

## 급성 편두통에 대한 피하용 Sumatriptan의 효과

제명대학교 의과대학 신경과학 교실, 약리학 교실<sup>\*</sup> 및 의과학연구소

임정근·이형·이성룡<sup>\*</sup>·이상도·박영춘

## Treatment of Acute Migraine with Subcutaneous Sumatriptan

Jeong Geun Lim, M.D., Hyung Lee, M.D., Seong Ryong Lee<sup>\*</sup>, M.D.,  
Sang Doe Yi, M.D. and Young Choon Park, M.D.

*Department of Neurology, Pharmacology\**

*Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

### = Abstract =

Migraine headache is thought to be associated with a dilatation of cranial blood vessels and an accompanying localized sterile inflammatory response. Sumatriptan, a selective agonist of 5-hydroxytryptamine receptors, blocks these phenomena. The efficacy and safety of sumatriptan in migraine were evaluated in this study. Twenty-six patients with 1 to 2 degree acute migraine were treated with a self-injection of 6mg Sumatriptan at home. The outcome measures were the relief of headache and side effects within 2 hours of injection. Eighteen patients had migraine without aura, and the other eight had migraine with aura. Migraine attacks were improved in 75.6% (34 of 45 attacks) within 2 hours after sumatriptan injection. The rate of improvement was 80.8% (21 of 26 attacks) in first attacks and 68.4% (13 of 19 attacks) in second attacks. The efficacy of sumatriptan had no differences between migraine without aura and with aura. Adverse events were experienced by 34.6% of the patients. Most of them were minor and transient.

Therefore subcutaneous sumatriptan self-injection is an effective treatment in migraine attacks. The side effects are minor and transient.

**Key Words:** Migraine, Sumatriptan

## 서 론

IHS (International Headache Society)의 정의에 따라 두통을 진단하였을 때 전조증상이 있는 편두통의 유병률은 5%였고 전조증상이 없는 편두통의 유병률은 8%였다고 한다 (Pearce, 1994).

편두통의 예방적 치료제로  $\beta$ -차단제, 칼슘통로 차단제 및 메치서자이드 등이 사용되며 급성 편두통의 완화제로는 에르고트제제, 진통제 및 소염제 등이 사용된다. 편두통 치료제들은 효과는 약제마다 다양하며 심각한 부작용을 초래할 수도 있다 (Peatfield *et al.*, 1986).

편두통의 발생기전이 확실하게 밝혀져 있지는 않다. 신경혈관성 이론에 의하면 어떠한 원인에 의해 중추신경의 과흥분성이 유발되고 이로 인해 두개내 혈관을 둘러싸고 있는 신경총들의 탈분극이 나타난다. 신경총의 탈분극은 순방향으로 통증을 일으키는 신경전달물질을 분비시키고 국소적인 무균성 염증반응을 초래한다 (Moskowitz *et al.*, 1989). 세로토닌 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 이 과정에서 작용하는 신경전달물질 중의 하나로 편두통의 발생과 연관성 있다 (Lance, 1991).

Sumatriptan 혈관의 5-HT<sub>1</sub> 수용체에 선택적으로 결합하여 혈관을 수축시키고 염증반응을 차단시켜 편두통을 완화시킨다 (Saxena & Ferrari, 1989 ; Elswood *et al.*, 1991). 동물실험을 통해 Sumatriptan은 삼차신경의 연접전 수용체에 결합하여 삼차신경밀단으로부터 신경펩타이드의 유리를 억제하는 것이 증명되었으며 (Buzzi & Moskowitz, 1990), 사람에서도 편두통 발작동안 Sumatriptan이 굵은 뇌동맥 뿐만 아니라 경막 혈관을 강력하게 수축 시킨다고 한다 (Humphrey *et al.*, 1990; Caekebeke *et al.*, 1992).

본 연구는 급성 편두통 발작에서 Sumatriptan 피하주사의 효과 및 안전성을 평가하기 위해 시행되었다.

## 연구 대상 및 방법

### 대상환자

최소한 5개월 이상의 중등도 내지 고도의 편두통 병력이 있는 15~56세 남녀 26명을 대상으로 하였다. 이들은 모두 IHS 분류에 의해 편두통으로 진단된 환자였으며 전조증상이 없는 편두통 환자는 18명이었고 전조증상이 있는 편두통 환자는 8명이었다 (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of the patients with migraine

Demographic Characteristics	Patients (n=26)
Men	5
Women	21
Mean age ( $\pm$ SD)	32.62 ( $\pm$ 11.32)
No. of patients	
Without aura	18
With aura	8
Mean duration ( $\pm$ SD) yrs	6.42 ( $\pm$ 4.55)

가입 여성은 임신을 하지 않았음을 확인하고 연구 기간동안 적절한 피임을 하도록 하였으며 모든 환자로부터 본 연구에 참여하겠다는 동의서를 받았다. 아편제 진통제 또는 진정제 복용, 에르코타민 복용, 알코올이나 기타 약물의 남용, 임신중이거나 수유중인 환자, 허혈성 심질환의 병력이 있거나 심전도에서 허혈성 심질환의 소견을 보이는 환자, 이완기 혈압이 95 mmHg 이상이며 약물로 잘 조절되지 않는 고혈압 환자 그리고 기타 약물의 대사, 분포 및 배설에 영향을 주는 내과적 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

### 투약계획과 방법

본 연구는 단일 개방시험으로 IHS 분류에 의해 진단된 적합한 편두통 환자를 대상으로 편두통 발작시에 자동주사기를 이용하여 환자의 대퇴부나 견완부에 6 mg의 Sumatriptan이 함유된 0.5 ml의 주사액을 피하주사하도록 하였다. 대상 환자들에게 약물과 자동주사기 사용법을 충분히 설명하였으며 이학적 및 신경학적 검사를 시행하였다. 임상병력, 혈압, 맥박수, 체중, 신장, 음주량, 내과적 질환 유무 등을 환자 증례기록서에 기록하였고 심전도검사를 하여 허혈성 심질환의 유무를 조사하였다. 개인에게는 환자기록카드를 배부하여 두통 발생시간, Sumatriptan의 부작용 여부 및 구제약물 (rescue medication)의 사용 유무를 기록하고 2시간 동안 두통을 평가하도록 하였다. 편두통 발작시 6 mg의 Sumatriptan을 1회 피하주사 하도록 하였고 24시간 이내에 재발한 경우에 한해서 하루에 2회 투여하도록 하였다. 두통의 재발은 피하주사 후 24시간 이내에 두통의 정도가 감소하였다가 다시 경도 이상으로 두통이 악화된 경우로 정의하였다. 투여 후 2시간 이내에 만족할만한 개선이 없으면 구제약물을 투여하도록 하였다.

### 효과와 안전성 평가

두통의 정도를 통증없음, 경도, 중도, 고도를 각각 0, 1, 2 및 3으로 분류하였다. 효과는 두통의 정도가 투약 전 고도 또는 중도에서 투약 2시간 후 증상이 완전히 소실된 경우, 소실되지는 않았으나 호전된 경우 및 증상의 변화가 없거나 악화된 경우로 분류 평가 하였다. Sumatriptan피하주사 후 발생한

부작용은 환자기록카드에 기록하게 하였다.

### 결 과

26명의 환자에서 시험기간 중 45회의 편두통 발작이 있었다. 26명 모두에게 1회 이상 두통 발작이 있었고, 19명은 2회의 두통발작이 있었다. 24시간 이내에 재발한 경우는 없었다. 모든 환자는 발작시마다 sumatriptan 6 mg을 피하주사 하였다 (Table 2).

Table 2. Efficacy of sumatriptan in migraine headache 2 hr after injection

Efficacy	Attack 1 (n=26)	Attack 2 (n=19)	Total (n=45)
Headache Free(%)	13(50.0)	4(21.1)	17(37.8)
Headache Improved(%)	8(30.8)	9(47.4)	17(37.8)
No Improvement(%)	5(19.2)	6(31.5)	11(24.4)

### Sumatriptan의 효과

45회의 편두통 발작 중 Sumatriptan 투여 후 17례 (37.8%)는 두통이 소실되었고 17례 (37.8%)는 호전되었으며 11례 (24.4%)는 호전되지 않았다. 두통의 소실 또는 호전율은 첫 번째 투여시 80.8%였고 두번째 투여시 68.5%로 첫번째 투여시에 높은 경향을 나타내었다 (Table 2).

Sumatriptan 주사 후 두시간 이내에 두통이 소실된 17례 중 12례 (70.6%)는 60분 이내에 두통이 소실되었고 나머지 5례 (29.4%)는 60분 이상 지나서 소실되었다. 소실될 때 까지의 평균시간은 56.3분이었다 (Table 3). 편두통의 유형에 따른 Sumatriptan의 효과는 차이가 없었다 (Table 4).

Table 3. Duration of headache after sumatriptan injection in patients whose headache were relieved within 2 hours

Duration of Headache (minutes)	No. of Attacks (%)
≤30	3(17.7)
30 - 60	9(52.9)
60 - 90	4(23.5)
90 - 120	1( 5.9)
Mean : 56.3 min	17

Table 4. Efficacy of sumatriptan in migraine with aura and migraine without aura

Efficacy*	Migraine with aura	Migraine without aura
Headache free(%)	3(21.4%)	14(45.2%)
Headache improved(%)	8(57.2%)	9(29.0%)
No improvement(%)	3(21.4%)	8(25.8%)
Total	14	31

\* No significant differences between two migraine groups( $\chi^2$ -test)

Table 5. Sumatriptan-related adverse events

Patients with at least one adverse event	9 / 26(34.6%)
Adverse event	
digestive symptoms	6(23.1%)
dizziness, malaise	6(23.1%)
facial heatness	3(11.5%)
head heaviness	3(11.5%)
chest tightness	2( 7.7%)
palpitation	2( 7.7%)
olfactory symptoms	2( 7.7%)

### Sumatriptan의 부작용

26명중 9명 (34.6%)에서 Sumatriptan 투여 후 한가지 이상의 부작용을 경험하였다. 가장 혼한 부작용은 구역 또는 가슴쓰림 등의 위장관 증상 (23.1%) 및 어지러움과 나른한 느낌 (23.1%)이었다 (Table 5). 대부분의 이상 증상은 30분 이내에 소실되는 경미한 것이었다.

### 고 찰

1959년 methysergide가 편두통 예방에 효과가 있다고 알려진 아래 세로토닌성 약물들이 개발되어 왔다 (Sicuteri, 1959; Lance *et al*, 1970; Peatfield, 1986). 급성 편두통 발작시 삼차신경-혈관계가 통증 전달의 최종적이며 공통적인 경로임이 밝혀진 아래 편두통에서 5-HT 및 5-HT 수용체와 삼차신경-혈관계의 관계에 대한 연구가 활발히 이루어져 오고 있다 (Fozard, 1982; Ferrari *et al*, 1989).

급성 편두통 발작시에 유용하게 사용되고 있는 5 HT 수용체 길항제로는 ergotamine과 dihydroergotamine 같은 에르고트 제제와 Sumatriptan이 대표적이다. 에르고트 제제는 비선택적으로 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 아드레날린 및 도파민 수용체에 작용하며 편두통의 급성 발작시에 효과가 있다고 알려져 있으나 여러 가지 수용체에 반응하므로 상대적으로 부작용의 빈도가 높다. Sumatriptan은 선택적으로 5-HT<sub>1D</sub>와 5-HT<sub>1B</sub> 수용체에만 작용하여 편두통에 우수한 효과를 나타낸다 (Peroutka & McCarthy, 1989).

Sumatriptan은 편두통 발작시에 동정맥 문합을 수축시켜 혈류단락 (shunt)을 막아 뇌 혈류를 회복시키고 삼차신경절에서 기원하는 통증섬유에서 calcitonin gene related peptide (CGRP), substance-P 및 norepinephrine 등 신경전달물질의 유리를 차단하여 혈관을 수축시키고 혈장단백의 유출을 억제하

여 신경성 염증반응을 차단하여 결과적으로 통증을 완화시킨다 (Goadsby *et al*, 1991).

편두통환자에게 Sumatriptan 6 mg을 피하주사한 후 86% 이상에서 2시간 이내에 두통이 소실되었고, 100 mg을 경구복용 후 2시간 이내에 67%의 두통이 소실되었다고 한다 (Pilgrim, 1994). 또한 Sumatriptan의 효과는 장기간 사용후에도 비슷하였으며 편두통의 발작 빈도에 영향을 주지 않았고 의존성도 없었다 (Visser *et al*, 1996).

본 연구에서는 편두통에서 Sumatriptan 6 mg 피하주사 후 두통의 개선 빈도는 75.6%로 Pilgrim (1994)의 보고보다 낮은 경향이었다. Sumatriptan 피하주사 후 35~50%의 환자에서 두통이 개선되었다가 24시간 이내 (평균 12시간)에 재발이 있었다고 한다 (Rapoport *et al*, 1995). 이는 아마도 약물의 반감기가 약 2시간으로 짧은 것과 관계가 있을 것으로 생각되며 재발을 막기 위해 피하주사 4시간 후 100 mg의 Sumatriptan을 경구 투여함으로써 두통 재발시간을 15.6시간으로 지연시킬 수 있었다 (Rapoport *et al*, 1995). 본 연구에서는 두통이 개선된 후 24시간 이내에 재발된 경우는 없었다.

피하용 Sumatriptan 투여 후 일시적인 부작용이 나타날 수 있으나 지속시간이 20~30분 이내이고 증상도 미약한 것으로 보고되어 있다 (Goadsby *et al*, 1991). 부작용 중 가장 혼란 것은 오심, 구토와 같은 위장장애, 현훈 및 이상감각 등이다 (Cady *et al*, 1991; Visser *et al*, 1996). 본 연구에서도 약 34.6%에서 부작용이 나타났으나 대부분의 증상은 투여 후 수십분 이내에 소실되었다. Sumatriptan 투여를 중단하는 원인으로는 두통재발, 심각한 부작용, 불확실한 효과 및 경제적 문제등이 있으며, 두통 재발에 의한 것이 약 30%를 차지하였으며 흉부 압박감이 10%를 차지하였다 (Visser *et al*, 1996). 흉부 압박감의 발생빈도는 3%에서 50%까지 다양하게

보고되었으며 지속시간은 짧았다고 한다 (Brown *et al*, 1991; Plosker & McTavish, 1994; Visser *et al*, 1996).

## 요 약

피하용 Sumatriptan 주사요법으로 75.6%의 환자에서 2시간이내에 두통이 소실되거나 호전되었고, 심각한 부작용은 없으므로 효과가 뛰어나고 부작용이 경미한 안전한 약물로 사료되었다.

## 참 고 문 헌

- Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC, The Safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *Eur Neurol* 1991;31:339-344.
- Buzzi MG, Moskowitz MA: The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in the dura mater. *Br J Pharmacol* 1990;99: 202-206.
- Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H: Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *J Am Med Assoc* 1991;265:2831-2835.
- Caekebeke JFV, Ferrari MD, Zwetsloot CP: Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks. *Neurology* 1992;42:1522-1526.
- Elswood CJ, Bunce KT, Humphrey PPA : Identification of putative 5-HT receptors in guinea pig ascending colon. *Eur J Pharmacol* 1991;196:149-153.
- Ferrai MD, Odink J, Tapparelli C, Van

- Kempen GMJ, Pennings EJM, Bruyn GW: Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* 1989;39:1239-1242.
- Fozard JR: Serotonin, migraine and platelets. *Prog Pharmacol* 1982;4:135-146.
- Goadsby PJ, Zagami AS, Donnan GA: Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 1991;338(28):782-783.
- Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ: Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 587-598.
- Lance JW: 5-Hydroxytryptamine and its role in migraine. *Eur Neurol* 1991;31: 279-281.
- Lance JW, Anthony M, Somerville B: Comparative trial of serotonin antagonists in the management of migraine. *Br J Med* 1970;2:327.
- Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, et al: Pain mechanisms underlying vascular headaches. *Rev Neurol(Paris)* 1989; 145:181-193.
- Pearce JMS: Headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:134-143.
- Peatfield RC, Fozard JR, Rose FC: Drug treatment of migraine. *Handbook of clinical neurology*, In Rose FC (ed): New York, Raven Rress, 1986;4:173.
- Peroutka SJ, McCarthy BG: Sumatriptan (GR 43175) interacts selectively with 5-HT1B and 5-HT1D binding sites. *Eur J Pharmacol* 1989;163:133-136.
- Pilgrim AJ: The clinical profile of sumatriptan: efficacy in migraine. *Eur Neurol* 1994;34(suppl 2):26-34.
- Plosker GL, McTavish D: Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994;47:622-651.
- Rapoport AM, Visser WH, Cutler NR: Oral sumatriptan in prevention headache recurrence after treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan. *Neurology* 1995;45:1505-1509.
- Saxena PR, Ferrari MD: 5-HT1-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:200-204.
- Sicuteri F: Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyl-lysergic acid butanamide in migraine. *Int Arch Allergy* 1959;15:300.
- Visser WH, Vriend RHM, Jaspers MWH, Ferrari MD: Sumatriptan in clinical practice: A 2-year review of 453 migraine patients. *Neurology* 1996;47:46-51.