobia (58%) y la sonofobia (67%). Estas medidas de eficacia se traducían en una mejor puntuación en la escala de discapacidad funcional, en la que el 79% de los pacientes tratados con rizatriptán 10 mg podía realizar una vida normal o con una leve limitación ya a las dos horas de tomar el fármaco. La recurrencia, reaparición de la cefalea entre las dos y

las 24 horas de la toma de rizatriptán y tras, al menos, su alivio inicial, se presentó aproximadamente en el 30% en estos ensayos controlados. La recurrencia fue similar a la de otros triptanes, como el sumatriptán y el zolmitriptán, en ensayos de diseño superponible.

El rizatriptán es un fármaco con probada consistencia intrapaciente e intracrisis. En el estudio realizado en el tratamiento de múltiples crisis, en el que el desarrollo del rizatriptán fue pionero, se observó una tasa de respuesta en las diferentes crisis entre el 75 y el 80% a las dos horas. Sólo el 17% de los pacientes en este estudio necesitó medicación de rescate, frente al 59% de los pacientes tratados con placebo [9].

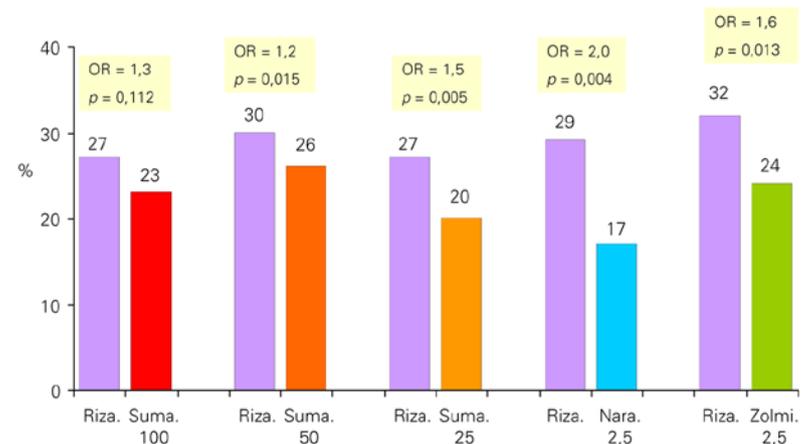
Estos buenos resultados de eficacia traducen su buen perfil farmacocinético y se confirmaron en las prolongaciones de estos ensayos a largo plazo. Tras tratar más de 1.831 pacientes y más de 46.000 crisis de migraña durante un año, la eficacia del rizatriptán fue realmente elevada (el 90% para alivio del dolor y el 50% para ausencia del dolor a las dos horas) y se mantuvo sin cambios a lo largo del estudio, demostrando que el uso prolongado de este triptán no se asocia ni a taquifilaxia ni a pérdida de eficacia [8].

El rizatriptán presenta, como novedad en su forma de empleo, la posibilidad de administración en forma de liotab (comprimido que se disuelve en la boca y no precisa líquido para ser ingerido). En el estudio *ad hoc* controlado con placebo con la formulación liotab, la eficacia fue totalmente comparable a la que ya hemos comentado para la formulación oral convencional [10].

Eficacia frente a otros triptanes

A diferencia del resto de los triptanes, el rizatriptán se ha comparado en grandes ensayos controlados frente al sumatriptán (dos ensayos), el naratriptán y el zolmitriptán, dentro de los triptanes, frente a Cargot[®] (ergotamina + cafeína) y frente a medicación habitual [11-15]. Existen excelentes revisiones que analizan los resultados de estos ensayos, cuyos resultados no vamos a repetir aquí en detalle [1,16]. El rizatriptán mostró, sin excepción, un inicio de acción significativamente más rápido que el resto de los compuestos, traducción, sin duda, de disponer de la $t_{máx}$ más corta dentro de este grupo farmacológico. En medidas clásicas de eficacia, alivio y ausencia del dolor a las dos horas, el rizatriptán fue significativamente mejor que el resto de los compuestos estudiados, sin efectos secundarios reseñables y sin diferencias en cuanto a su tolerabilidad frente al resto de los compuestos (Fig. 2). Esto

Figura 2. Eficacia en términos de ausencia de dolor a las dos horas en los estudios comparativos controlados con rizatriptán frente a otros triptanes (sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán). En todos ellos se puso de manifiesto una ventaja significativa del rizatriptán.



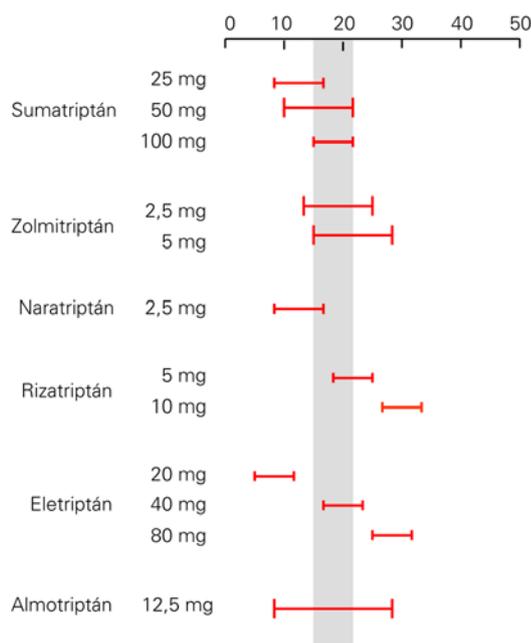
se tradujo en una mayor preferencia a favor del rizatriptán frente al resto de los compuestos [11-16].

Tolerabilidad y seguridad

El perfil de tolerabilidad y seguridad del rizatriptán se evaluó extensamente en los ensayos clínicos ya comentados, en los que se evaluaron más de 40.000 crisis de migraña. En cuanto al perfil de seguridad, no se han encontrado efectos adversos graves ni alteraciones de laboratorio o electrocardiográficas en relación con el uso de rizatriptán. El rizatriptán, al igual que el resto de los triptanes comercializados, es un triptán seguro en pacientes sin patología cardiovascular y no precisa seguimiento de laboratorio. La tasa de síntomas torácicos es idéntica a la del resto de los triptanes. Su única contraindicación formal es la combinación con moclobemida [17] u otros inhibidores de la monoaminoxidasa A, y su uso en el embarazo (aunque los datos preliminares existentes no indican ni efectos abortivos ni teratógenos) y en pacientes con patología cardiovascular conocida. Dosis de propranolol superiores a 2 mg/kg/día, algo excepcional en nuestro país, pueden aumentar los niveles plasmáticos del rizatriptán [1,2,16].

En cuanto a su tolerabilidad, los efectos adversos del rizatriptán son similares, en número y perfil, al del resto de los triptanes. La tasa de abandono en el estudio a largo plazo (un año) por efectos adversos fue del 4%, la más baja recogida para un triptán en este tipo de ensayos en extensión [8].

Figura 3. Tasa de ausencia de dolor a las dos horas en el metaanálisis de Ferrari et al [18] para los diferentes triptanes. Nótese que el rizatriptán 10 mg y el eletriptán 80 mg fueron los únicos compuestos que presentaron eficacia sobre el sumatriptán 100 mg.



Análisis global de eficacia y tolerabilidad

Salvo para el sumatriptán, fármaco que se ha comparado o frente al que se han comparado otros triptanes, para el resto de los agonistas 5-HT_{1B/1D} no disponemos de datos comparativos directos. Una excepción parcial es el rizatriptán, que ya hemos comentado que se ha enfrentado al sumatriptán, al zolmitriptán y al naratriptán en ensayos ciegos. Dado que en la práctica es imposible que todos los triptanes se comparen entre sí, los últimos años se han llevado a cabo varios metaanálisis que, aprovechando que la metodología de los ensayos clínicos ha sido comparable, han valorado la eficacia y tolerabilidad de los diferentes triptanes frente a la dosis de 100 mg de sumatriptán (serían dos comprimidos de sumatriptán en España) [18-21]. Estos metaanálisis han concluido, sin excepción, que el rizatriptán 10 mg es uno de los triptanes más eficaces. En el famoso metaanálisis de Ferrari et al, que analizó 53 estudios controlados frente a placebo y doble ciego, el rizatriptán 10 mg y el eletriptán 80 mg (de nuevo el doble de la dosis comercializada en nuestro país) fueron los triptanes con niveles de eficacia signifi-

cativamente superior a la dosis de 100 mg de sumatriptán a las dos horas (Fig. 3). Esta superior rapidez del rizatriptán no se restringió al control del dolor: el rizatriptán es el triptán que más rápido elimina las náuseas en el paciente migrañoso. El rizatriptán 10 mg se mostró como el triptán con mayor consistencia. La recurrencia del rizatriptán fue algo superior (numéricamente) a la del sumatriptán, el almotriptán 12,5 mg, el eletriptán 40 y 80 mg, y el naratriptán 2,5 mg. La tolerabilidad del rizatriptán, en términos de porcentaje de efectos adversos, fue similar a la del sumatriptán, el zolmitriptán y el eletriptán. El almotriptán y el naratriptán mostraron una tasa de efectos adversos inferior a la del resto de los triptanes. Confirmando estos datos, un estudio controlado publicado recientemente ha demostrado que el rizatriptán 10 mg es eficaz frente a placebo también en pacientes que no han respondido previamente al sumatriptán 100 mg [22].

El rizatriptán en la práctica diaria: estudios poscomercialización y aportación española

Hasta aquí hemos repasado el extenso desarrollo del rizatriptán, que llevó a su comercialización ya 15 años atrás. ¿Qué ha ocurrido tras su comercialización? ¿Ha refrendado el rizatriptán en la práctica clínica los excelentes datos de su desarrollo que acabamos de revisar? Comentaremos a continuación los principales estudios que se han llevado a cabo tras su comercialización y lo que han aportado a nuestra práctica clínica, prestando especial atención a la contribución española, que ha sido muy activa durante estos años.

¿Se han confirmado las potenciales ventajas en eficacia en la práctica clínica?

Efectivamente, si realmente existiera una ventaja en eficacia del rizatriptán sobre el resto de los tratamientos sintomáticos antimigrañosos, deberíamos poder contrastarla en la práctica clínica, por ejemplo, mediante medidas de preferencia, satisfacción o capacidad de retorno a la actividad normal. Han sido numerosos los estudios que se han llevado a cabo con rizatriptán en condiciones de práctica clínica diaria. Es cierto que son estudios abiertos, pero todos, sin excepción, han demostrado que el rizatriptán ofrece ventajas sobre el resto de tratamientos sintomáticos, lo que refrenda, por tanto, los datos de los estudios controlados.

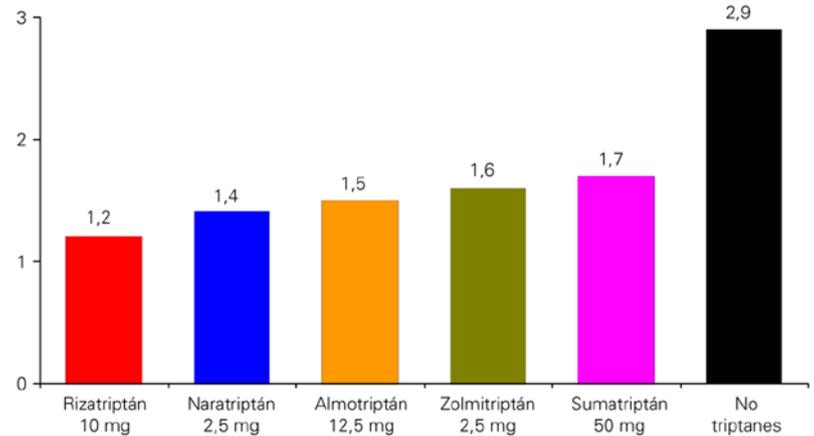
Vamos a comentar, a título de ejemplo, algún estudio llevado a cabo en nuestro país. En el estudio

I-Max participaron 23 centros de salud de nuestro país. En este estudio se pidió a pacientes con migraña que se trataran tres crisis. La primera y la tercera con rizatriptán 10 mg, y la segunda con la medicación habitual de su elección. En este estudio, el rizatriptán se mostró claramente superior a la medicación habitual en medidas clásicas de eficacia (ausencia de dolor a las dos horas del 28% para la medicación habitual frente al 71% para el rizatriptán) y en medidas como capacidad para realizar actividad normal a las dos horas (35% frente a 67%). Este beneficio se tradujo en una menor pérdida de horas de trabajo u ocio debido a migraña (2,8 h frente a 1,7 h) [23]. En otro estudio, conocido como E-Max, participaron neurólogos. En este estudio, los pacientes se trataron dos crisis. La primera con la medicación que ellos pensaran que era la mejor que habían probado para el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y la segunda con rizatriptán. En este estudio se midieron diversas variables de trascendencia práctica y farmacoeconómica. Por poner algunos ejemplos, el tiempo hasta volver a funcionar normalmente fue de 150 minutos para el rizatriptán frente a 360 para la mejor medicación habitual. El 78% de los pacientes prefirió el rizatriptán, frente al 22% que escogió su mejor medicación habitual. Como era de esperar, los pacientes que prefirieron el rizatriptán lo hicieron fundamentalmente por su mayor rapidez de acción y eficacia [24]. Resultados muy similares se obtuvieron en el estudio 4M, también llevado a cabo en España, en el que un total de 2.469 pacientes con migraña trataron 6.323 crisis con rizatriptán 10 mg. Por comentar sólo los resultados más llamativos, el 67% de los pacientes pudo retornar a su actividad normal a las dos horas y el 79% afirmaba sentirse muy satisfecho tras tratarse tres crisis con este triptán [25].

¿Estas potenciales ventajas del rizatriptán 10 mg se han traducido en un ahorro farmacoeconómico?

Varios estudios han analizado este aspecto en nuestro país. El estudio independiente de Gracia-Naya ya concluyó en el año 2001 que el rizatriptán 10 mg era el triptán más económico si se tenían en cuenta sus datos de eficacia, con los precios de aquel momento, incluso teniendo en cuenta que el rizatriptán era el 10% más caro que otros triptanes [26]. Estos cálculos obviamente no serían del todo válidos en el momento actual tras el advenimiento de los genéricos, pero, con la muy próxima pérdida de la patente del rizatriptán, volverán a ser del todo válidos.

Figura 4. Consumo de comprimidos por crisis en el estudio español de farmacias. Nótese que la menor tasa de consumo de comprimidos por crisis es para el rizatriptán. Los pacientes que comenzaron con un no triptán tuvieron la mayor tasa de consumo de medicación sintomática.



Las ventajas farmacoeconómicas del rizatriptán se han puesto de manifiesto en otros estudios, también llevados a cabo en nuestro país. Probablemente, los datos más contundentes provengan de los estudios llevados a cabo en oficinas de farmacia de nuestro país. En estos estudios, partimos de la hipótesis de que si los datos que hemos comentado de ventajas en los metaanálisis del rizatriptán en cuanto a eficacia realmente fueran ciertos, esto se debería traducir en una menor necesidad de redosificación y, por tanto, en un ahorro, para los triptanes más eficaces. En estos estudios participaron 120 farmacias de nuestro país. Los farmacéuticos siguieron a pacientes migrañosos que acudían a sus oficinas con una prescripción de un triptán en las próximas crisis. Los resultados no dejaban lugar a dudas. El triptán que necesitó menor número de comprimidos por crisis (1,2 tabletas) fue el rizatriptán. Esto significa que el 20% de las crisis necesitó tomar una segunda dosis de este fármaco para su control. Los datos para el resto de los triptanes oscilaron entre 1,4 y 1,7 comprimidos por crisis (Fig. 4). Esto es, el 40-70% de las crisis necesitaron redosificarse para el resto de los triptanes. El 67% de las crisis que se trataron con rizatriptán precisó tan sólo un comprimido, frente al 44-54% para el resto de los triptanes. Los pacientes que desobedecieron las órdenes médicas y se administraron un fármaco que no fuera un triptán, trataron con un único comprimido el 11% de las crisis y tomaron una media de

2,9 comprimidos por crisis [27,28]. Estos datos confirman la hipótesis de partida de que, a mejor eficacia, más ahorro farmacoeconómico, y muestran claramente cómo los triptanes en general, y el rizatriptán en particular, suponen un importante avance con respecto a las medicaciones que no son específicas para la migraña. La mejoría en calidad de vida, en número de horas perdidas de trabajo y, por ende, en costes se puso claramente de manifiesto en otro estudio llevado a cabo en 259 pacientes con migraña en 20 empresas de nuestro país a los que se ofreció tratamiento con rizatriptán durante tres meses [29].

Otras enseñanzas del rizatriptán en la práctica clínica

Ya hemos comentado que los triptanes, en general, y el rizatriptán, en particular, suponen un claro avance en eficacia sobre el resto de las opciones existentes para el tratamiento sintomático de la migraña. Aproximadamente un tercio de los pacientes, sin embargo, no responde adecuadamente a los triptanes orales. Una de las tácticas que sabemos que mejora la eficacia de estos fármacos es su uso precoz dentro de la crisis de migraña. Hay al menos cuatro estudios que han demostrado que la eficacia del rizatriptán 10 mg mejora si se utiliza al inicio de las crisis de migraña, cuando el dolor es todavía leve [29-31]. Por tanto, en pacientes con crisis de migraña que no respondan a triptanes orales con dolor moderado-intenso, se debe intentar un tratamiento precoz para intentar mejorar su eficacia. En estos pacientes hemos de vigilar siempre el número de dosis consumidas al mes, por la posibilidad de inducir migraña crónica con abuso de triptanes. Los triptanes se consideran seguros por debajo de 10 días de uso al mes. Por encima de este ritmo de administración, hemos de considerar siempre el tratamiento preventivo [32].

El uso de triptanes no está aprobado formalmente para el tratamiento de las crisis de migraña en pacientes menores de 18 años. Por las especiales características de las crisis de migraña en niños-adolescentes, de duración más breve, los ensayos clínicos de diversos triptanes orales en la migraña no han ofrecido beneficios sobre placebo, si bien en todos estos ensayos la tolerabilidad y la seguridad fueron similares a las de los adultos [33]. El único triptán que había demostrado su eficacia en este grupo de edad era el sumatriptán por vía nasal. Recientemente, dos ensayos controlados han demostrado eficacia sobre placebo para dos triptanes orales, almotriptán y rizatriptán [34].

Conclusiones

Los triptanes, los primeros fármacos específicos para el tratamiento de la migraña, han supuesto un evidente paso adelante en eficacia y tolerabilidad frente a las diferentes opciones existentes para el tratamiento sintomático de la migraña. Los triptanes comparten el mismo mecanismo de acción, agonismo sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero difieren en su farmacocinética, lo que se traduce en distintos perfiles de eficacia y tolerabilidad [35]. Numerosos estudios controlados han puesto de manifiesto que el rizatriptán 10 mg es el fármaco con mayor rapidez de acción dentro de este grupo terapéutico, y que presenta un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad. Los estudios llevados a cabo poscomercialización y la experiencia clínica de 15 años nos permiten concluir que el rizatriptán 10 mg es un fármaco indicado para el tratamiento de cualquier tipo de crisis de migraña y, sin duda, el triptán de elección en aquellos pacientes con crisis de migraña moderadas-intensas de duración inferior a 24 horas [36].

Bibliografía

1. Pascual J. A review of rizatriptan, a quick and consistent 5-HT_{1B/1D} agonist for the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 669-7.
2. Leira R, Pascual J. Rizatriptán. *Neurología* 2000; 15: 22-30.
3. Lee Y, Conroy JA, De Smet M, Stepanavage M, Keymeulen B, McLoughlin DA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of oral rizatriptan in healthy male and female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 373-8.
4. Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK, McLoughlin D, Brucker MJ, Carides A, et al. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache* 1999; 39: 264-9.
5. Cutler NR, Claghorn J, Sramek JJ, Block G, Panebianco D, Cheng H, et al. Pilot study of MK-462 in migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 113-6.
6. Gijsman H, Kramer MS, Sargent J, Tuchman M, Matzura-Wolfe D, Polis A, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 647-51.
7. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al, on behalf of the Rizatriptan 022 Study Group. Rizatriptan (Maxalt) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. *Headache* 1998; 38: 281-7.
8. Block G, Goldstein J, Polis A, Reines SA, Smith ME, and the Rizatriptan Multicenter Study Groups. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long-term treatment for migraine. *Headache* 1998; 38: 764-71.
9. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, Getson A, Amaraneni PG, Solbach MP, et al, and the Rizatriptan Multiple Attack Study Group. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurology* 1998; 51: 773-81.
10. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, et al, and the Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 525-30.
11. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA,

- et al, and the Rizatriptan Protocol 046 Study Group. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache* 1998; 38: 737-47.
12. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodríguez F, Giacobuzzo M, Paz J, Malbecq W, et al, on behalf of the Rizatriptan 030 Study Group. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38: 748-55.
 13. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K, et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol* 1999; 42: 173-9.
 14. Pascual J, Vega P, Diener C, Allen C, Vrijens F, Patel K, and the Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. Comparison of rizatriptan 10 mg vs zolmitriptan 2.5 mg in migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 455-61.
 15. Christie S, Gobel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M; Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003; 49: 20-9.
 16. Láinez MJ. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 247-59.
 17. Van Haarst AD, Van Gerven JMA, Cohen AF, De Smet M, Sterrett A, Goldberg MR, et al. The effects of moclobemide on the pharmacokinetics of 5-HT_{1B/D} agonist rizatriptan in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 190-6.
 18. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-75.
 19. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22: 633-58.
 20. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, Diener HC, McCarroll KA, Vandormael K, et al. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology* 2001; 57: 1377-83.
 21. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez del Río M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007; 47: 1152-68.
 22. Mathew NT, Kailsam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000; 40: 464-5.
 23. Baos V, Ester F, Castellanos A, Nocea G, Caloto MT, Gerth WC, I-Max Study Group. Use of a structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 281-6.
 24. Pascual J, García-Moncó C, Roig C, Yusta-Izquierdo A, López-Gil A, eMax Study Group. Rizatriptan 10 mg wafer versus usual nontriptan therapy for migraine: analysis of return to function and patient preference. *Headache* 2005; 45: 1140-50.
 25. Mateos V, Roig C, López-Rodríguez I, López-Gil A. Satisfacción y retorno a la actividad normal con rizatriptán 10 mg. Resultados del estudio abierto, prospectivo observacional 4M. *Neurología* 2002; 17: 621-7.
 26. Gracia-Naya M. Coste-efectividad del tratamiento con triptanes en España. *Rev Neurol* 2001; 33: 921-4.
 27. Pascual J, Fité B, López-Gil A. Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache* 2002; 42: 93-8.
 28. Leira R, Dualde E, Del Barrio H, Machuca M, López-Gil A; Spanish Group for the Study of Triptan Consumption in Community Pharmacies. Almotriptan versus rizatriptan in patients with migraine in Spain. *Headache* 2003; 43: 734-41.
 29. Láinez MJ, López A, Pascual AM. Effects on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine: a workplace study. *Headache* 2005; 45: 883-90.
 30. Hu XH, Raskin NH, Cowan R, Markson LE, Berger ML; United States Migraine Study Protocol (USMAP) Group. Treatment of migraine with rizatriptan: when to take the medication. *Headache* 2002; 42: 16-20.
 31. Mathew NT, Kailsam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 669-73.
 32. Pascual J. Migraña crónica: tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 2): S31-8.
 33. Cady RK, Martin VT, Geraud G, Rodgers A, Zhang Y, Ho AP, et al. Rizatriptan 10 mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache* 2009; 49: 687-96.
 34. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia* 2012; 32: 755-65.
 35. Láinez-Andrés JM, Caminero A, Díez-Insa S, Gracia-Naya M, Huerta-Villanueva M, Irimia P, et al. Los triptanes en la práctica clínica: eficacia, tolerancia y satisfacción del paciente con los fármacos (estudio TRIPRACLI). *Rev Neurol* 2013; 56: 143-51.
 36. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN; Díaz-Insa S, ed. Guía de cefaleas. Barcelona: Prous Science; 2011.

Rizatriptan: experience after 15 years of clinical use

Summary. We review the development of rizatriptan, one of the seven 5-HT_{1B/1D} agonists available for the symptomatic treatment of migraine, emphasizing the most relevant contributions carried out from our country. Rizatriptan has shown the quickest onset of action, both in controlled studies and in the different metaanalyses, which translates in high efficacy levels at two hours. Its tolerability and safety profile is similar to that of the other compounds in this pharmacological group. Postlaunching studies have shown that its high efficacy leads to pharmacoeconomic savings and to a robust preference and satisfaction by the patient for this triptan. Its efficacy is improved with an early use within migraine attacks and recent data have shown also efficacy in adolescents. This global profile places rizatriptan as a triptan of first choice for any kind of migraine attacks.

Key words. Migraine. Rizatriptan.