

SPECIFICKÁ LÉČBA MIGRÉNY

MUDr. Jiří Mastík

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

Zavedení triptanů, specifických selektivních agonistů 5-HT_{1B/1D} receptorů, představuje výrazný pokrok v akutní léčbě migrény. Triptany našly široké uplatnění v léčbě záchvatů zejména střední a silné intenzity, významně zkrátily průměrnou délku záchvatu a v porovnání s nespecifickými antimigreniky znamenají i ekonomickou úsporu. Určité rozdíly v účinnosti a snášenlivosti mezi jednotlivými triptany umožňují léčbu přizpůsobit konkrétnímu pacientovi.

Klíčová slova: bolesti hlavy, migréna, akutní léčba, triptany, 5-HT_{1B/1D} receptory.

SPECIFIC TREATMENT OF MIGRAINE

Introduction of triptans, specific selective agonists 5-HT_{1B/1D} receptors, represent a significant progress in acute treatment of migraine. Triptans found a broad application in the treatment, especially for moderate and severe migraine attacks, significantly shortened average length of migraine attack. When compared to non-specific antimigraine drugs, triptans lead to the economical savings. Differences in efficacy and safety among the triptans make the individually tailored therapy possible.

Key words: headache, migraine, acute treatment, triptans, 5-HT_{1B/1D} receptors.

Interní Med. 2007; 4: 188–191

Migréna

Migréna je nejznámější primární bolest hlavy. Její celoživotní incidence je v Evropě cca 18 % u žen a 6 % u mužů (5, 16). Probíhá v záchvatech, které mají většinou uniformní průběh. V mezizáchvatovém období je pacient bez potíží. Vlastnímu záchvatu až v 60 % předchází prodromální stadium. Toto období trvá několik hodin až 2 dny. Postižený většinou popisuje podrážděnost, pocit únavy, nesoustředěnost, parestézie, nechutenství nebo naopak zvýšenou chuť k jídlu.

Asi jedna pětina záchvatů je uváděna aurou. Aura je definována jako různé ložiskové příznaky, které trvají od 5 do 60 minut a buď předcházejí vlastní bolestivou fází migrény, nebo se vyskytují v úvodu migrény současně s ní. Nejčastější příznaky aury jsou zrakové v podobě skotomů, scintilujících fosfenů, rozmazaného vidění. Méně častá bývá senzitivní aura s parestéziemi obličeje či ruky. Vzácnější bývají jiné, například motorické příznaky nebo příznaky zadní jámy lebny, které provázejí hemiplegickou a bazilární migrénu.

Následuje vlastní bolestivá fáze migrény. Rozvoj bolesti je různý, někdy může trvat i hodiny, jindy je překotný a nastupuje téměř okamžitě. Pacienti s vyšší frekvencí záchvatů migrény mívají často dva „typy migrény“ – časté záchvaty mírné až střední intenzity s nevýraznými nebo nepřítomnými doprovodnými příznaky a občas silný záchvat se všemi doprovodnými příznaky. Pokud je frekvence bolestivých dní vyšší jak 15 v měsíci, hovoříme o chronické migréně.

Migrenózní cefalea bývá nejčastěji hemikranická, strany se mohou střídát, častěji ale bývá jednostranná převaha, někdy bývá až přísná jednostrannost. Lokalizace je spíše v přední polovině hlavy, v čele, za okem, „jakoby někdo chtěl vylopnout oko“. Charakter bolesti bývá tepavý či řezavý.

Neplatí to ale absolutně. Nutno vědět, že migréna může začínat oboustranně, někdy i v záhlaví. Může mít i bodavý nebo tlakový charakter. Uvádí se, že neléčený záchvat migrény trvá od 4 hodin do 3 dnů, v současné době ale zřídka někdo zůstane tak dlouho bez léčby.

Léčba

Akutní léčba je zaměřena na potlačení již probíhajícího migrenózního záchvatu. Akutní antimigrenika dělíme na nespecifická a specifická.

Mezi nespecifická antimigrenika řadíme jednoduchá analgetika (paracetamol, acetylsalicylová kyselina), nesteroidní antirevmatika (ibuprofen, indometacin, diklofenak, nimesulid) a kombinovaná analgetika (paracetamol či acetylsalicylová kyselina buď s kofeinem a kodeinem, nebo s prokinetiky k potlačení nauzey a zvracení).

Specifická antimigrenika rozdělujeme na neselektivní a selektivní. Prvním specifickým, i když neselektivním antimigrenikem byl od objevu námelu v roce 1868 ergotamin a jeho derivát dihydroergotamin, širokospektrý serotoninergní agonista. Byl poměrně rozšířený v druhé polovině dvacátého století v injekční formě, krátce v podobě nosního spreje a nejčastěji míchan s dalšími složkami ve formě antimigrenózních čípků nebo pilulek. Injekční i sprejová forma dihydroergotaminu (Dihydrergot) již v ČR není distribuována, čípky byly oblíbeny zejména u praktických lékařů vzhledem k velmi slušnému efektu a nízké ceně. Málokdo si však všiml častého vzniku závislosti a rozvoje sekundárních bolestí hlavy z nadužívání. Tyto bolesti jsou většinou tupého charakteru, difúzní, trvají nezřídka celý den a často se s nimi nemocní již budí. Kromě bolesti bývají poruchy soustředění, paměti, nespavost či usínání během dne. Vytváří se psychická i tělesná závislost

na léku, pacienti si často hned po probuzení berou první čípek z obavy před dalším zhoršením stavu. Silberstein definuje nadužívání od dávky 1 mg ergotaminu více jak dvakrát týdně. Podle nové klasifikace International Headache Society (IHS) (10) se definuje nadužívání jako užití ergotaminu více jak 15 dnů v měsíci nejméně po dobu 3 měsíců. Stejně tak může vzniknout bolest hlavy z nadužívání i po profylaktickém podávání ergotaminu v podobě preparátu Clavigenin.

Přední světoví migrenologové (Tfelt-Hansen, Goadsby a další) publikovali v časopise Brain v roce 2000 závěr tzv. Evropského konsenzu, ze kterého vyplývá, že triptany mají v léčbě migrény nahradit ergotamin. Ergotamin doporučují ponechat pro sporadický výskyt protražovaných záchvatů migrény silné intenzity, zejména když v minulosti dobře reagovaly na ergotamin. Ve všech ostatních indikacích je vhodnější podání triptanů (24).

Triptany

Přesto do počátku 90. let minulého století platilo, že migréna, řečeno slovy básníka, nezabíjí, ale doveďe udělat ze života peklo na zemi. V roce 1991 přišel na trh první ze skupiny triptanů, sumatriptan, v ČR se objevil v roce 1993. Triptany představují specifická, selektivně účinkující antimigrenika a znamenaly skutečný zlom v léčbě migrény. Obrazně můžeme hovořit o době léčby migrény před triptany a o éře triptanů. Se zavedením triptanů se výrazně zlepšily terapeutické možnosti léčby silných migrenózních záchvatů. Podle odhadu Czech Headache Society bylo v roce 2003 jen asi 3 % záchvatů v České republice léčeno triptany. V současné době stoupla spotřeba triptanů zhruba desetinásobně a najít tzv. „triptan naivní“ pacienty (to je ty pacienty, kteří ještě nezkusili léčbu triptany) je stále vzácnější. Vzhledem

k faktu, že léčba nejčastější aplikační formou triptanů – tabletami – není omezena na specializaci neurologa a může ji preskribovat i praktický lékař a internista, se dá předpokládat, že s dalším šířením informací o výhodách léčby triptany může preskribece ještě výrazně vzrůst.

Tento trend má však ale i své úskalí. Doporučovaná „včasná intervence“, znamenající užití triptanu co nejdříve během rozvoje vlastní bolestivé fáze migrény ještě na úrovni mírné nebo střední intenzity bolesti, má většinou lepší výsledky než při vyčkávání na silnou intenzitu bolesti (20). To vede k tomu, že někdy pacienti užijí triptan i tam, kde by dříve použili nespecifický lék. S velmi dobrou účinností a nyní i finanční dostupností pro pacienty (velká část triptanů je plně hrazena zdravotními pojišťovnami) vidíme, že někteří pacienti triptany nadužívají. Za nadužívání triptanů dle klasifikace IHS se považuje užívání triptanů po více jak 10 dní v měsíci. Zatím nejsou hlášeny závažnější projevy nadužívání a závislosti na triptanech, se stupňováním dávek ale dochází ke snižování efektu a nutnosti zvyšování účinné dávky. Dalším nebezpečím je pak riziko podávání triptanů na jiný typ bolesti hlavy, nejčastěji na tenzní bolesti hlavy. Většinou dochází k selhání léku a ztrátě důvěry pacienta.

Mechanismus účinku

Při léčbě triptany jde o kauzální léčbu migrenózního záchvatu. Antimigrenózní účinek triptanů je komplexní (16). Stimuluje serotoninové 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptory (19). Prostřednictvím receptorů 5-HT_{1B} působí selektivní vazokonstrikci dilatovaných subdurálních cerebrálních tepen, což je vyvolávající faktor migrenózní bolesti. Přes receptory 5-HT_{1D} blokuje vyplavení vazoaktivních peptidů, CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), substance P a neurokininu A, a inhibuje tím vznik perivaskulárního neurogenního zánětu. Dále triptany zvyšují senzorický práh neuronů trigemino-vaskulárního komplexu, a brání tím přenosu bolestivých stimulů do locus coeruleus a nucleus raphe dorsalis. Tato oblast je někdy nazývána jako kmenové migrenózní centrum nebo „generátor migrény“.

Účinnost

V současné době je známo již 7 triptanů. V roce 1991 byl uveden na trh sumatriptan, následoval v roce 1997 naratriptan a zolmitriptan, o rok později rizatriptan. V roce 2000 byl představen eletriptan a almotriptan a v roce 2001 frovatriptan. V ČR je registrováno 6 triptanů, posledním byl v roce 2006 frovatriptan.

Účinnost a snášenlivost triptanů byla od roku 1991 prověřena v desítkách klinických studií. Známá Ferrariho metaanalýza 53 klinických studií s různými

mi triptany shromažďuje údaje od 24 089 pacientů. Autoři docházejí k závěru, že při doporučeném dávkování jsou všechny triptany účinné a dobře snášené. Mezi jednotlivými triptany jsou vcelku malé klinické rozdíly v účinnosti (8). Nejvyšší hodnotu účinnosti léku, tzv. „therapeutic gain“ (procentuální účinek aktivní látky po odečtení účinku placeba), má z perorálních triptanů eletriptan 80 mg s 42 %. Srovnatelnou účinnost mají rizatriptan 10 mg a almotriptan 12,5 mg, u nás však nedostupné. Následuje eletriptan 40 mg s 37 %, zolmitriptan 5 mg 33 %, zolmitriptan 2,5 mg 32 %, sumatriptan 100 mg 32 %, sumatriptan 20 mg nosní spray 30 %, sumatriptan 50 mg 29 %, frovatriptan 2,5 mg 29 %, naratriptan 2,5 mg 20 % (7, 9, 21, 23).

Triptany jsou prokazatelně účinnější ve všech parametrech sledování a lépe snášeny než Cafergot (ergotamin s kofeinem, významně zlepšeno bylo 66 % pacientů oproti 48 %) (3) i než nesteroidní anti-revmatika (diclofenac) (13).

Řada socioekonomických studií prokázala (2), že triptany v porovnání s nespecifickými antimigreniky významně snižují průměrnou délku trvání záchvatu, zkracují délku pracovní neschopnosti a vedou k nižšímu počtu lékařských intervencí. Všechny tyto studie se shodují, že tyto úspory převyšují výdaje za vyšší cenu triptanů oproti nespecifickým antimigrenikům a že léčba triptany je ekonomicky výhodnější.

Výhody specifické antimigrenózní léčby „dražšími“ triptany v porovnání s levnými nespecifickými léky ještě více vyniknou z výsledků jiné socioekonomické studie nákladů na léčbu migrény v USA, kde autoři vyčíslili celkové náklady na více než 14 miliard USD ročně. Přímé náklady (náklady na léčbu a vyšetření) přitom činí 1 miliardu USD, jen 7 % celkových nákladů, zbytek, tj. 93 % připadá na vrub pracovní neschopnosti a snížené produktivity práce (11). Ferrari v roce 1998 zveřejnil téměř shodné výsledky: přímé (medicínské) náklady 8,4 %, snížená produktivita 37,4 % a absence v zaměstnání 54,2 % (6).

Je tedy jednoznačné, že účinnější a rychlejší léčba je společensky efektivnější.

Ještě významnější než ekonomické ukazatele je subjektivní hodnocení pacienty, kteří díky včas nasazené léčbě triptany udávají zcela jinou kvalitu života po migrenózním záchvatu.

Snášenlivost

Nejčastější popisované nežádoucí účinky jsou spavost, malátnost, nauzea, parestézie, dále zvracení, poruchy chuti, pocity horka a poruchy termoregulace, stahování hrdla a pocit tísně, tzv. hrudní příznaky. V metaanalýze jednotlivých triptanů mají jednoznačně nejméně nežádoucích účinků naratriptan 2,5 mg a almotriptan 12,5 mg, procentuálně

srovnatelných s placebem. Následuje frovatriptan 2,5 mg a sumatriptan 50 mg (8).

Retrospektivní přehledy ze dvou rozsáhlých kohort migrenózních pacientů (americké United Healthcare/Ingenix Research Database a anglické General Practice Research Database s více než 193 000 pacienty) uvádějí v letech 1997 až 2002 celkem 3 149 komplikací z oblasti kardiovaskulárního systému v souvislosti s užitím triptanů. Hrudní symptomy provázející užití triptanů jsou popisovány jako bolest či tlak na hrudníku, někdy s propagací do krku, ramene, paže. Jsou uváděny v různých studiích u 3 až 10 % pacientů a jsou zcela benigní (12).

Závažné nežádoucí účinky byly popsány v 0,14 % (1). Frekvence závažných kardiovaskulárních komplikací je uváděna v poměru 1:1 milionu léčených atak (4, 25). Kontraindikací je ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina pectoris, významné srdeční arytmie, srdeční infarkt, cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka v anamnéze, ischemická choroba periferních cév, středně těžká nebo těžká arteriální hypertenze, těžké jaterní léze. Triptany jsou kontraindikovány v dětském věku, graviditě a laktaci.

Riziko tzv. serotoninového syndromu se slabostí, hyperreflexií a poruchou koordinace pohybů při současném užití triptanů a antidepresiv skupiny SSRI je zveličováno a nebývá významné (18). Nebyly prokázány interakce mezi triptany a hormonálními kontraceptivy, propranololem, flunarizinem, pizotifenem či alkoholem. Je ale kontraindikováno současné podání s inhibitory MAO a také ergotaminem u stejného záchvatu, kdy mohou navzájem potencovat vazospastickou reakci.

Jednotlivé triptany

Sumatriptan (Cinie, Imigran, Rosemig, Rosemig Sprintab, Sumigra)

Základní člen lékové skupiny, šest let byl jediným triptanem na trhu, než v roce 1997 přibýly naratriptan a zolmitriptan. V roce 2000 tvořil 71 % z celosvětové spotřeby triptanů. Tvoří dodnes tzv. zlatý standard v léčbě záchvatů migrény, v ČR je nejčastěji preskribován.

Biologický poločas eliminace jsou 2 hod. Předností sumatriptanu je široké spektrum lékových forem (tablety 50 a 100 mg, nosní sprej a subkutánní injekce), rychlý nástup účinku a vysoká účinnost a tolerance. V minulém roce přišly na trh rychle rozpustné tablety tzv. Sprintab o síle 50 a 100 mg, ve studii SUM30053 s 1300 pacienty byla první úleva již po 30, resp. 17 min.

Sumatriptan v dávce 100 mg byl účinný za 2 hodiny v 59 % případů, 67 % pacientů vykázalo zlep-

šení alespoň ve dvou ze tří záchvatů po sobě (tzv. konzistenci). K úplnému vymizení bolesti došlo ve 29 %. Nežádoucí účinky byly řídké, u 13 % pacientů, z toho 6 % mělo příznaky z oblasti centrálního nervového systému a 1,9 % hrudní symptomy. Sumatriptan v dávce 50 mg měl srovnatelnou účinnost při nižším výskytu nežádoucích účinků (8, 16).

Eletriptan (Relpax)

Je nejsilnější z triptanů II. generace. Proti jiným triptanům má vyšší biologickou dostupnost (50 %) a delší biologický poločas eliminace (5 hodin) (15). V porovnání se sumatriptanem má nižší riziko výskytu kontrakcí koronárních tepen, neboť má mnohem vyšší afinitu k a. meningeae media než ke koronárním cévám (86x vyšší, u sumatriptanu je rozdíl pouze 30x). Eletriptan byl po 2 hodinách účinný v 71 a 77 % při 80 mg, v 65 a 70 % při 40 mg dávce (14, 17), má nejvyšší therapeutic gain ze všech perorálních triptanů v ČR: 42 % u 80 mg a 37 % u 40 mg. V dávce 40 mg je dobře tolerován a má kromě frovatriptanu nejnižší výskyt rekurencí, spolu s naratriptanem 23 %. V ČR je na trhu ve dvou dávkách, v 50 a 100 mg tbl.

Zolmitriptan (Zomig, Zomig Rapimelt)

Má profil podobný eletriptanu. Je téměř stejně účinný, po 2 hod u 60 % se zolmitriptanem v dávce 2,5 mg (22), dobrou snášenlivost, kratší biologický poločas eliminace (2,5 až 3 hod.) a s tím související vyšší procento rekurencí bolesti (31 %). Je k dispozici jako 2,5 a 5 mg tbl, pro pacienty s rychlým rozvojem záchvatu a časným zvracením je vhodný nosný sprej 5 mg a rychle rozpustná tableta Rapimelt 2,5 mg.

Naratriptan (Naramig)

Lék s velice „příjemným“ bezpečným profilem. Má delší biologický poločas eliminace (6 hodin), nižší počet rekurencí (23 %), a zejména velmi dobrou snášenlivost srovnatelnou s placebem. Je v jediné formě 2,5 mg tablety a hodí se především k léčbě migrenózních záchvatů mírné a střední intenzity.

Frovatriptan (Fromen)

Poslední z palety triptanů, uvedený na náš trh vloni. Podobně jako naratriptan je velmi bezpečný a dobře tolerovaný. Má nejdelší biologický poločas eliminace (26 hodin) a nejméně rekurencí ze všech

triptanů (17 %). Nežádoucí účinky jsou řídké, maximální plazmatické koncentrace dosahuje během 2–4 hod. a je doporučována časná intervence, některými autory dokonce již v prodromální fázi prolongovaných záchvatů zejména mírné a střední intenzity. Dobré výsledky prokázaly 3 studie na 1 150 pacientkách s menstruační migrénou jak v akutní léčbě, tak dokonce i v profylaxi po dobu 6 dnů po 3 menstruační cykly za sebou (15).

Rizatriptan (Maxalt)

Je registrován v síle 5 a 10 mg, má značně vysoký doplatek pacienta a na rozdíl například od Slovenska není v ČR téměř vůbec preskribován. Přitom jde o velmi účinný lék srovnatelný s eletripta-

nem, s o něco častějšími vedlejšími účinky a nejčastější rekurencí (40 %).

Závěr

Široká paleta triptanů umožňuje nejúčinnější léčbu migrenózních záchvatů. Všechny triptany jsou dostatečně účinné a dobře tolerované. Rozdíly mezi jednotlivými triptany nám dávají možnost přizpůsobit léčbu konkrétnímu pacientovi, od razantního eletriptanu a zolmitriptanu, přes „zlatý standard“ sumatriptan po slabší, ale bezpečný frovatriptan a naratriptan.

MUDr. Jiří Mastík

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Výstavní 34, 603 00 Brno
e-mail: jiri.mastik@fnusa.cz

Literatura

1. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC. The safety and tolerability of sumatriptan: An overview. *Eur Neurol* 1991; 31: 339–344.
2. Caro JJ, Getsios D, Raggio G, et al. Treatment of migraine in Canada with naratriptan: a cost-effectiveness analysis. *Headache* 2001; 41: 456–464.
3. Dahlöf C, Tansey MJB, et al. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314–322.
4. Diener H-C. Pharmacological approaches to migraine. *J Neural Transm* 2003; (Suppl) 64: 35–63.
5. Dočekal P, Keller O, Marková J, Opavský J. Bolesti hlavy. In: Rokyta R, Kršiák M, Kozák J. (Eds). *Bolest*. Praha: Tigris 2006; 461–477.
6. Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 667–676.
7. Ferrari MD. The war of the triptans. Teaching course, Syllabus EFNS, Lisbon 1999.
8. 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.
9. Géraud G, Kenwood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376–388.
10. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1–160.
11. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 813–818.
12. Humphrey PPA, Feniuk W, Marriot AS, Tanner RJN, Jackson MR, Tucker ML. Preclinical studies of antimigraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 282–290.
13. Chia Y-Ch, Lim S-H, Wang S-J, Cheong YM, Denaro J, Hettiarachchi J. Efficacy of eletriptan in migraineurs with persistent poor response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Headache* 2003; 43: 984–990.
14. 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.
15. Marková J, Procházková M, Doležal T. Frovatriptan. *Farmakoterapie* 2006; 3: 265–270.
16. Mastík J, Doležal T. Sumatriptan. *Farmakoterapie* 2006; 6: 626–631.
17. Mastík J, Marková J, Doležal T, Dočekal P. Sledování dlouhodobé účinnosti a snášenlivosti eletriptanu v akutní léčbě migrény. *Neurologie pro praxi* 2006; 6: 330–332.
18. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalalgia* 1996; 16: 323–327.
19. Moskowitz MA, Buzi MG. Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia* 1991; 11: 165–168.
20. Pascual J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002; 42: 28–31.
21. Ryan R, Géraud G, Goldstein J, et al. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. *Headache* 2002; 42 (Suppl 2): 584–592.
22. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, et al. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 942–952.
23. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998; 18: 532–538.
24. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H-C, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9–18.
25. Welch KMA, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20: 687–695.