

SLEDOVÁNÍ DLOUHODOBÉ ÚČINNOSTI A SNÁŠENLIVOSTI ELETRIPTANU V AKUTNÍ LÉČBĚ MIGRÉNY

MUDr. Jiří Mastík¹, MUDr. Jolana Marková², MUDr. David Doležil, Ph.D.³, MUDr. Petr Dočekal⁴

¹I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

²Neurologická klinika FTN Praha

³Neurologická klinika FNsP Ostrava

⁴Neurologická klinika 1. LF UK a VPN Praha

Autoři chtěli ve své práci ověřit dlouhodobou účinnost a snášenlivost eletriptanu v lokálních podmínkách. Eletriptan je selektivní agonista serotoninových receptorů (5-HT_{1B/1D}), patří do skupiny tzv. triptanů II. generace. Používá se k léčbě migrenózních záchvatů s aurou i bez aury, především střední a silné intenzity.

Klíčová slova: migréna, akutní léčba, eletriptan, triptany.

Neurol. pro praxi, 2006; 6: 330–332

Úvod

V posledním desetiletí byly publikovány výsledky desítek klinických studií zaměřených na sledování účinnosti a snášenlivosti triptanů v léčbě migrény (6, 12, 16).

Eletriptan patří k neúčinnějším lékům v akutní léčbě migrény bez aury a migrény s aurou (8, 3, 4), je vysoce efektivní při zvládnutí atak clusterových bolestí hlavy (10). Má nejvyšší „therapeutic gain“ (procentuální účinek aktivní látky po odečtení účinku placebo) ze všech triptanů dostupných v ČR, a to 42 % v dávce 80 mg p. o. a 37 % v dávce 40 mg p. o. (7).

Materiál a metodika

V období od října 2004 do července 2005 bylo ve 4 regionálních centrech pro léčbu bolesti hlavy sledováno 55 pacientů s diagnózou migréna s aurou a migréna bez aury dle kritérií IHS. Po dobu šesti měsíců bylo léčeno celkem 409 záchvatů (7,4

záchvatu na pacienta) eletriptanem v dávce 40 mg p. o. V případě nelepšení či rekurence záchvatu bylo možno podat druhou dávku eletriptanu 40 mg.

Charakteristika souboru

Do prospektivní otevřené studie bylo zařazeno 55 pacientů (47 žen a 8 mužů) v průměrném věku 39,5 roku (v rozmezí od 18 do 58 let), splňujících vstupní a vylučovací kritéria: frekvence v rozmezí 2–6 záchvatů za měsíc po dobu předchozích 3 měsíců, podání léku nejpozději do 4 hodin od začátku ataky, přičemž bylo doporučeno co nejčasnější podání léku. Pokud byla současně zavedena profylaktická léčba migrény, nesměla být v průběhu sledování měněna. Vyloučení byli pacienti se závažnými kardiovaskulárními chorobami, infarktem myokardu, anginou pectoris, nekorigovanou hypertenzí, alergií na triptany, graviditou a laktací. Nebylo povoleno užití léku proti bolesti, nevolnosti nebo zvracení během předchozích 4 hodin a užití triptanů nebo ergotaminu během předchozích 24 hodin.

Profese

27 % souboru bylo zaměstnáno v administrativě, 18 % v dělnických profesích, 13 % pak shodně v obchodě a podnikatelství, zdravotnictví a školství.

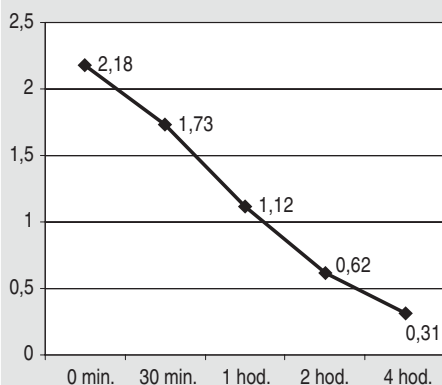
Léčba

Předchozí zkušenosti s léčbou triptany mělo 74,1 %, současnou profylaxi užívalo v době sledování 47,3 %. V paletě profylaktik výrazně převažovaly neuromodulátory, 16,6 % bralo valproáty a valproovou kyselinu, 14,5 % topiramát, 7,2 % gabapentin nebo clonazepam. Pouze 9 % sledovaných bralo jinou profylaktickou skupinu (antidepresiva, betablokátory, blokátory kalciových kanálů a serotoninové antagonisty). Perorální kontraceptiva užívalo 29,8 % pacientek.

Provokační faktory

Nejčastějšími byla menstruace ve 26,8 % a psychostres ve 23,9 %. Následovaly vlivy počasí v 19,6 %, fyzická zátěž a únava v 13,8 % a porucha režimu, diety a spánku ve 12,3 %.

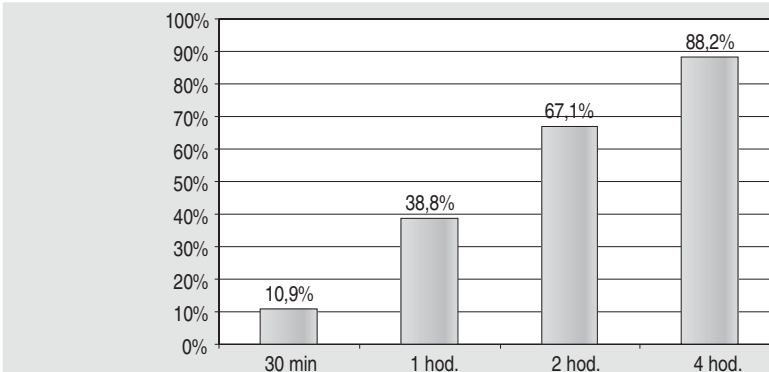
Graf 1. Intenzita bolesti – výsledky



4stupňová škála:

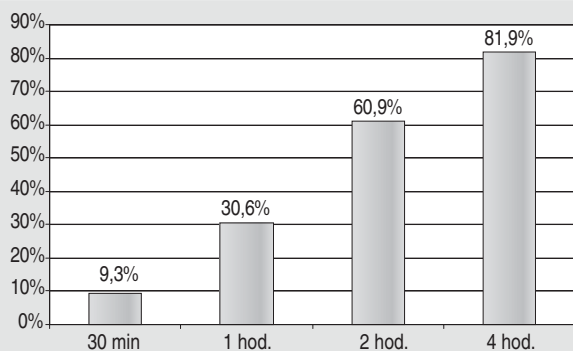
3 = silná, 2 = střední, 1 = mírná, 0 = žádná intenzita

Graf 2. Významná úleva od bolesti – výsledky



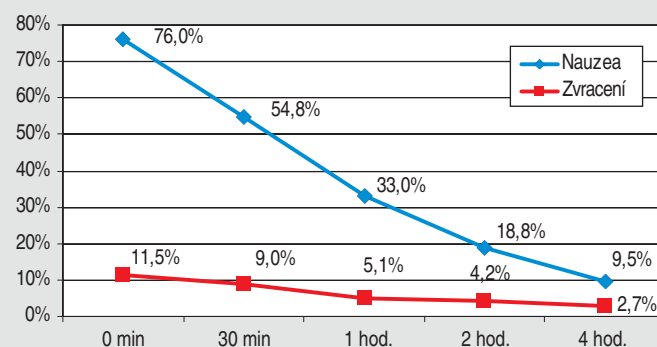
– pokles intenzity o 2 a více stupňů, hodnoceno 340 záchvatů

Graf 3. Čas potřebný k úplnému odeznění bolesti – výsledky

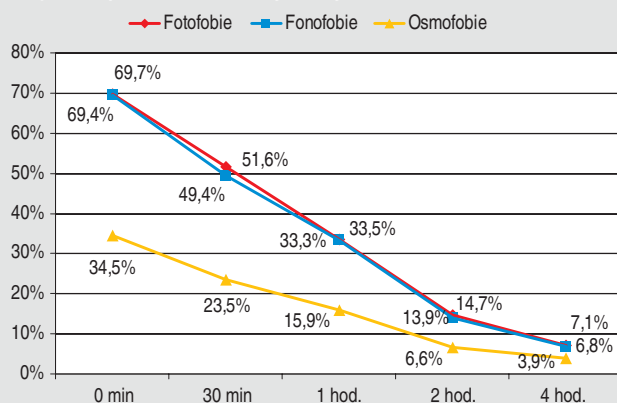


– hodnoceno 409 záchvatů

Graf 4. Doprovodné příznaky – GIT – výsledky



Graf 5. Doprovodné příznaky – senzorické – výsledky



Tabulka 1. Nežádoucí účinky v 18,1 % záchvatů – výsledky

Parestézie	5,1%
Astenie (slabost, únava, malátnost)	4,9%
Ospalost	2,9%
Nevolnost, pálení žáhy	2,7%
Porucha termoregulace	2,0%
Svalová ztuhlost	1,7%
Dušnost	1,2%
Palpitace, chest symptom	1,0%

Tabulka 2. Subjektivní hodnocení léku pacienty – výsledky

Otázka:	% pacientů, kteří odpovíděli ANO
Vzali byste lék znovu?	93,9%
Vyhovuje Vám rychlost nástupu účinku léku?	82,4%
Vyhovuje Vám účinek na potlačení bolesti?	93,6%
Vyhovuje Vám účinek na doprovodné příznaky migrény (GIT, senzorické)	74,1%

Intenzita a frekvence záchvatů:

Tíže migrény při zahájení léčby byla nejčastěji střední až těžká. MIDAS I (skóre 0–5) mělo 5,6% pacientů, MIDAS II (skóre 6–10) 42,6%, MIDAS III (skóre 11–15) 40,7% a MIDAS IV (skóre 16 a více) 11,1%. Průměrná výchozí frekvence záchvatů byla 4,4 za měsíc, z toho 3,6 silné či střední intenzity.

Primární sledované parametry byly:

významná úleva od bolesti, úplné vymizení bolesti a účinek eletriptanu na doprovodné příznaky

migrény (jednak gastrointestinální: nauzea, vomitus, jednak senzorické: fotofobie, fonofobie, osmofobie). Dále byl sledován výskyt nežádoucích účinků, návrat bolesti (rekurence) a celková subjektivní přijatelnost léčby pro pacienty.

Výsledky

V hodnocení účinnosti léčby záchvatů eletriptanem nás zajímaly především 3 parametry: pokles průměrné intenzity bolesti, významná úleva od bolesti a úplné odeznění bolesti.

- Intenzita bolesti byla hodnocena pacientem 4stupňovou škálou od 0 = žádná po 3 = silná. Byla zapisována při rozvoji bolesti, dále za 1, 2 a 4 hodiny. Z úvodní průměrné hodnoty 2,18 klesla významně na 1,12 po 1 hod. a na 0,62 po 2 hod. (graf 1).
- Parametr Významná úleva od bolesti je definovaný jako pokles intenzity bolesti o 2 a více stupňů. Celkem mohlo být hodnoceno 340 záchvatů, u kterých byla v úvodu intenzita bolesti středního nebo silného stupně. Po 1 hod. byla zaznamenána v 38,8% a po 2 hod. v 67,1% záchvatů (graf 2).
- K úplnému odeznění bolesti došlo po 1 hod. v 30,6% a po 2 hod. u 60,9% záchvatů (graf 3). Kromě zmírnění bolesti byl sledován efekt eletriptanu na doprovodné příznaky migrény. Sledovali jsme tyto parametry: nauzeu, zvracení, přecitlivělost na světlo, hluk a pachy. Všechny příznaky poklesly statisticky významně v každém ze sledovaných období (30 min, 1 hod., 2 hod. a 4 hod.).
- Nauzea zaznamenala nejčastější výskyt, na počátku byla přítomna u 76,0% záchvatů. Zároveň byla pozorována největší účinnost léku na její potlačení, za 1 a 2 hod. poklesl výskyt nauzey na 33,0 a 18,8%. Zvracení bylo přítomno v úvodu u 11,5% záchvatů, po 1 a 2 hod. poklesl výskyt vomitu na 5,1 resp. 4,2% (graf 4).
- Kromě přecitlivělosti na světlo a hluk jsme sledovali i přecitlivělost na pachy a vůně. Výskyt fotofobie a fonofobie byl procentuálně téměř shodný, v necelých 70% záchvatů a přítomnost osmofobie byla oproti předchozím asi poloviční. Po 1 hodině došlo k více jak k 50% redukcí všech senzorických příznaků (graf 5). Dále jsme sledovali četnost návratu migrenózního záchvatu. Zajímá nás také čas, který pacienti potřebovali od začátku záchvatu po užití léku. Nakonec jsme hodnotili výskyt a spektrum nežádoucích účinků eletriptanu a subjektivní hodnocení léku pacienty.

- F. Rekurence byla přítomna u 22,7 % záchvatů, v 17,4 % museli pacienti užít druhou dávku. U 29,6 % záchvatů byl lék podán do 15 minut, u 52,8 % do 30 minut a u 74,3 % do 1 hodiny.
- G. Nežádoucí účinky byly přítomny u 18,1 % záchvatů. Byly vesměs mírného stupně. Nejčastěji se vyskytly parestézie v 5,1 % a astenie v 4,9 % (tabulka 1).
- H. Subjektivní hodnocení přijatelnosti léku pacienty bylo hodnoceno ve 4 otázkách. Pacienti by užili lék znovu v 93,9 %. V 93,6 % byli spokojeni s efektem léku na potlačení bolesti a v 74,1 % na potlačení doprovodných příznaků migrény. Rychlost nástupu účinku hodnotili jako vyhovující 82,4 % pacientů (tabulka 2).

Diskuze

Eletriptan patří k nejrazantnějším triptanům II. generace. Srovnatelnou účinnost s eletriptanem v dávce 80 mg mají z ostatních triptanů jen rizatriptan 10 mg a almotriptan 12,5 mg (6).

Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie potvrdily dobrou účinnost eletriptanu v dávkách 20, 40 a 80 mg p.o. (5, 3, 13). Goadsby a spol. prokázali 65 % účinnost v dávce 40 mg. V našem souboru jsme měli srovnatelnou úlevu od bolesti po 2 hod. (67,1 %). Potvrdili jsme, že eletriptan v dávce 40 mg příznivě ovlivňuje nauzeu, fotofobii a fonofobii. Po 1 hod. jsme zaznamenali pokles výskytu doprovodných příznaků o více než polovinu.

Rekurence byla přítomna při dávce 40 mg ve 23 % (5), v našem souboru jsme zaznamenali návrat bolesti u 22,7 % záchvatů. Šestina pacientů (17,4 %) využila ke zvýšení účinnosti možnosti vzít druhou dávku.

Do nedávné doby byl rozšířen názor, že léčba migrény triptany by měla být zahájena až při dosažení střední nebo silné intenzity bolesti. Výsledky retrospektivních analýz a prospektivních klinických hodnocení ukazují, že včasné zahájení léčby triptany již v době mírné intenzity bolesti vede k lepším výsledkům léčby migrény (15, 2). Brandes a spol. naopak neprokázali rozdíl mezi pacienty, kteří užili eletriptan do 1 hodiny, a těmi, kteří jej užili po více než 1 hodině (1). Ani nám se nepodařilo najít rozdíl v účinku léku mezi skupinami pacientů, kteří užili eletriptan do 30 minut, do 1 hodiny nebo později.

Snášenlivost

Nežádoucí účinky jsou u eletriptanu, sumatriptanu a zolmitriptanu přibližně srovnatelné a pohybují se mezi 35 až 40 %. Nejčastěji udávané nežádoucí účinky u triptanů jsou: astenie, ospalost, nauzea, závrať a parestézie. Poměrně vzácně je popisován pocit tísně na hrudi a stahování hrdla (10). Poněkud méně nežádoucích účinků je popisováno u naratriptanu a zejména u frovatriptanu, což je ale vyváжено slabším terapeutickým účinkem.

Chia a spol. sledovali nežádoucí účinky eletriptanu v dávce 40 mg p.o. Nejčastěji migrenici po-

pisovali somnolenci v 11,5 % a nauzeu v 9,7 %, dále zvracení, astenii, pocit sucha v ústech, zhoršení bolesti a chest symptomy.

Naši pacienti udávali nežádoucí účinky u 18,1 % záchvatů. Spektrum bylo podobné jako v Jacksonově a Chiově práci: parestézie, astenie, ospalost, nauzea.

Mathew nenašel rozdíl ve snášenlivosti eletriptanu mezi skupinou žen s hormonálními kontraceptivy a bez ní. Třebaže je v souvislosti se současnou léčbou triptany a antidepresivy typu SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) často diskutován obávaný serotoninový syndrom, nebyl žádný případ popsán (14).

Závěr

Zavedení triptanů (specifických 5-HT_{1B/1D} agonistů) v akutní léčbě migrény znamenalo v posledních letech výrazný kvalitativní pokrok. Eletriptan v dávce 40 a 80 mg p.o. patří podle srovnávacích studií a metaanalýz k neúčinnějším triptanům vůbec, a to jak v parametru významné úlevy od bolesti po 2 hodinách, tak i v účinku na doprovodné příznaky migrény. U našich pacientů byla potvrzena velmi dobrá dlouhodobá účinnost a snášenlivost eletriptanu v dávce 40 mg p.o.

MUDr. Jiří Mastík

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jiri.mastik@fnusa.cz

Literatura

- Brandes J, Sikes C, Hilliard B. Eletriptan in the early treatment of migraine: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2004; 11 (Suppl 2): 93.
- Caddy RK, Lipton RB, Hall C et al. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000; 40: 792–797.
- Diener HC, McHarg A. Pharmacology and efficacy of eletriptan for the treatment of migraine attacks. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 670–674.
- Dočekal P. Zkušenosti s léčbou migrény eletriptanem. *Bolest* 2003; 6 (Suppl 2): 9.
- Färkkilä M. A dose finding study of eletriptan (20–80 mg) for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 368.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.
- Géraud G, Kenwood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376–388.
- Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000; 54: 156–163.
- Chia YCh, Lim SH, Wang SJ et al. Efficacy of eletriptan in migraineurs with persistent poor response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Headache* 2003; 43: 984–990.
- Jackson NC. A comparison of oral eletriptan (20–80 mg) and oral sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 368.
- Kathpal GS. Cluster headaches: pathogenesis, symptomatology and management. *Cephalalgia* 2000; 20: 327.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 638–645.
- Mastík J, Slíva J. Eletriptan. *Farmakoterapie* 2005; 1: 257–262.
- Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache* 2003; 43: 962–974.
- Pascal J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002; 42: 28–31.
- Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995; 35: 387–396.