SUMATRIPTAN FDT – NOVÉ MOŽNOSTI PERORÁLNÍ LÉČBY MIGRÉNY

MUDr. Jiří Mastík[1], MUDr. Jolana Marková[2], MUDr. Irena Novotná[1], MUDr. Markéta Grünermelová[2]
[1]Neurologická klinika MU a FN u sv. Anny, Brno
[2]Neurologická klinika FTN-IPVZ, Praha

V otevřené klinické studii autoři srovnávali konvenční perorální sumatriptan 50 mg s rychlorozpustnou formou sumatriptanu 50 mg. Na souboru 70 pacientů (66 žen a 4 muži) hodnotili účinek obou léků ve 4 po sobě následujících záchvatech. Hodnotili rychlost nástupu úlevy od bolesti a významné zlepšení bolesti. Dále sledovali nežádoucí účinky a tzv. časnou intervenci. Sumatriptan s rychlou dezintegrací tablety měl rychlejší nástup úlevy od bolesti a byl rovněž účinnější než konvenční sumatriptan. Autoři doporučují novou rychlorozpustnou formu sumatriptanu pro léčbu migrenózních záchvatů, zejména v případě rychlého rozvoje bolesti nebo zvracení.
Klíčová slova: migréna, triptany, sumatriptan, časná intervence, fast desintegrating tablets.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 172–175

Seznam zkratek
5-HT – serotonin
FDT – fast desintegrating tablets

Úvod

Zatím poslední kvalitativní skok v léčbě migrény znamenalo v roce 1991 uvedení sumatriptanu, prvního selektivního agonisty 5-HT1B a 5-HT1D receptorů, do praxe. S několikaletým odstupem byla vyvinuta tzv. druhá generace triptanů. V České republice si můžeme vybrat z poměrně široké nabídky pěti triptanů, v poslední době přibylo navíc několik generických variant sumatriptanu. Přesto, že podle Ferrariho metaanalýzy jsou všechny triptany účinné a dobře tolerované (2), existují mezi nimi individuální rozdíly. Rozdílné vlastnosti triptanů (různě rychlý nástup účinku, razance, vedlejší účinky, procento rekurencí) nám často umožní pacientovi „ušít léčbu na míru“. Obecnou snahou migrenologa je vybrat pacientovi ten lék, který ho co nejúplněji zbaví nejen bolesti, ale i doprovodných příznaků (nauzea či zvracení, fotofobie a fonofobie), dokáže to co nejrychleji, zabrání případné rekurenci a je navíc bezpečný a dobře tolerovaný. I když panuje s léčbou triptany všeobecná spokojenost, ideální lék na akutní léčbu migrény dosud nemáme. Takový lék by se měl vyznačovat vysoce selektivním vazokonstrikčním účinkem na kraniální cévy, měl by mít mohutné inhibiční působení na trigeminovaskulární komplex, měl by mít rychlou a kompletní resorpci po perorálním podání, co nejdelší biologický poločas, nízký potenciál lékových interakcí a velmi dobrou snášenlivost.

Výsledky řady retrospektivních analýz a prospektivních klinických studií prokázaly, že „časná intervence“ – podání léku již v době mírné intenzity bolesti – vede k lepším výsledkům v léčbě migrény než podání při střední nebo dokonce silné intenzitě bolesti (1, 3, 5). Podle Ferrariho přináší časná intervence 48% úlevu od bolesti oproti 25% zlepšení při pozdním podání triptanu (2). Razantní a velmi rychlý nástup účinku má samozřejmě jediná injekční forma triptanu, Imigran 6 mg, který se aplikuje subkutánně. Rychlý nástup mají i nosní spreje, v současné době je k dispozici nový nazální sumatripran (Rosemig spray) i starší sumatriptanový preparát (Imigran spray). Byla ukončena distribuce nazálního zolmitriptanu (Zomig spray) v ČR. Totéž platí i o dosud jediné rychle rozpustné perorální formě zolmitriptanu (Zomig Rapimelt). Konvenční perorální formy triptanů, které představují naprostou většinu spotřeby na trhu, mají vesměs pomalejší nástup účinku.

V této situaci se v roce 2006 objevil perorální sumatriptan s rychlou dezintegrací tablety, sumatriptan fast desintegrating tablets (sumatriptan FDT). V klinických studiích dosahovala tato forma triptanu (Rosemig Sprintab) o 15 minut dříve maximální plazmatické koncentrace (Tmax) ve srovnání s konvenční tabletou triptanu (Rosemig) a v souvislosti s tímto bylo popsáno i významné zrychlení nástupu protimigrenózního účinku. Tyto zajímavé údaje jsme se, ve snaze zkvalitnit péči o naše pacienty, rozhodli ověřit vlastní studií.

Soubor a metodika

Na dvou klinických pracovištích jsme v době od září 2006 do března 2007 provedli na souboru 70 pacientů otevřenou srovnávací studii účinku konvenční tablety sumatriptanu s rychle rozpustnou tabletou sumatriptanu FDT. Do studie byli zařazeni pacienti splňující kritéria migrény bez aury nebo migrény s aurou, ve věku od 18 do 65 let, s rozvojem migrény před 50. rokem věku. Pokud vstupovali do studie s profylaktickou kúrou, nesměli ji po dobu studie měnit. Vyloučeni ze studie byli pacienti s ischemickou srdeční chorobou a anginou pectoris, srdečním infarktem v anamnéze, nekorigovanou hypertenzní chorobou, závažnější hepatopatií a nefropatií nebo psychotickým onemocněním.

Tabulka 1. Charakteristika souboru

Charakteristika souboru	
období	IX. 06–III. 07
počet pacientů (žen)	70 (66)
průměrný věk	43,9
věkové rozmezí	23–64
počet záchvatů	274

Zařazení pacienti byli sledováni ve 4 po sobě probíhajících záchvatech migrény. Náhodným výběrem byli rozděleni na 2 skupiny, v nichž střídavě na 1. a 3. záchvat brali jeden preparát a na 2. a 4. záchvat preparát druhý. Tímto způsobem jsme získali od 70 pacientů údaje o léčbě 137 záchvatů, léčených konvenčním Rosemigem a 137 záchvatů, léčených FDT (rychle rozpustnou formou) Rosemigu. Jedna pacientka vyhodnotila jen první dva záchvaty a dále nepokračovala, jedna pacientka byla vyřazena pro nežádoucí účinky zcela.

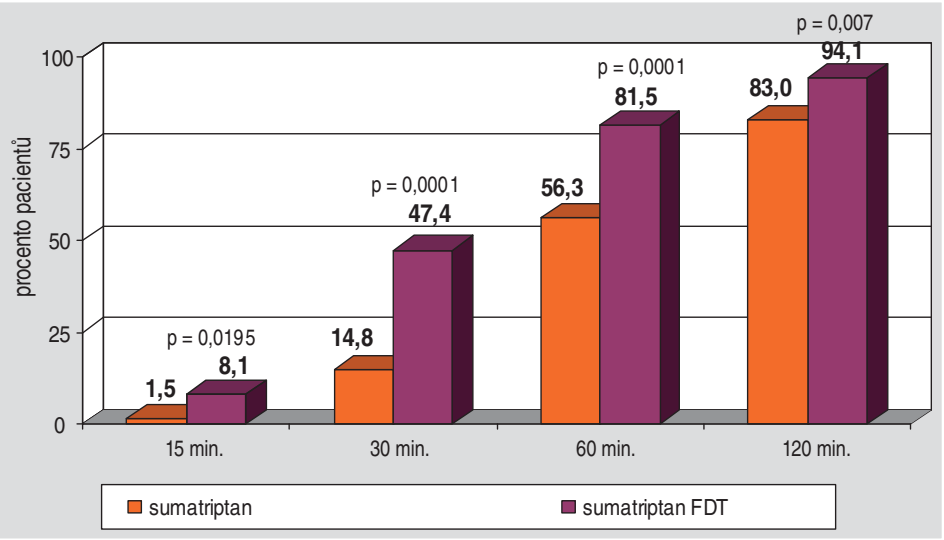
Za hlavní parametry sledování jsme si zvolili rychlost nástupu úlevy od bolesti (pacienti měli zaznamenat čas prvního zjistitelného zlepšení) a rychlost významného zlepšení bolesti (pacienti měli určit čas, kdy se mohli zařadit do „běžného života“). Obě skupiny byly srovnávány a výsledky byly statisticky zpracovány pomocí $\chi 2$ a Fisherova testu. Z dalších údajů nás zajímaly nežádoucí účinky a sledovali jsme i rychlost užití léku, přičemž pacienti byli instruováni, aby vzali lék v době rozvoje obvyklé migrenózní bolesti co nejdříve.

Výsledky

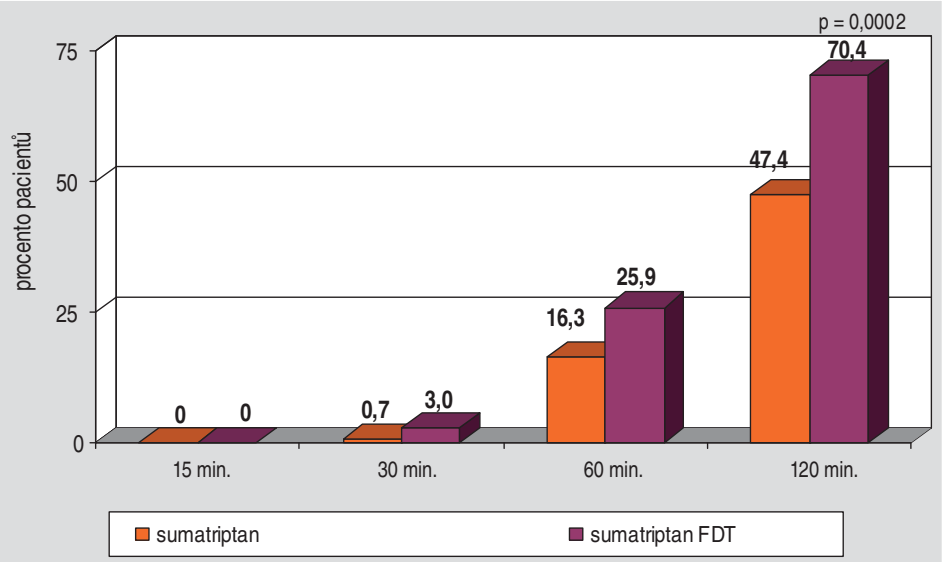
1. Rychlost nástupu účinku

Srovnávali jsme obě skupiny a hodnotili účinnost léku v intervalech 15, 30, 60 a 120 minut. 8,1 % pacientů s rychle rozpustným sumatriptanem udávalo zlepšení již do 15 minut. Za 30 a 60 minut byl rozdíl mezi účinkem rychle rozpustné a konvenční tablety vysoce statisticky významný ($p = 0{,}000\,1$). Zajímavé bylo srovnání účinku obou forem léku u poloviny

Obrázek 1. Nástup úlevy od bolesti



Obrázek 2. Významné zlepšení bolesti



souboru: 50 % pacientů s rychle rozpustnou formou sumatriptanu udávalo první zlepšení po 35 minutách, zatímco stejný počet pacientů, léčených konvenčním sumatriptanem za 60 minut.

2. Významné zlepšení bolesti

Srovnávali jsme obě skupiny a hodnotili významné zlepšení bolesti v intervalech 15, 30, 60 a 120 minut od podání léku. Více než čtvrtina pacientů s rychle rozpustnou tabletou udávala významné zlepšení, znamenající návrat k běžným aktivitám, do 60 minut, což však ve srovnání s konvenční tabletou nebylo statisticky významné. Statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami jsme zaznamenali po 120 minutách od užití ($p = 0{,}0002$), kdy bylo s rychle rozpustnou tabletou sumatriptanu spokojeno přes 70 % pacientů. Srovnali jsme opět polovinu obou souborů. 50 % pacientů, léčených rychle rozpustným sumatriptanem, bylo významně zlepšených do 90 minut od užití, u konvenční perorální formy za 150 minut.

3. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 8 % záchvatů, léčených rychle rozpustnou formou sumatriptanu. U záchvatů, léčených konvenčním sumatriptanem, dosáhly 3 %. Nejčastěji byly popsány ospalost, tlak na hrudníku a palpitace. V převážné většině šlo o účinky mírného stupně, které jednoznačně převážil benefit léku, pouze u jedné pacientky šlo o palpitace a pocit vnitřního třesu tak významného stupně, že vedly k vyřazení ze studie.

4. Časná intervence

Obě skupiny záchvatů, léčených konvenční tabletou sumatriptanu i rychle rozpustnou tabletou, vykazovaly téměř shodnou rychlost podání léku. Více než polovina pacientů z obou souborů vzala lék do 15 minut od rozvoje bolesti.

Diskuze

Nová technologie výroby tablet umožňuje po polknutí tablety urychlené pronikání vody a bobtnání tablety a její následný rychlý rozpad. Tableta sumatriptanu FDT se rozpouští 6× rychleji (2,5 minuty) než konvenční tableta stejného sumatriptanu (15 min.). Rychlá dezintegrace tablety umožní rychlejší uvolnění účinné látky a časnou absorpci do krevního řečiště (6). Rychlé uvolnění a vstřebání účinné látky je méně závislé na stáze v žaludku při snížené motilitě gastrointestinálního traktu, se kterou se setkáváme během migrenózního záchvatu. Maximální sérové koncentrace se podle výsledku klinických studií dosahuje u tablety sumatriptanu FDT v porovnání s konvenčními tabletami o 15 minut dříve.

Účinnost sumatriptanu FDT byla prokázána ve dvou rozsáhlých zaslepených, placebem kontrolovaných randomizovaných studiích. Studie SUM30053 ve 14 evropských zemích a SUM30047 v USA a Kanadě se zúčastnilo 2 696 pacientů. Nástup úlevy od bolesti byl pozorován již po 30 minutách u 50 mg dávky a po 20 minutách u 100 mg tablety. Ve studii SUM30053 bylo popsáno i významné zkrácení nástupu bezbolestného období. Nástup období bez bolesti (pain-free intervalu) byl popsán u 50 mg dávky po 49 min. a v 100 mg dávce dokonce po 39 min. od podání (4). Tyto studie však byly srovnávány s placebem, nešlo o přímou konfrontaci mezi konvenční a rychle rozpustnou tabletou sumatriptanu jako v naší studii. Sumatriptan v klinických studiích byl účinný v dávce 100 mg za 2 hodiny v 59 % záchvatů, k úplnému vymizení bolesti došlo v 29 % (2). Nežádoucí účinky byly pozorovány u 13 % pacientů, z toho 6 % pacientů mělo příznaky z oblasti CNS a 1,9 % hrudní symptomy. Běžněji užívaná dávka 50 mg sumatriptanu perorálně má srovnatelnou účinnost při nižším výskytu nežádoucích účinků (7), příznaky z CNS se vyskytují v 3,7 % (3).

Ve studiích SUM30053 a SUM30047 se vyskytly nežádoucí účinky u FDT 50 mg v 8–12 % a u FDT 100 mg v 12–19 % při 3–5 % u pacientů s placebem. Byly popisovány především malátnost, nevolnost, parestézie, a také hrudní sympto-

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky	(počet záchvatů 274)
ospalost	8×
tlak na hrudi	8×
palpitace	6×
rozmazané vidění	2×
vnitřní třes	2×
zvracení	2×
parestézie	1×

Tabulka 3. Časná intervence

Časná intervence	Sumatriptan	Sumatriptan FDT
do 15 min.	54,1 %	52,6 %
do 30 min.	74,8 %	75,6 %
do 60 min.	88,9 %	86,7 %

my (chest symptoms) (4). V našem souboru jsme zaznamenali nízké procento výskytu nežádoucích účinků. U sumatriptanu FDT byl výskyt srovnatelný s literaturou (8 %), u konvenční tablety byl jen 3 %, což mohlo být ovlivněno situací, že studie se zúčastnili pacienti již s předchozí zkušeností s triptany. Spektrum výskytu jednotlivých nežádoucích účinků se nijak nelišilo od příznaků udávaných v jiných studiích. Výjimkou byly parestézie, pozorované pouze v jednom případě.

Závěr

Naše pozorování v otevřené srovnávací studii na 4 záchvaty s konvenčním sumatriptanem 50 mg a sumatriptanem FDT 50 mg potvrdilo velmi příznivé parametry nové perorální formy. Sumatriptan s rychlou dezintegrací měl signifikantně rychlejší nástup účinku proti konvenční formě a to již za 30 min. od užití. Polovina pacientů měla o 25 minut rychlejší první zlepšení než polovina pacientů s běžnou tabletou. Sumatriptan FDT byl rovněž signifikantně účinnější než konvenční sumatriptan, a to za 2 hod. od podání. Polovina souboru byla významně zlepšena za 90 min. od užití, tedy o plných 60 min. dříve než stejný počet pacientů s běžným sumatriptanem. Sumatriptan FDT byl dobře tolerovaný a nežádoucí účinky byly srovnatelné s konvenčním sumatriptanem.

Doporučujeme podání rychlorozpustné formy sumatriptanu při léčbě migrény s aurou a migrény bez aury střední i silné intenzity, s výhodou zejména u záchvatů s rychlým rozvojem bolestivé fáze a zvracení.

MUDr. Jiří Mastík
Neurologická klinika MU a FN u sv. Anny
Výstavní 34, 603 00 Brno
e-mail: jiri.mastik@fnusa.cz

Literatura

1. Cady 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.
2. 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: 1668–16752.
3. Mastík J, Doležal T. Sumatriptan. Farmakoterapie 2006; 626–630.
4. Schlopp J, Schellenberg R, Moeckesch B, et al. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. Cephlaalgia 2004; 24: 925–933.
5. Sheftell FD, Dahlof CGH, Brandes JL, et al. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain reliéf in the acute treatment of migraine with a fast-desintegrating/rapid release formulation of sumatriptan tablets. Clin Ther 2005; 27(4): 407–417.
6. Walls C, Lewis A, Bullman J, et al. Pharmacokinetic profile of a new form of sumatriptan tablets in healthy volunteers. Curr Med Res Opin 2004; 20: 803–809.
7. 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.