

Frovatriptan v liečbe migrény

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava – Ružinov

Frovatriptan je selektívny agonista serotonínových receptorov 5HT_{1B/1D} a je indikovaný na liečbu záchvatov migrény u chorých od 18 do 65 rokov. Frovatriptan má dlhý biologický polčas eliminácie (26 hod.), ktorý je 5-krát dlhší ako pri ostatných triptanoch, a nízku rekurenciu záchvatov migrény. Frovatriptan je indikovaný na akútnu liečbu migrény s aurou aj bez aury. Má výborný bezpečnostný profil a je veľmi dobre tolerovaný. Nedávne štúdie poukázali na fakt, že 6-dňová liečba frovatriptanom v perimenštruačnom období signifikantne redukuje výskyt a intenzitu menštruačnej migrény (záchvaty, ktoré sa vyskytujú pravidelne v dňoch -2 až +3 menštruácie). Táto preventívna liečba môže mať zásadný význam, lebo záchvaty menštruačnej migrény majú oproti záchvatom nemenštruačnej migrény dlhšie trvanie, závažnejšiu intenzitu a obligátne nereagujú na liečbu.

Kľúčové slová: migréna, frovatriptan, dlhý biologický polčas eliminácie, výborný bezpečnostný profil, menštruačná migréna.

Frovatriptan in the treatment of migraine

Frovatriptan is a selective 5HT_{1B/1D} receptor agonist for management of migraine attacks in patients from 18 to 65 years. Frovatriptan has a long half-time (26 h), five times longer in comparison to other triptans and low incidence of migraine recurrence. Frovatriptan is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura, and has a very good safety and tolerability profile. Recent studies have also shown that a 6-day regimen of frovatriptan scheduled during the perimenstrual period significantly reduced the incidence and severity of menstrual migraine (attacks that regularly start day -2 to +3 relative to menses). Prevention may be important because menstrual migraine attacks have been characterized as being of longer duration, more severe and more refractory to treatment than non-menstrual migraine attacks.

Key words: migraine, frovatriptan, long half-time, good tolerability profile, menstrual migraine.

Via pract., 2012, 9(2): 60–64

Úvod

Migréna patrí medzi tzv. primárne bolesti hlavy, pri ktorých sa nezistuje žiadna štrukturálna lézia a ktoré sú spôsobené poruchou regulačných funkcií. Migréna je najzávažnejšia primárna bolesť hlavy vzhľadom na častý výskyt a nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Prevalencia migrény (obrázok 1 a 2) je u žien 17% a mužov 5% (1, 2). Ochorenie má významný socioekonomický dosah nielen na samotného pacienta, ale i na celú spoločnosť, čo je dané priamymi nákladmi na liečbu, ale najmä nepriamymi nákladmi v dôsledku straty pracovnej schopnosti. V 90. rokoch 20. storočia priniesli významný obrat do akútnej liečby migrenózných záchvatov triptany, ktoré významne a priaznivo ovplyvňujú ataky migrény asi u 75% pacientov. Frovatriptan je selektívny 5HT_{1B/1D} receptorový agonista používaný v liečbe migrény. V článku referujeme o farmakologických vlastnostiach frovatriptanu, jeho účinnosti a indikáciách v liečbe migrény.

Migréna – klinické charakteristiky a základné princípy liečby

Migréna je chronické záchvatovité ochorenie, ktoré sa prejavuje opakovanými paroxyzmálnymi bolesťami hlavy najčastejšie pulzujúceho charakteru (1, 2, 3):

- **intenzita bolesti** je obvykle stredná až veľmi silná, krutá, zneschopňujúca. Asi u 30% pacientov intenzita bolesti hlavy pacientov zneschopňuje v profesionálnej činnosti,

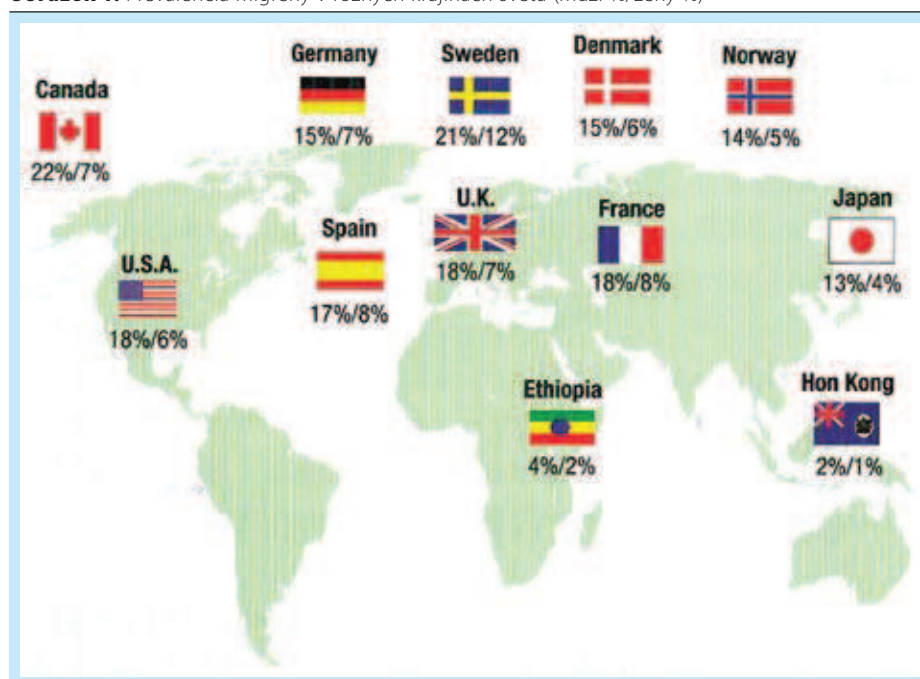
rodinných a spoločenských aktivitách. Bolest hlavy stupňuje aj každá fyzická a psychická činnosť. Preto pacient v migrenóznom záchvate vyhľadáva ticho, prítomie a pokoj, v ktorom je bolesť znesiteľnejšia;

- **lokalizácia bolesti** je najčastejšie v spánkoch, v čelovej oblasti a v hĺbke za očnicou. Bolest hlavy asi u dvoch tretín pacientov postihuje jednu polovicu hlavy, u niektorých pacientov sa strany pri jednotlivých atakoch migrény

striedajú. Približne jedna tretina pacientov má obojstrannú, resp. difúznou bolesť hlavy;

- **trvanie záchvatu.** Počas jedného ataku migrény trvá bolesť v rozmedzí od 4 do 72 hodín. Pri trvaní nad 72 hodín ide o status migrenosus;
- **frekvencia atakov migrény** je individuálne veľmi rozdielna. Priemerná frekvencia atakov migrény je 1- až 2-krát mesačne. Medzi atakmi pacient nemá žiadne ťažkosti, čo je aj diagnosticky dôležité.

Obrázok 1. Prevalencia migrény v rôznych krajinách sveta (muži %/ženy %)



Ženy sú silné bytosti

Ale útok migrény nezvládnu samy...



- 1 tableta účinná v boji s migrénou ¹
 - silný 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} agonista ¹
 - vysoká selektivita k intrakraniálnym cievam ¹
 - dlhý eliminačný polčas až 26 hod. ¹
- nízka rekurencia záchvatov

Zloženie: filmom obalené tablety frovatriptanum 2,5 mg (ako succinát monohydrátu). **Pomocné látky:** laktóza. Úplný zoznam pomocných látok viď. Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Indikácie:** akútna liečba atakov migrény vo fáze bolesti hlavy s aurou alebo bez aury. **Dávkovanie:** dospelí (18 až 65 rokov) odporúčaná dávka frovatriptanu je 2,5 mg. Ak sa po počiatočnom stíšení migréna vracia, môže sa použiť druhá dávka pod podmienkou, že medzi dvomi dávkami uplynie interval najmenej dvoch hodín. Celková denná dávka nemá byť vyššia ako 5 mg. Neodporúča sa podávať deťom a mladistvým do 18 rokov a pacientom starším ako 65 rokov. **Kontraindikácie:** precitlivosť na frovatriptan alebo na niektorú z pomocných látok, pacienti s infarktom myokardu v anamnéze, ischemickým ochorením srdca, spazmami koronárnych ciev (napríklad Prinzmetalova angína), ochoreniami periférnych ciev, alebo so symptómami indikujúcimi ischemické ochorenie srdca, stredne závažná alebo závažná hypertenzia, nekontrolovaná mierna hypertenzia, cerebrovaskulárna príhoda v anamnéze (CVA) alebo prechodný ischemický atak (TIA), závažné poškodenie pečene (Child-Pugh C), súbežná aplikácia frovatriptanu s ergotamínom alebo derivátmi ergotamínu (vrátane metysergidu) alebo s inými agonistami receptorov 5-hydroxytryptamínu (5-HT₁). Frovatriptan nie je indikovaný na manažment hemiplegickej, bazilárnej alebo oftalmoplegickej migrény. Rovnako ako iní agonisti 5-HT₁ receptorov, aj frovatriptan sa nesmie aplikovať pacientom s rizikom ochorenia koronárnych artérií (CAD), vrátane silných fajčiarov alebo tých, ktorí užívajú substitučnú terapiu nikotínom bez predchádzajúcich kardiovaskulárnych vyšetrení. Špeciálnu pozornosť treba venovať ženám po menopauze a mužom starším ako 40 rokov, u ktorých sa vyskytujú tieto rizikové faktory. **Kontraindikovaná súbežná aplikácia:** ergotamín a deriváty ergotamínu (vrátane metysergidu) a iní 5-HT₁ agonisti. **Neodporúčané kombinácie:** inhibitory mono-aminooxidázy. **Súbežné použitie vyžadujúce opatnosť:** selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (citalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín), metyl-ergometrín, fluvoxamín, perorálne kontraceptíva, Hypericum perforatum (perorálne použitie). **Gravidita a laktácia:** Frovamen má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch, aplikácia dojčiacim ženám sa neodporúča, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. V takom prípade sa musí dodržať 24-hodinový interval. **Nežiaduce účinky:** časté závraty, paréstezie, bolesť hlavy, somnolencia, dysastézia, hypoastézia, nauzea, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť brucha, únava, pocit tepla, bolesť na hrudi, sčervenanie, pocit upchatého hrdla, skeletálna bolesť, abnormálne videnie, zvýšené potenie, palpácie. Ostatné nežiaduce účinky viď. Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku oboznáňte sa, prosím, s kompletnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxembursko **Dátum poslednej revízie textu:** júl 2010. **Dátum výroby materiálu:** marec 2012. Tento materiál je určený pre odbornú lekársku a lekárenskú verejnosť.

1. Frovamen - Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)

BERLIN - CHEMIE A. G., obch. zastúpenie v SR, Palisády 29, 811 06 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421 2 544 30 730, fax: +421 2 544 30 724

Frovamen[®]
frovatriptan



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

■ pridružené príznaky migrény

- **vegetatívne symptómy** sú najčastejšie – nauzea, vracanie, hnačky alebo, naopak, obštipácia. Nauzea býva prítomná až v 90%, vomitus v 30%. Počas záchvatu sa intenzita bolesti obvykle stupňuje, vracanie býva najčastejšie na vrchole bolesti niekedy s následnou celkovou úľavou;
- **senzorické príznaky** – sa vyskytujú pomerne často. Pacienti počas migrenózneho záchvatu zle tolerujú svetlo (fotofóbia) a zvuky (fonofóbia). Bolesti hlavy a vegetatívne príznaky sa pri vizuálnych (oslzenie, osviet) a akustických podnetoch (silnejšie zvuky) zintenzívňujú. Čuchové podnety (aj mierne vône, zápachy) tiež zvyrazňujú bolesť hlavy, ale najmä vegetatívne príznaky.

Faktory, ktoré môžu vyprovokovať záchvat migrény, sú mnohopočetné (1, 2, 5). Patria k nim stres alebo, paradoxne, úľava po strese, nepravdivé stravovanie, hladovanie, určité potraviny (glutamát, tyramín, kofeín), alkohol, poruchy režimu spánku (nedostatok alebo, naopak, nadmerný spánok), nadmerná psychická alebo fyzická vyčerpanosť, extrémne emócie (hnev, zármotok), faktory vonkajšieho prostredia (hluk, svetlo, vône), klimatické a atmosférické podmienky. Záchvat migrény vyprovokuje u väčšiny pacientov kombinácia viacerých vyvolávajúcich faktorov, pričom jednotlivé faktory sú spravidla dobre tolerované. Výnimkou sú **hormonálne vplyvy u žien** – menarché, menštruácia, tehotnosť, menopauza, antikoncepcia (4, 5, 6). Asi 10% žien s migrénou trpí pravou menštruačnou migrénou, pri ktorej sú všetky migrenózne záchvaty viazané na menštruáciu (5, 7). Primárnym spúšťačom pravej menštruačnej migrény je náhly pokles estrogénov v priebehu neskorej luteálnej fázy menštruačného cyklu, ktorý u predisponovaných žien spúšťa zložitý patofyziologický proces migrenózneho záchvatu (4, 6, 7).

Podľa klasifikácie bolestí hlavy, ktorú vypracovala v roku 2004 Medzinárodná spoločnosť pre bolesti hlavy (*the International Headache Society*), existujú **dva základné typy migrény** (8):

■ migréna bez aury (tzv. bežná migréna).

Tvorí asi 80% všetkých migrén. Platia pre ňu vyššie uvedené klinické charakteristiky;

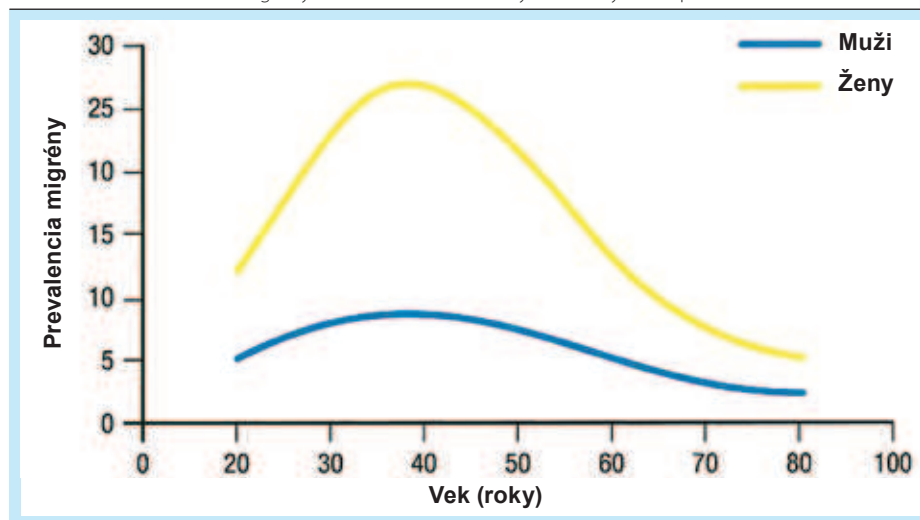
■ migréna s aurou.

Predstavuje druhý najčastejší typ migrény. Trpí ňou 18% pacientov s migrénou. U týchto pacientov je aura úvodom do ataku migrény.

Diagnostické kritériá na tieto dva základné typy migrény sú v tabuľkách 1 a 2.

Aura je označenie pre ložiskovú neurologickú symptomatológiu, ktorá má pôvod v mozgovej kôre,

Obrázok 2. Prevalencia migrény u mužov a žien v rôznych vekových skupinách



Tabuľka 1. Diagnostické kritériá migrény bez aury

| |
|---|
| A. Minimálne 5 atakov, ktoré spĺňajú kritériá B – D |
| B. Atak bolesti hlavy trvá 4 až 72 hod. |
| C. Prítomnosť aspoň 2 z nasledujúcich príznakov bolesti <ol style="list-style-type: none"> 1. jednostranná lokalizácia 2. pulzujúci charakter 3. stredná alebo silná intenzita 4. akcentácia bolesti fyzickou aktivitou |
| D. Prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich príznakov <ol style="list-style-type: none"> 1. Nauzea a/alebo vracanie 2. Fotofóbia a fonofóbia |
| E. Vylúčená je iná príčina |

výnimočne v mozgovom kmeni (1). Aura obvykle predchádza bolesť hlavy, niekedy môže pretrvávajúť aj vo fáze bolesti. Typická aura sa rozvíja v priebehu 5 – 20 minút a odznieva do 60 minút. Príznaky aury musia byť plne reverzibilné. Jednotlivé typy aury vznikajú podľa miesta hypoperfúzie. Najčastejšie sa vyskytuje **zraková aura** vo forme negatívnych centrálnych skotómov, scintilujúcich skotómov alebo rôznych svietiacich farebných obrazcov. Menej častá je **senzitívna aura** (jednostranné parestézie typu brnenia, mravčenia alebo, naopak, necitlivosť), **motorická aura** (jednostranné oslabnutie končatín) alebo **čuchová aura** (pachy, vône).

Všetky ostatné formy migrény sa vyskytujú dohromady len u 2% pacientov s migrénou (1, 8). Patrí k nim napr. bazilárna migréna, familiárna a sporadická hemiplegická migréna, retinálna migréna, migrenózný status, atď. (1, 5). Tieto formy migrény je nevyhnutné diferenciálne diagnosticky odlíšiť od sekundárnych bolestí pri organických ochoreniach centrálneho nervového systému.

Farmakologickú liečbu migrény možno rozdeliť do dvoch skupín – na akútnu liečbu migrenózneho záchvatu a na preventívnu (profylaktickú) liečbu (1, 2, 3, 6). Akútna liečba má zabezpečiť čo najúčinnejšiu a najrýchlejšiu úľavu od bolesti,

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá migrény s aurou

| |
|---|
| A. Minimálne 2 ataky spĺňajúce kritériá B |
| B. Migrenózna aura spĺňajúca aspoň jedno z nasledovných kritérií <ol style="list-style-type: none"> 1. plne reverzibilné vizuálne pozitívne a/alebo negatívne príznaky 2. plne reverzibilné senzitivné pozitívne a/alebo negatívne príznaky 3. plne reverzibilné fatické poruchy |
| C. Minimálne 2 kritériá z nasledujúcich, ale nie motorická slabosť <ol style="list-style-type: none"> 1. homonymné zrakové a/alebo unilaterálne senzitivné príznaky 2. minimálne 1 príznak aury rozvíjajúci sa v priebehu 5 a viac minút a/alebo rôzne príznaky aury, ktoré sa objavujú postupne za sebou 3. každý symptóm trvá od 5 do 60 minút |
| D. Bolest' hlavy spĺňa kritériá B – D pre diagnózu Migréna bez aury sa začína počas aury alebo nasleduje do 60 minút po aure |
| E. Vylúčená je iná príčina |

preventívna liečba je zameraná na zníženie frekvencie a intenzity jednotlivých záchvatov.

Pri stredne ťažkých a ťažkých záchvatoch migrény sú liekom voľby triptany. Triptany sú látky, ktoré sa špecificky viažu na serotonínové receptory 5-HT_{1B/1D}, ktoré sú lokalizované v mozgových artériách a spôsobujú vazokonstrikciu intrakraniálnych ciev. Triptany účinkujú vazokonstrikčným mechanizmom a redukciou neurogénneho zápalu v perivaskulárnej oblasti, sprostredkovaným trigeminovaskulárnym systémom (1, 3, 6). Triptany sú dokázateľne účinnejšie v porovnaní s nešpecifickými antimigrenikami, významne znižujú priemernú dĺžku trvania záchvatu, znižujú alebo odstraňujú bolesť, skracujú dĺžku pracovnej neschopnosti. Prvý triptan, sumatriptán (Imigran) sa objavil na trhu v r. 1991, na Slovensku bol k dispozícii v r. 1993. Pri triptanoch sa odporúča „skorá intervencia“, čo znamená užitie triptanu vo včasnej fáze rozvoja záchvatu migrény ešte na úrovni miernej alebo strednej intenzity bolesti. „Včasná intervencia“ má

Tabuľka 3. Triptany

| Preparát / rok uvedenia | Produkt | Liekové formy | Dávky | Maximálna denná dávka |
|-------------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------------|
| Sumatriptan 1991 | Imigran | tbl | 25, 50, 100 mg | 200 mg |
| | (Imitrex, Cinie | nosový sprej | 5 a 20 mg | 40 mg |
| | Rosemig, | subkutánne inj. | 4 mg, 6 mg | 12 mg |
| | Sumigra, | čípky | 25 mg | 50 mg |
| | RosemigSprintab) | rýchlo rozp. tbl | 50 a 100 mg | 200 mg |
| Zolmitriptan 1997 | Zomig | tbl | 2,5 mg, 5,0 mg | 10 mg |
| | Zomig Rapimelt | rýchlo rozp. tbl | 2,5 mg, 5,0 mg | 10 mg |
| | Zomig | nosový sprej | 5,0 mg | 10 mg |
| Rizatriptan 1998 | Maxalt | tbl | 5 mg, 10 mg | 30 mg |
| | Maxalt RPD | rýchlo rozp. tbl | 5 mg, 10 mg | 30 mg |
| Naratriptan 1997 | Naramig | tbl | 2,5 mg | 5 mg |
| | | tbl | 1,0 mg, 2,5 mg | 5 mg |
| Almotriptan 2000 | Almogran | tbl | 12,5 mg | 25 mg |
| Eletriptan 2000 | Relpax | tbl | 20 mg, 40 mg | 80 mg |
| Frovatriptan 2001 | Frovamen | tbl | 2,5 mg | 5 mg |

Tabuľka 4. Frovatriptan – základné farmakologické a klinické charakteristiky

- selektívny agonista serotonínových receptorov 5-HT_{1B/1D}
- dlhý biologický polčas eliminácie (26 hod.)
- výborný bezpečnostný profil, výborná znášanlivosť
- odporúčaná perorálna dávka – 2,5 mg
- najúčinnjší je, ak sa užije čo najskôr po vzniku bolesti hlavy
- účinne zabraňuje rekurencii bolesti hlavy
- účinný je aj v liečbe menštruačnej migrény

lepšie výsledky ako vyčkávanie na silnú intenzitu bolesti (1, 3, 6, 9). V súčasnosti je známych sedem triptanov (tabuľka 3): sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, eletriptan a frovatriptan (1, 3, 6, 9).

Frovatriptan – farmakologické vlastnosti a klinická účinnosť

Frovatriptan je tetrahydrokarbazolový derivát, ktorý pôsobí ako selektívny agonista serotonínových receptorov 5-HT_{1B/1D} (7, 10, 11, 12, 13). Frovatriptan má nízku afinitu k ostatným typom serotonínovým receptorom a nemá žiadnu afinitu k adrenergickým alfa₁-receptorom, dopaminergným receptorom D₁, D₂ a D₃ receptorom a histamínovým receptorom. Frovatriptan nemá žiadnu afinitu k väzbovým miestam pre benzodiazepíny a nemá významné účinky na GABA_A receptorový komplex. Po perorálnom podaní frovatriptanu je jeho biologická dostupnosť 24 % u mužov a 30 % u žien (12, 14). Po podaní jednorazovej perorálnej dávky frovatriptanu (2,5 mg) dosahuje maximálna plazmatická koncentrácia v priebehu 2 – 4 hodín hodnoty 4,2 ng/ml u mužov a 7,0 ng/ml u žien.

Frovatriptan je biotransformovaný v pečeni cytochrómom P-450, izoenzýmom CYP1A2 (10, 11). Metabolizmom frovatriptanu vznikajú štyri metabolity. Ako aktívny metabolit vzniká demetylfrovatriptan, ktorý má nižšiu afinitu k 5-HT_{1B/1D} receptorom ako pôvodná látka. Aktivita ostatných troch metabolitov je neznáma.

Clearance frovatriptanu je závislá od pohlavia (10, 11). Po i. v. podaní 0,8 mg frovatriptanu dosahuje clearance u žien 132 ml/min., u mužov 216 ml/min. Po perorálnom podaní 2,5 mg frovatriptanu sa 62 % podanej dávky eliminuje stolicou a 32 % močom.

Biologický polčas eliminácie frovatriptanu je až 26 hodín a nie je ovplyvnený dávkou, aplikáčnou cestou ani pohlavím (6, 7, 11, 12, 13, 14). Pri ostatných triptanoch je biologický polčas eliminácie podstatne kratší, od 2 do 6 hodín.

Optimálna účinná dávka frovatriptanu bola testovaná v rozsiahlych zaslepených štúdiách kontrolovaných placebom, testované boli dávky od 0,5 do 40 mg. Najnižšia dávka, ktorá zabezpečila významné zlepšenie oproti placebo, bola 2,5 mg; ďalšie zvyšovanie dávky už významné zlepšenie oproti tejto dávke neprineslo (10, 11, 12, 15). Okrem účinnej úľavy bolesti hlavy bol frovatriptan účinný aj pri hodnotení ústupu nauzey, fotofóbie a fonofóbie. **Odporúčaná perorálna dávka frovatriptanu je 2,5 mg** (6, 7, 10, 11, 12, 15). Ak ťažkosti pretrvávajú alebo ak sa po iniciálnej úľave objavia opäť, môže byť po intervale najmenej 2 hodín podaná ďalšia 2,5 mg dávka. Celková denná dávka 5 mg frovatriptanu nesmie byť prekročená.

Niekoľko štúdií hodnotilo, kedy je najvhodnejšie začať s liečbou bolesti frovatriptanom pri migrenóznom záchvate (9, 11, 12, 13). Bolo

dokázané, že v skupine pacientov, ktorí boli liečení hneď po nástupe bolesti hlavy, boli pacienti úplne bez bolesti skôr ako v skupine, v ktorej pacienti užili najprv placebo a až po 2 hodinách trvania bolesti frovatriptan. Z dosiahnutých výsledkov vyplýva **odporúčanie užít frovatriptan čo najskôr po vzniku bolesti**.

Vzhľadom na dlhý biologický polčas eliminácie sa predpokladala účinnosť frovatriptanu pri prevencii rekurencie bolesti hlavy (10, 16). Rekurencia sa hodnotí ako návrat bolesti hlavy do 24 hodín. Všetky štúdie, ktoré testovali rekurenciu bolesti, potvrdili, že **frovatriptan má významne najnižší počet rekurencii bolesti hlavy z celej skupiny triptanov** (11, 12, 12, 16, 17).

Bezpečnosť a farmakokinetický profil frovatriptanu. Pri posudzovaní bezpečnostného profilu sa zistilo, že frovatriptan má veľmi dobrú znášanlivosť, lepšiu ako sumatriptan. V priebehu krátkodobej aj dlhodobej liečby bolo pri frovatriptane zaznamenaných minimum nežiaducich vedľajších účinkov na úrovni placebo (11, 12). Neboli zaznamenané žiadne zmeny v EKG, hematologickom skriningu, ani pri vyšetrení rôznych biochemických parametrov. Bezpečnosť a farmakokinetický profil frovatriptanu boli sledované aj u jedincov s poruchami renálnych a hepatálnych funkcií. Na základe dosiahnutých výsledkov sa zistilo, že u chorých s renálnym postihnutím nie sú pri podávaní frovatriptanu potrebné žiadne úpravy (10). U chorých s miernym a stredne závažným poškodením hepatálnych funkcií tiež nie je potrebné upravovať dávkovanie frovatriptanu. V prípade závažného poškodenia pečene je frovatriptan kontraindikovaný.

Kontraindikácie podávania frovatriptanu sú rovnaké ako pri ostatných triptanoch. Frovatriptan je okrem závažných hepatálnych lézií kontraindikovaný u pacientov po náhlych mozgovocievnych príhodach, u pacientov s koronárnymi vazospazmami a u pacientov s postihnutím periférnych ciev (11, 12, 13). Frovatriptan sa neodporúča podávať dojčiacim matkám.

Testované boli aj potenciálne interakcie frovatriptanu ostatnými liekmi. Zistilo sa, že frovatriptan nemá inhibičnú aktivitu ani indukčnú vplyv na cytochróm P-450 a má len slabú väzbu na proteíny plazmy (14). Preto frovatriptan významnejšie nemení farmakokinetiku súčasne podávaných liekov a má minimálne liekové interakcie.

Frovatriptan a menštruačná migréna. Menštruačná migréna predstavuje klinicky najzávažnejšiu formu migrény. Prejavuje sa veľmi intenzívnymi záchvatmi s krutou bolesťou hlavy, výraznými pridruženými vegetatívnymi príznakmi

a prejavmi senzorickej hyperpatie (fotofóbia, fonofóbia), ktoré pacientky zneschopňujú v denných profesionálnych a rodinných aktivitách (6, 7, 17, 18). Menštruačná migréna má vysokú rekurenciu recidív bolesti. Akútna liečba záchvatu menštruačnej migrény rôznymi triptanmi a aj rôzna preventívna liečba často zlyhávajú.

Frovatriptan má z celej skupiny triptanov najlepší bezpečnostný profil a najnižší počet rekurencií migrény, čo súvisí s jeho dlhým biologickým polčasom eliminácie. Tieto vlastnosti frovatriptanu viedli Silbersteina a spol. (2004) k jeho testovaniu u pacientok s menštruačnou migrénou (17). Štúdia sa uskutočnila v 36 centrách v USA s celkovým počtom 546 pacientok. V štúdiu boli tri vetvy, každá pacientka prešla všetkými tromi možnosťami liečby (placebo, frovatriptan 1-krát 2,5 mg denne, frovatriptan 2-krát 2,5 mg denne). Liečba začínala vždy 2 dni pred menštruáciou, trvala celkovo 6 dní do 4 dňa menštruácie. Zistilo sa, že frovatriptan v oboch spôsoboch dávkovania redukuje výskyt, trvanie a intenzitu záchvatu menštruačnej migrény v porovnaní s placebom (17). Frovatriptan priaznivo pôsobil aj na sprievodné vegetatívne príznaky, príznaky senzorickej hyperpatie a signifikantne redukoval rekurenciu – návratnosť menštruačnej migrény. K rovnako priaznivým výsledkom dospeli aj ďalšie štúdie (7, 18). Výsledky týchto štúdií dokazujú, že **frovatriptan je schopný preventívne zabráňovať vzniku záchvatu menštruačnej migrény skôr, než sa klinicky rozvinie**. Hlavným cieľom intermitentnej preventívnej liečby menštruačnej migrény frovatriptanom je eliminovať rozvoj bolestivej fázy migrény, resp. zabrániť vzniku klinicky manifestného migrenózneho záchvatu (7, 17, 18). V tom je hlavný rozdiel oproti akútnej terapii migrenózneho záchvatu, pri ktorej pacienti užívajú niektorý z triptanov až pri klinickom

rozvoji migrenózneho záchvatu. Hlavným cieľom akútnej liečby migrenózneho záchvatu triptanom je dosiahnuť odznenie alebo zmiernenie už rozvinutej migrenózne bolesti a obnoviť funkčné schopnosti pacientky. Intermitentnú preventívnu liečbu frovatriptanom možno považovať za indikovanú u všetkých pacientok s ťažkými zneschopňujúcimi záchvatmi menštruačnej migrény. Jej primárnym cieľom je prevencia vzniku klinicky manifestných migrenózných záchvatov.

Záver

Frovatriptan je najnovší z triptanov. Odporúčaná perorálna dávka 2,5 mg je najúčinnnejšia, ak sa podá vo včasnej fáze záchvatu migrény. Frovatriptan má výborný bezpečnostný profil na úrovni placebo a dlhý biologický polčas eliminácie – 5-krát dlhší ako ostatné triptany. Pre dlhý čas účinnosti frovatriptan poskytuje dlhodobú úľavu od bolesti a má najnižší počet rekurencií bolesti. Frovatriptan je účinný aj v liečbe menštruačnej migrény. V tejto indikácii sa frovatriptan užíva v dennej dávke 1-krát alebo 2-krát tbl. 2,5 mg. Liečba trvá 6 dní. Začína sa 2 dni pred predpokladaným začiatkom menštruačnej migrény a končí sa v 4. deň menštruačnej migrény.

Literatúra

1. Špalek P. Akútna liečba migrény. *Via practica* 2009; 6: 167–171.
2. Špalek P. Preventívna liečba migrény. *Via practica* 2009; 6: 265–268.
3. Magis D, Schoenen J. Treatment of migraine: update on new therapies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 203–210.
4. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1824–1830.
5. Allais G, Bussone G, Airola G, Borgogno P, Gabellaris IC, De Lorenzo C, Pavia E, Benedetto C. Oral contraceptive-induced menstrual migraine. Clinical aspects and response to frovatriptan. *Neurol Sci* 2008; 29: S186–S190.

6. Calhoun AH. Menstrual migraine: update on pathophysiology and approach to therapy and management. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 1–14.
7. Špalek P. Intermitentná preventívna liečba menštruačnej migrény frovatriptanom. *Neurológia* 2009; 4: 91–96.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004 (Suppl 1): 1–160.
9. Gendolla A. Early treatment in migraine: how strong is the current evidence? *Cephalalgia* 2008; 28 (Suppl 2): 28–35.
10. Marková J, Procházková M, Doležal T. Frovatriptan. *Farmakoterapie* 2006; 3: 265–270.
11. Elkind AH, MacGregor EA. Frovatriptan for the acute treatment of migraine and prevention of predictable menstrual migraine. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 723–736.
12. Diener HC, Pfaffenrath V. Efficacy and tolerability of frovatriptan in practice – results of two postmarketing surveillance studies with 16,737 migraine patients. *Nervenheilkunde* 2007; 26: 180–185.
13. Spierings ELH, Keywood C, on behalf of the VML 251/96/08 investigators. Rapid responders to frovatriptan in acute migraine treatment: results from a long-term, open-label study. *Pain Med* 2009; 10: 633–638.
14. Goldstein J. Frovatriptan: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 83–93.
15. Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus almotriptan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain* 2011; 12: 361–368.
16. Geraud G, Keywood Ch, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetics properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 375–388.
17. MacGregor EA, Tobin J, Hutchinson J. An interim analysis of the safety and tolerability of frovatriptan for the prevention of menstrually related migraine headaches. *Headache* 2005; 45: 822.
18. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C et al. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004; 63: 261–269.

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,
Neurologická klinika SZU, UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz



Slovenská neurologická spoločnosť SLS
Slovenská liga proti epilepsii
Česká liga proti epilepsii

21. – 22. 9. 2012

Tále, Hotel Partizán

Vás pozývajú na

25. slovenský a český epileptologický zjazd

Hlavní organizátori: doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Viac informácií o podujatí nájdete na www.solen.sk