

LIEČBA MIGRÉNY ELETRIPTANOM

Vladimír Donáth

II. Neurologická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Ambulantná terapia, 2007, roč. 5 (1): 44–48

Úvod

Eletriptan je zmiešaný agonista serotonínových receptorov (5-HT_{1B/1D}) zo skupiny látok označovaných ako triptany. Jeho hlavnou indikáciou je akútna liečba fázy bolesti hlavy pri záchvatoch migrény s aurou alebo bez aury.

Eletriptan je na Slovensku dostupný pod obchodným názvom **Relpax**.

Za hlavnú výhodu eletriptanu sa považuje jeho lipofilnosť. Porovnaním so sumatriptanom zvýšená lipofilnosť má za následok rýchlejšiu absorpciu a skoršie dosiahnutie T_{max} . Ďalšou výhodou je parciálna agonistická aktivita na 5-HT_{1B} receptoroch. Porovnaním s ostatnými triptanmi sa táto aktivita spája s redukciami potenciálu pre kardiovaskulárne nežiaduce účinky. Napriek tomu sa u pacientov s vážnymi kardiovaskulárnymi ochoreniami odporúča eletriptan, ako aj ostatné triptany, podávať len s veľkou opatrnosťou. (19)

Farmakodynamické vlastnosti

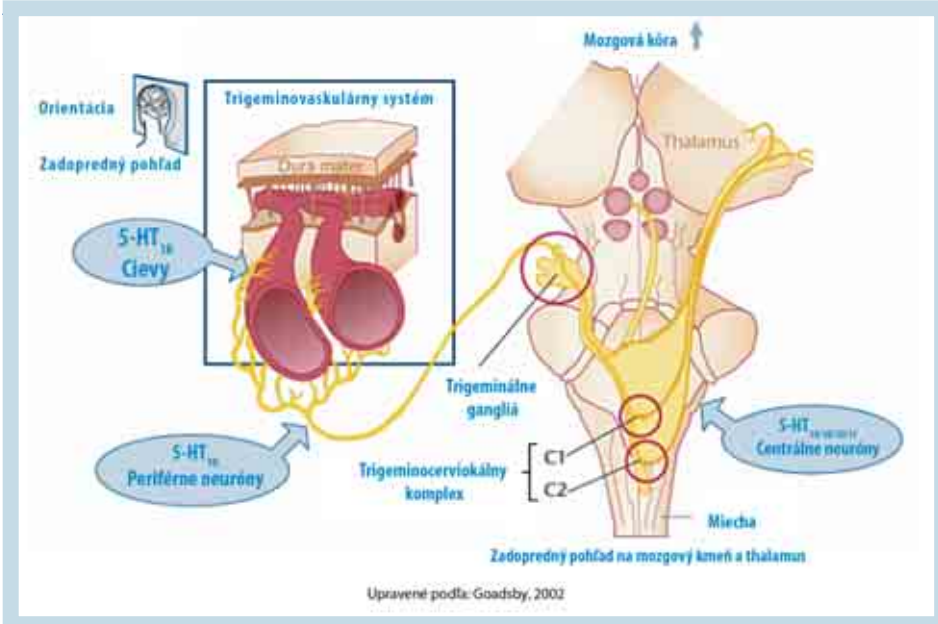
Mechanizmus účinku

Eletriptan má vysokú väzbovú afinitu k 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} a 5-HT_{1F} receptorom a slabú alebo žiadnu afinitu k 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A} and 5-HT₆ receptorom (1). Antimigrénový účinok eletriptanu prostredníctvom 5-HT receptorov sa vysvetľuje dvomi teóriami (obrázok 1). Jedna teória predpokladá aktiváciu 5-HT₁ receptorov, ktoré sú lokalizované v intrakraniálnych krvných cievach. Výsledkom je vazokonstrikcia, ktorá koreluje s ústupom migrénovej bolesti. Druhá hypotéza predpokladá aktiváciu 5-HT₁ receptorov na senzorických nervových zakončeníach trigeminového systému a následnú inhibíciu uvoľnenia prozápalových neuropeptidov.

Účinok na cievy

Na rozdiel od ostatných triptanov terapeutický vplyv eletriptanu spočíva v jeho parciálnej agonistickej aktivite na tzv. psie „5-HT_{1B}-like receptory“. Tieto sú prakticky identické s ľudskými 5-HT_{1B} receptorami, ktoré sa vyskytujú hlavne v riečisku v. *saphena magna* a v koronárnych artériách. Eletriptanom navodená kontraktilita v tejto oblasti dosahuje 57 % úrovne kontrakcie indukovanej samotným serotónom ($p < 0,05$). Naproti tomu zolmitriptan alebo sumatriptan pôsobia ako čisti agonisti, a preto je ich

Obrázok 1. Mechanizmus účinku eletriptanu.



účinnok prakticky porovnateľný s pôsobením serotónu. (2, 4)

V porovnaní so sumatriptanom je podávanie eletriptanu spojené s oveľa menším rizikom výskytu kontrakcií koronárnych tepien (ED₅₀ 63 µ/kg vs 18,5 µ/kg; $p < 0,05$). V štúdiu 10 zdravých dobrovoľníkov, ktorí podstúpili kardiálnu katetrizáciu s podaním intravenózneho eletriptanu nedošlo ku konstrikcii koronárnych artérií pri sérovej koncentrácii, ktorá bola ekvivalentná perorálnej dávke medzi 40 až 60 mg. (20) Navyše, eletriptan ani v dávkach do 1 mg/kg nevyvolával oproti sumatriptanu žiadne štatisticky významné zmeny prietoku v *arteria femoralis*. (5)

V ďalšej štúdiu na ľudskej *arteria meningea media* eletriptan spôsobil zúženie tepny v terapeutických dávkach, ktoré odpovedali 40 mg. Afinita k tejto oblasti cievneho riečiska bola pritom 86 x vyššia ako afinita ku koronárnym artériám. V prípade sumatriptanu je tento rozdiel len 30-násobný, avšak pri zachovaní ekvivalentného účinku na *arteria meningea media*. (6)

Účinky na nervový systém

Stimulácia ganglia trigeminálneho nervu vedie k extravazácii plazmatických proteínov z postkapilárnych venúl a k následnému zápalu *dura mater*. V experimentálnej štúdii sa u potkanov zistilo, že po-

dávanie eletriptanu (30 – 300 µ/kg) významne znižuje stupeň tohto typu extravazácie, čím sa redukuje aj intenzita zápalového procesu. (5)

Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Hlavnou prekážkou účinku antimigrénových liekov je gastrická stáza, ktorá počas migrénového ataku môže dramaticky redukovat absorpciu lieku. Eletriptan je lipofilnejší ako ostatné látky zo skupiny triptanov (sumatriptan, rizatriptan, naratriptan a zolmitriptan). V modeloch intestinálnej absorpcie sa absorbuje rýchlejšie ako sumatriptan. (21) Po perorálnom podaní eletriptanu doba do nástupu maximálneho terapeutického účinku (T_{max}) zodpovedá 1,0 až 1,5 hodine a biologický polčas ($T_{1/2}$) dosahuje 4 až 7 hodín (tabuľka 1). (8) Perorálna forma eletriptanu dosahuje 50 % biologickej dostupnosti intravenózneho eletriptanu. (22) Sumatriptan sa absorbuje variabilnejšie ako eletriptan (T_{max} 0,75 – 5,0 hod.), má kratší biologický polčas a menšiu biologickú dostupnosť (15 %). (23)

Uvedené farmakokinetické údaje sa testovali u migrenikov v interiktálnom období. Ako sme už vyššie uviedli, migrenózne záchvaty sú sprevádzané spomalením peristaltiky gastrointestinálneho traktu. Počas rozvinutého záchvatu migrény sa po perorál-

Tabuľka 1. Vybrané farmakokinetické parametre eletriptanu.

Parameter	Hodnota
Absorpcia	50 %
Čas k dosiahnutiu maximálnych plazmatických koncentrácií – T_{max}	1 – 1,5 hod
Väzba na plazmatické bielkoviny	85 %
Biologický polčas eliminácie	4 – 7 hod.

nom podaní eletriptanu (ako aj ostatných triptanov) T_{max} predlžuje na 2,8 hod. a AUC znižuje približne o 30 %. (1)

Farmakokinetika eletriptanu sa testovala aj u starších osôb vo veku 65 až 93 rokov, ktorí nejavili žiadne manifestné ochorenie. Porovnaním s mladšími osobami sa nezistili žiadne zjavné rozdiely. (24)

Distribúcia

Distribučný objem eletriptanu po i.v. podaní je 138 l, čo poukazuje na jeho distribúciu do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny je približne 85 %. (1)

Metabolizmus

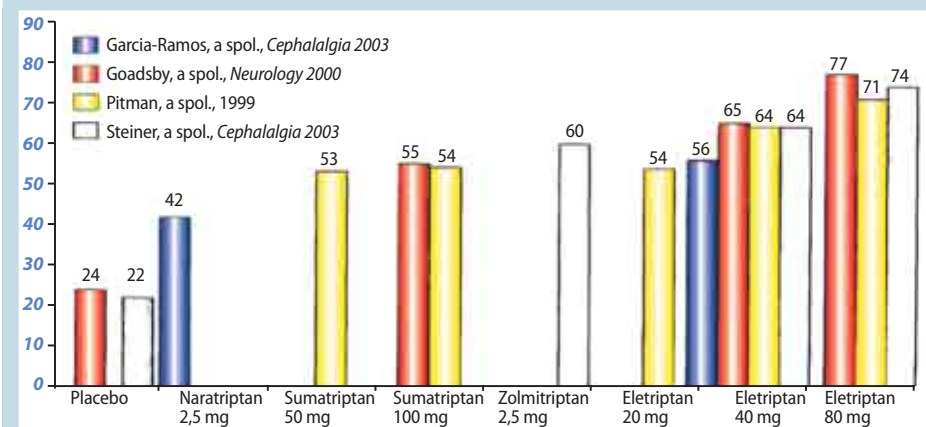
Eletriptan sa primárne metabolizuje v pečeni cytochrómom P 450 CYP3A4. Identifikovali sa dva hlavné cirkulujúce metabolity. Metabolit, ktorý vzniká N oxidáciou je neaktívny. Metabolit vytvorený N demetyláciou sa vyznačuje podobnou aktivitou ako eletriptan, ale jeho plazmatické koncentrácie predstavujú len 10 – 20 % z množstva podaného materského lieku, a preto sa nepredpokladá, že by významným spôsobom prispievali k terapeutickému účinku eletriptanu.1

Prehľad klinických štúdií

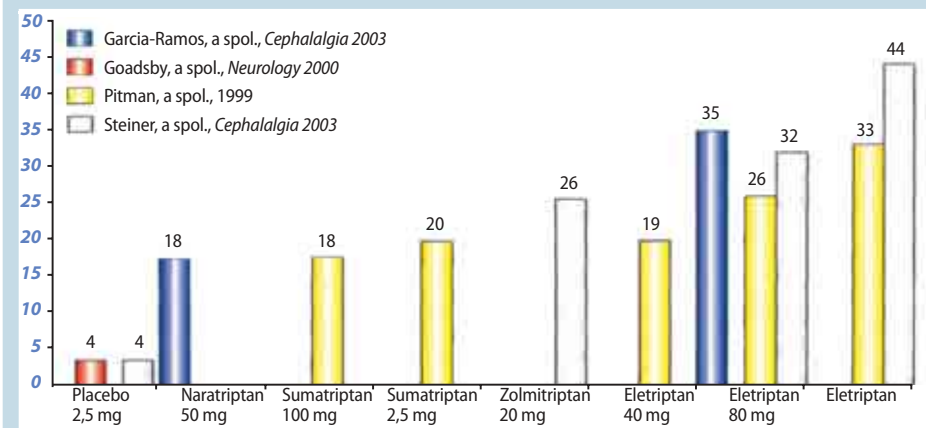
Eletriptan ako triptan II. generácie, patrí k najúčinnnejším liekom v akútnej liečbe migrény, obzvlášť migrény bez aury a migrény s aurou. Triptany sa tiež účinne používajú na zvládnutie atakov clusterových bolestí hlavy. V poslednom desaťročí sa publikovali výsledky desiatok klinických štúdií, ktoré sa zamerali na sledovanie účinnosti a znášanlivosti triptanov v liečbe migrény.

Účinnosť eletriptanu v akútnej liečbe migrény sa hodnotila v desiatich placebom kontrolovaných štúdiách, do ktorých sa zaradilo približne 4 000 pacientov, dostávajúcich eletriptan v dávkach 20 mg až 80 mg. Po perorálnom podaní dávky došlo k úľave bolestí hlavy už po 30 minútach. Časť pozitívnej odpovede (tzn. zníženie strednej alebo silnej bolesti hlavy na slabú alebo žiadnu bolesť) 2 hodiny po užití dávky bola 59 – 77 % pri dávke 80 mg, 54 – 65 % pri dávke 40 mg, 47 – 54 % pri dávke 20 mg a 19 – 40 % po podaní placeba. Eletriptan bol účinný aj v liečbe pridružených príznakov spojených s migrénou, ako sú vracanie, nauzea, fotofóbia, fonofóbia. (1)

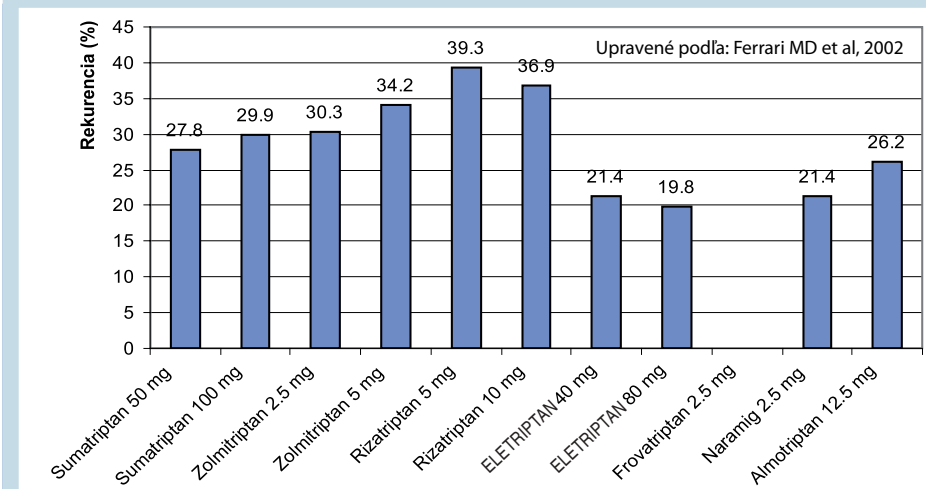
Obrázok 2. Porovnanie účinku eletriptanu s ďalšími triptanmi – významná úľava od bolesti po 2 hodinách.



Obrázok 3. Porovnanie účinku eletriptanu s ďalšími triptanmi – úplná úľava od bolesti po 2 hodinách.



Obrázok 4. Porovnanie účinku eletriptanu s ďalšími triptanmi – rekurencia bolesti hlavy.



Odporúčanie pre titrovanie dávky do 80 mg vplynulo z otvorených dlhodobých štúdií a z krátkodobej dvojito zaslepanej štúdie, kde sa pozoroval iba trend smerom k štatistickej významnosti. (1)

Eletriptan je jednoznačne účinný aj v liečbe migrény súvisiacej s menštruáciou (katameniálna migréna). (1)

V komparatívnej štúdi Goadsby a spol. dokázal vyššiu účinnosť eletriptanu v porovnaní so sumatriptanom už po prvej hodine sledovania. Dve hodiny po podaní je eletriptan v dávke 40 a 80 mg účinnejší

(65 % a 77 %) v porovnaní so sumatriptanom v dávke 100 mg (55 %), pri placebe 24 %. V dávkach 20, 40 a 80 mg priaznivo ovplyvňuje aj nauzeu, fotofóbiu a fonofóbiu a v dávke 80 mg je v týchto parametroch účinnejší ako sumatriptan 100 mg. (12)

Vo Ferrariho metaanalýze 53 klinických štúdií s triptanmi sa analyzujú údaje od 24 089 pacientov. Podľa tejto metaanalýzy vychádza eletriptan 20 mg slabší ako sumatriptan 100 mg, eletriptan 40 mg porovnateľný a v dávke 80 mg účinnejší ako sumatriptan 100 mg. Porovnateľnú účinnosť ako

eletriptan v dávke 80 mg majú z ostatných triptanov almotriptan 12,5 mg a rizatriptan 10 mg. Priame porovnávacie štúdie zahŕňajúce eletriptan a rizatriptan chýbajú. Nemenej dôležitým faktorom pri migréne je aj rekurencia bolesti hlavy (do 24 hodín pri nástupe účinku do 2 hodín). Eletriptan podľa Ferrariho metaanalýzy vykazoval najnižšiu rekurenciu bolesti hlavy spomedzi všetkých testovaných triptanov (21,4 % v prípade 40 mg a 19,8 % v prípade 80 mg eletriptanu). Porovnateľnú rekurenciu má naratriptan 2,5 mg (21,4 %) a ďalej nasledujú almotriptan 12,5 mg (26,2 %), sumatriptan 50 mg (27,8 %), sumatriptan 100 mg (29,9 %), zolmitriptan 2,5 mg (30,3 %), zolmitriptan 5 mg (34,2 %), rizatriptan 10 mg (36,9 %) a rizatriptan 5 mg (39,3 %). Údaj rekurencie bolesti hlavy v prípade frovatriptanu nie je uvedený. (13)

Rekurencii bolesti hlavy pri migréne sa venovala aj štúdia Geraud a spol. V prípade eletriptanu 40 mg bola rekurencia nižšia (24 %) ako pri rizatriptane 10 mg (40 %), sumatriptane 100 mg (33 %), zolmitriptane 2,5 mg (31 %), aj almotriptane 12,5 mg (25%). Najnižšiu rekurenciu bolesti hlavy vykazuje frovatriptan (pri nástupe účinku do 4 hod., u ostatných triptanov je táto hodnota 2 hod.), a to 17 %. (9)

Steiner porovnával na 1 312 pacientoch účinnosť eletriptanu a zolmitriptanu. Eletriptan 40 mg bol po 2 hodinách účinný u 64 % pacientov, v dávke 80 mg dokonca u 74 % a zolmitriptan 2,5 mg u 60 %. Eletriptan v dávke 40 mg vykazoval nižšiu rekurenciu. Obe lieky boli dobre tolerované. Úplne bez bolesti po 2 hodinách (pain-free interval) bolo 32 % pacientov liečených eletriptanom 40 mg, 44 % pacientov s eletriptanom v dávke 80 mg a 26 % pacientov liečených zolmitriptanom 2,5 mg. (14)

V komparatívnom sledovaní farmakologických vlastností a účinnosti triptanov od Tfelt-Hansen a spol. bol terapeutický zisk (proporcía pacientov odpovedajúcich na aktívne liečivo mínus proporcía pacientov odpovedajúcich na placebo) eletriptanu 80 mg najvyšší (42 %) v porovnaní s ostatnými testovanými triptanmi. V dávke 40 mg vykazoval eletriptan terapeutický zisk 37 %, podobne ako aj rizatriptan 10 mg. V prípade zolmitriptanu 2,5 mg a sumatriptanu 100 mg to bolo 32 %, sumatriptanu 50 mg 29 % a frovatriptanu 16 %. (10)

V liečbe migrény je eletriptan zreteľne účinnejší aj v porovnaní s nesteroidnými antiflogistikami. (15)

Donedávna prevládal názor, podľa ktorého by sa liečba migrény triptanmi mala začínať pri strednej až silnej intenzite migrény. Na základe niekoľkých retrospektívnych analýz a prospektívnych klinických hodnotení sa ukazuje, že včasné zahájenie liečby triptanmi, t. j. už v dobe miernej intenzity bolesti hlavy, vedie k lepším výsledkom liečby migrény.

V prípade eletriptanu bol benefit liečby miernej migrény prospektívne potvrdený aj v nedávnej

placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej sa zistil predovšetkým vyšší pain-free a sustained pain-free interval (úplná úľava od bolesti do 2 hodín a pretrvávanie úplnej úľavy od bolesti 24 hodín). Včasná liečba eletriptanom – keď je bolesť ešte mierna – sa zdá byť obzvlášť efektívnou stratégiou. K definitívnym záverom je však potrebný ďalší výskum a ďalšie analýzy s väčšou vzorkou. (11)

Bezpečnosť a znášanlivosť

Nežiaduce účinky sú pri liečbe eletriptanom približne porovnateľné so sumatriptanom (35 % pri eletriptane 40 mg, 40 % pri sumatriptane 100 mg). V dávke 80 mg má eletriptan o niečo vyšší výskyt nežiaducich účinkov (51 %). Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú rovnaké u všetkých triptanov: asténia, ospalosť, nauzea, závrat a parestézia. Pocity zovretia, tlaku, bolesti na hrudníku sa popisujú len vzácné. (12)

Mathew uvádza zhodnú znášanlivosť eletriptanu u žien, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu a žien v skupine bez antikoncepcie. Aj keď 13,2 % užívalo antidepressíva typu SSRI, nebol hlásený žiadny výskyt serotoninového syndrómu pri súčasnej liečbe triptanmi. (16)

Chia a spol. sledovali nežiaduce účinky eletriptanu v dávke 40 mg p.o. Najčastejšie sa vyskytovala somnolencia (11,5 %), nauzea (9,7 %) a vracanie (8 %). Za nimi nasledovala asténia (4,4 %) a ďalej sucho v ústach, zhoršenie bolesti a symptómy v oblasti hrudníka (všetky po 3,5 %). Nebol pozorovaný žiadny závažný prípad, všetky nežiaduce účinky boli prechodné, mierneho až stredného stupňa. (15)

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Z hľadiska kardiovaskulárnej bezpečnosti sa eletriptan nesmie podávať v prípade potvrdeného ochorenia koronárnych ciev, vrátane ischemickej choroby srdca (angina pectoris, potvrdená tichá ischemia srdca, predchádzajúci infarkt myokardu), pri objektivných alebo subjektívnych príznakoch ischemickej choroby srdca alebo pri Prinzmetalovej angine pectoris, pri klinicky významných dysrytmiiach, srdcovom zlyhávaní, ochorení periférnych ciev, cievnej mozgovej príhode alebo tranzitórnom ischemickom ataku, stredne ťažkej alebo ťažkej hypertenzii a rovnako aj pri neliečenej hypertenzii. (1)

Retrospektívne údaje z dvoch rozsiahlych databáz pacientov s migrénou (americká *United Healthcare/Ingenix Research Database* – viac ako 130 000 pacientov a anglická *General Practise Research Database* – 63 000 pacientov) uvádzajú v rokoch 1997 až 2002 celkovo 3 149 komplikácií z oblasti kardiovaskulárneho systému v súvislosti s užitím všetkých triptanov, z toho 35 bolo fatálnych. Avšak nezaznamenal sa žiadny prípad kardi-

ovaskulárneho úmrtia v súvislosti s užitím triptanu pri dodržaní odporúčaných pravidiel. Hrudníkové symptómy (bolesť alebo tlak na hrudníku) spravidajúcce užitie triptanu sa pozorovali od 3 do 10 % pacientov v rôznych štúdiách. Zvyčajne nie sú závažného charakteru a nekončia ischemiou. Incidencia závažných kardiovaskulárnych komplikácií v oboch rozsiahlych databázach bola mimoriadne nízka. Pomer medzi rizikom podania triptanu a ich prínosom zostáva priaznivý pri dodržaní uvedených kontraindikácií v oblasti kardiovaskulárneho systému. (17)

Účinky na centrálny nervový systém

V metaanalýze jednotlivých triptanov majú almotriptan a naratriptan výrazne najmenší výskyt účinkov na CNS. Nasledujú sumatriptan 50 a 100 mg (3,7 a 6,3 %) a frovatriptan (6 %). Vyššie percento účinkov na CNS majú rizatriptan 5 a 10 mg (6,1 a 9,4 %), zolmitriptan 2,5 a 5 mg (9,9 a 11,5 %) a eletriptan 40 a 80 mg (7,5 a 14,6 %). Boli popísané nasledovné nežiaduce účinky v oblasti CNS: poruchy spánku, agitácia, afázia, asténia, ataxia, zmätenosť, závrat, únava, ospalosť, mnestické poruchy, tras. (18)

Používanie vo vyššom veku

Podobne ako aj u ostatných triptanov, osoby vo veku nad 65 rokov neboli vylúčené z eletriptanových štúdií. Množstvo sledovaných pacientov nepresiahlo počet 50. Krvný tlak sa zvýšil významnejšie v skupine starších v porovnaní so skupinou mladších jedincov. Farmakokinetické vlastnosti a klinický účinok sa u starších neodlišoval od skupiny mladších migrenikov.

Používanie v adolescencii

Eletriptan 40 mg sa podával v randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrovanej štúdii adolescentov vo veku 12 až 17 rokov. (25) Odpoveď na liek po dvoch hodinách bola podobná ako v skupine dospelých, avšak identická ako pri placebe. Hodnotenie návratu bolesti hlavy (rekurentné bolesti) bolo štatisticky miernejšie v skupine, ktorá užívala eletriptan, v porovnaní s placebom. Eletriptan sa netestoval u detí vo veku do 12 rokov.

Liekové interakcie

Vzhľadom na to, že sa eletriptan primárne metabolizuje v pečeni cytochromálnym enzýmom P 450 CYP3A4, možno predpokladať farmakokinetické interakcie s liekmi, ktoré tento enzýmový systém nejakým spôsobom ovplyvňujú. Z tohto aspektu je najdôležitejší vzťah k inhibítorom tohto enzýmu, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie eletriptanu, a tým viesť k prípad-

nému rozvoju potenciálnych nežiaducich účinkov. Eletriaptan sa preto nesmie užívať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom, itrakonazolom, erytromycínom, klaritromycínom, josamycínom a inhibítormi proteáz (ritonavírom, indinavírom a nelfinavírom).

Na základe poznatkov z populačnej farmakokinetickej analýzy klinických štúdií sa dá usudzovať, že je nepravdepodobné, aby v zátvorke vymenované lieky mali vplyv na farmakokinetické vlastnosti eletriaptanu (betablokátory, tricyklické antidepresíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, substitučná hormonálna liečba estrogénmi, perorálne kontraceptíva obsahujúce estrogén a blokáto-ry kalciových kanálov).

V klinických štúdiách s propranololom (160 mg), verapamilom (480 mg) a flukonazolom (100 mg) síce došlo k miernemu zvýšeniu c_{max} aj AUC eletriaptanu, ale tieto účinky sa nepovažujú za klinicky významné, keďže v porovnaní s podávaním samotného eletriaptanu nedošlo k zodpovedajúcim zvýšeniam tlaku krvi a výskytu nežiaducich účinkov.

Pri užívaní liekov obsahujúcich ergotamín alebo liekov odvodených od ergotamínu (napr. dihydroergotamín) sa odporúča dodržanie intervalu 24 hodín medzi podaním týchto liekov a eletriaptanu. (1)

Dávkovanie

Eletriaptan sa má užiť čím skôr po začiatku migrenóznej bolesti hlavy. Priaznivý účinok sa dosiahne tiež po požití v neskoršom štádiu záchvatu migrény. Podanie eletriaptanu počas aury nezabráni nástupu migrenóznej bolesti hlavy. Z toho dôvodu sa má užívanie obmedziť iba počas fázy migrenóznej bolesti hlavy. Eletriaptan sa nemá podávať profylakticky.

Ako počiatočná dávka sa odporúča 40 mg. Ak sa bolesti hlavy vrátia do 24 hodín po počiatočnom ústupe bolesti hlavy, v liečbe recidívy sa preukázala účinnosť druhej dávky eletriaptanu v rovnakej sile. Pri rekurentnej bolesti hlavy možno užiť druhú dávku až po uplynutí 2 hodín od úvodnej dávky.

Pacienti, u ktorých sa nezaznamenala dostatočná účinnosť po liečbe v dávke 40 mg, pri ďalších migrenóznych atakoch sa môžu účinne liečiť dávkou 80 mg. Maximálna denná dávka je 160 mg. (1)

Záver

Triptany v súčasnosti predstavujú najúčinnnejšiu liečbu akútneho migrenózneho záchvatu. Jednotlivé triptany majú vo všeobecnosti takmer zhodný mechanizmus účinku. Líšia sa predovšetkým fyzikálno-chemickými vlastnosťami a farmakokinetickými parametrami. Eletriaptan má najvyššiu lipofilitu, vyznačuje sa teda veľmi dobrým prienikom hematoencefalickou bariérou do miesta svojho účinku. Eletriaptan sa dobre a pomerne rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu a má preto rýchly nástup účinku. Biologický polčas eletriaptanu je 4 – 7 hodín, z čoho

vyplýva najnižší výskyt rekurencie migrenóznych atakov (spolu s frovatriptanom). Eletriaptan v dávke 40 a 80 mg patrí podľa komparatívnych štúdií a metaanalýz k najúčinnnejším triptanom, tak v parametri úľavy od bolesti po 2 hodinách, ako aj vo výskyte rekurentných záchvatov v priebehu 24 hodín. Pre liečbu eletriaptanom nie sú potrebné žiadne kontrolné laboratórne vyšetrenia.

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. Neurologická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta
Námestie L. Svobodu 1, 974 01 Banská Bystrica
e-mail: vdonath@isinternet.sk

Literatúra

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Relpax – dátum poslednej revízie textu: Apríl 2006.
2. Gupta P, Butler P, Shepperson NB, McHarg A. The in vivo pharmacological profile of eletriaptan (UK-116,044): a potent and novel 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 2000 Jun 9; 398 (1): 73–81.
3. Lawrence EC. Diagnosis and management of migraine headaches. *South Med J.* 2004 Nov; 97 (11): 1069–77. Review.
4. Gupta P, Scatchard J, Napier C, McHarg A, Wallis R. Characterisation of the contractile activity of eletriaptan at the canine vascular 5-HT_{1B} receptor. *Eur J Pharmacol.* 1999 Feb 19; 367 (2–3): 283–90.
5. Gupta P, Brown D, Butler P. Preclinical in vivo pharmacology of eletriaptan (UK-116,044): a potent and selective partial agonist at the 5-HT_{1D}-like receptor. *Cephalgia* 1996; 16: 386.
6. Maassen Van den Brink A, van den Broek RWM, de Vries R, Saxena PR. Human middle meningeal and coronary artery contraction to eletriaptan and sumatriptan. *Cephalgia* 1999; 19: 398.
7. Milton KA, Scott NR, Allen MJ, Abel S, Jenkins VC, James GC, Rance DJ, Eve MD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT_{1B/1D} agonist eletriaptan following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol.* 2002 May; 42 (5): 528–39.
8. Mathew NT, Loder EW. Evaluating the triptans. *Am J Med.* 2005 Mar; 118 Suppl 1: 28S–35S. Review. PMID: 15841885 [PubMed - indexed for MEDLINE]
9. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache.* 2003 Apr; 43 (4): 376–88. Review.
10. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs.* 2000 Dec; 60 (6): 1259–87. Review.
11. Diener HC. Eletriaptan in migraine. *Expert Rev Neurother.* 2005 Jan; 5 (1): 43–53. Review.
12. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, Poole PH. Eletriaptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriaptan Steering Committee. *Neurology.* 2000 Jan 11; 54 (1): 156–63.
13. 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 Nov 17; 358 (9294): 1668–75.
14. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriaptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalgia.* 2003 Dec; 23 (10): 942–52. Erratum in: *Cephalgia.* 2004 Feb; 24 (2): 158.
15. Chia YC, Lim SH, Wang SJ, Cheong YM, Denaro J, Hettiarachchi J. Efficacy of eletriaptan in migraineurs with persistent poor response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Headache.* 2003 Oct; 43 (9): 984–90.
16. Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. Tolerability and safety of eletriaptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache.* 2003 Oct; 43 (9): 962–74. Review.
17. Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalgia.* 2004 Jun; 24 (6): 417–24. Review.
18. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache.* 2004 May; 44 Suppl 1: S20–30. Review.
19. *Curr Med Res Opin* 17(1s): s59–62, 2001).
20. Muir DF, et al. Hemodynamic and coronary effects of intravenous eletriaptan, a 5HT_{1B/1D}-receptor agonist. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 85–90.
21. Rance DJ. The absorption potential of eletriaptan (UK-116, 044) and sumatriptan [abstract]. *Cephalgia* 1996. 16: 387.
22. Milton KA, Allen MJ, Abel S. The safety, tolerability and pharmacokinetics of oral and intravenous eletriaptan, a potent and selective, 5-HT_{1D}-like receptor partial agonist [abstract]. *Headache* 1997; 37: 324.
23. Lacey LF, Hussey EK, Fowler PA. Single-dose pharmacokinetics of sumatriptan in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 543–8.
24. Milton KA, Tan E, Boyce M. The safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral eletriaptan in young and elderly, male and female subjects [abstract]. *Cephalgia* 1998; 18: 405.
25. Pitman V. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriaptan (40 mg) for the treatment of acute migraine in adolescents (12 – 17 years) [abstract]. *Headache* 2000; 40: 424–5.