

Оптимизация купирования приступов мигрени

Табеева Г.Р.¹, Амелин А.В.², Ахмадеева Л.Р.³, Данилов А.Б.¹, Доронина О.Б.^{4,5}, Корешкина М.И.⁶, Латышева Н.В.^{1,7}, Менделевич Е.Г.⁸, Сарвилина И.В.⁹, Сергеев А.В.^{1,10}, Скоробогатых К.В.¹¹, Филатова Е.Г.^{1,7}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁴АНО ДПО «Нейронауки и образование», Новосибирск; ⁵ООО «Сибнейромед», Новосибирск; ⁶ООО «Медицинская Коллегия АдельМед», Санкт-Петербург; ⁷Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна, Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ¹⁰ООО «Клиники Чайка», Москва; ¹¹ООО «Университетская клиника головной боли», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
³Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ^{4,5}Россия, 630004, Новосибирск, ул. Вокзальная Магистраль, 5;
⁶Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1; ⁷Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 10Б;
⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74;
¹⁰Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, 9; ¹¹Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1

На состоявшемся под эгидой межрегиональной общественной организации «Российское общество по изучению головной боли» в Москве 24 декабря 2022 г. междисциплинарном Совете экспертов в области головной боли обсуждались ключевые проблемы эффективного лечения приступа мигрени и возможности специфического препарата Капорица® (ризатриптан). Несмотря на разработанность стратегий купирования приступов мигрени и эффективность триптанов как препаратов первой линии, выбор конкретного препарата в соответствии с индивидуальным клиническим профилем пациента является затруднительным ввиду существования препаратов в разнообразных формах (стандартные таблетки, пероральные диспергируемые формы, инъекции, назальные спреи, ректальные суппозитории). Ризатриптан в форме орально диспергируемой таблетки (ОДТ) характеризуется целым рядом преимуществ: высокой биодоступностью, быстрым началом действия, а также удобством применения. Поэтому препарат Капорица® (ризатриптан ОДТ) может быть рекомендован в качестве приоритетной терапии всем пациентам с мигренью, предпочитающим форму диспергируемых таблеток, которые испытывают симптомы тошноты и рвоты, а также пациентам, которые имеют опыт недостаточной эффективности и/или плохой переносимости других триптанов. Совет экспертов рекомендует включить ризатриптан в форме ОДТ в следующую редакцию клинических рекомендаций по диагностике и лечению мигрени как препарат первой линии с уровнем доказательности А.

Ключевые слова: Совет экспертов; клинические рекомендации; мигрень; терапия; ризатриптан; Капорица®; орально диспергируемая таблетка.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Данилов АБ, Доронина ОБ, Корешкина МИ, Латышева НВ, Менделевич ЕГ, Сарвилина ИВ, Сергеев АВ, Скоробогатых КВ, Филатова ЕГ. Оптимизация купирования приступов мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):126–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133

Optimization of migraine attacks relief

Tabeeva G.R.¹, Amelin A.V.², Akhmadeeva L.R.³, Danilov A.B.¹, Doronina O.B.^{4,5}, Koreshkina M.I.⁶, Latysheva N.V.^{1,7}, Mendelevich E.G.⁸, Sarvilina I.V.⁹, Sergeev A.V.^{1,10}, Skorobogatykh K.V.¹¹, Filatova E.G.^{1,7}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ^{4,5}“Neurosciences and Education”, Novosibirsk; ⁶“Sibneuromed” LLC, Novosibirsk; ⁶“Medical College AdelMed” LLC, Saint Petersburg; ⁷Acad. A. Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁹Medical Center Novomeditsina LLC, Rostov-on-Don; ¹⁰“Chaika Clinic” LLC, Moscow; ¹¹University Headache Clinic LLC, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6–8, L’va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ³3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ^{4,5}5, Vokzalnaya Magistral St., Novosibirsk 630004, Russia; ⁶1, Michurinskaya St., Saint Petersburg 197046, Russia; ⁷10B, Staropetrovskiy proezd, Moscow 125130, Russia; ⁸49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁹74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ¹⁰9, Lesnaya St., Moscow 125196, Russia; ¹¹2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia

On December 24, 2022, in Moscow an interdisciplinary Council of Headache Experts, held under the auspice of the interregional public organization “Russian Society for the Study of Headache”, discussed the key problems of effective treatment of a migraine attack and the possibili-

ties of a specific drug Kaporiza® (rizatriptan). Despite the development of strategies for the relief of migraine attacks and the effectiveness of triptans as first-line therapy, the choice of a specific drug in accordance with the individual clinical profile of the patient is difficult due to the existence of drugs in various forms (standard tablets, oral dispersible forms, injections, nasal sprays, rectal suppositories). Rizatriptan in the form of an orally dispersible tablet (ODT) has a number of advantages: high bioavailability, fast onset of action, and ease of use. Therefore, Kaporiza® (rizatriptan ODT) may be recommended as a priority therapy for all migraine patients who prefer the dispersible tablet form and who experience symptoms of nausea and vomiting, as well as for patients who have experience of poor efficacy and/or poor tolerability of other triptans. The Expert Council recommends to include rizatriptan ODT in the next edition of the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of migraine as a first-line agent with Level A evidence.

Keywords: Council of Experts; clinical guidelines; migraine; therapy; rizatriptan; Kaporiza®; orally dispersible tablet.

Contact: Guzal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Danilov AB, Doronina OB, Koreschkina MI, Latysheva NV, Mendelevich EG, Sarvilina IV, Sergeev AV, Skorobogatikh KV, Filatova EG. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):126–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133

В Москве 24 декабря 2022 г. состоялся междисциплинарный Совет экспертов в области диагностики и лечения головной боли под эгидой межрегиональной общественной организации «Российское общество по изучению головной боли», посвященный препарату для купирования приступов мигрени — Капоризе® (ризатриптану).

Мигрень — частое заболевание с хроническим течением и высоким уровнем дезадаптации пациентов. По совокупным данным эпидемиологических исследований, около 50–75% взрослого населения в возрасте 18–65 лет испытывают повторяющиеся головные боли [1], что составляет более 3 млрд человек в год во всем мире, из них 1,04 млрд случаев приходится на мигрень [2].

Бремя этого заболевания определяется не только его высокой распространенностью в популяции, но и значительным влиянием на все аспекты повседневного функционирования. По данным отчета о глобальном бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) 2016 г. [3], среди 328 заболеваний и травм мигрень расценивается как шестое по распространенности расстройство. При этом мигрень занимает лидирующее положение по показателю количества лет, прожитых с дезадаптацией (years lived with disability, YLD), особенно у женщин молодого возраста (15–49 лет) [2, 3].

Фармакологическое лечение мигрени традиционно подразделяют на купирование приступов и профилактическую терапию. Профилактическое лечение направлено на снижение частоты эпизодов головной боли, в некоторых случаях оно включает в себя воздействие на коморбидные расстройства, такие как тревога, депрессия, артериальная гипертензия, и ставит своей целью улучшение качества жизни пациентов [4]. Если профилактическая терапия назначается при наличии соответствующих показаний, то купирование приступов является универсальной стратегией, которая необходима каждому пациенту с мигренью.

Основные цели купирования приступа мигрени заключаются в быстром и максимальном облегчении боли и сопутствующих симптомов, таких как тошнота, фото- и фонофобия, восстановлении повседневного функционирования с одновременным снижением вероятности повторения мигренозной атаки, что в результате снизит потребность в неотложной медицинской помощи [5, 6]. Лекарственные средства (ЛС) для симптоматического лечения мигрени включают неспецифические анальгетики, специфиче-

ские средства (триптаны) и препараты для купирования сопутствующих симптомов, таких как тошнота и рвота [7]. К препаратам с неспецифическими эффектами относят простые анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, барбитураты и комбинированные препараты (например, ацетаминофен/аспирин/кофеин). Специфические для купирования приступов мигрени ЛС включают препараты спорыньи (тартрат эрготамина, дигидроэрготамин) и агонисты 5HT_{1B/1D}-рецепторов — триптаны [8]. Также к специфическим антимигренозным средствам относятся некоторые новые классы препаратов, такие как антагонисты рецептора CGRP (гепанты) и агонисты 5HT_{1F}-рецепторов (дитаны), которые пока еще не зарегистрированы в Российской Федерации и применение которых в клинической практике на сегодняшний день ограничено [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями, для большинства пациентов с мигренью, страдающих приступами средней и тяжелой степени, триптаны считаются препаратами, относящимися к купирующей терапии первой линии [8, 10]. Все доступные к применению триптаны доказали свою эффективность и безопасность в рандомизированных контролируемых исследованиях [8]. Между тем, поскольку большинство исследований триптанов были плацебоконтролируемыми, а сравнительных исследований крайне мало, данные об их относительной эффективности весьма ограничены. Оценка их эффективности затруднительна также ввиду существования триптанов в разнообразных формах (стандартные таблетки, пероральные диспергируемые формы, инъекции, назальные спреи, ректальные суппозитории). Все это затрудняет выбор триптана для наиболее эффективного купирования приступа.

Несмотря на разработанность стратегий купирования приступов и доступность ЛС различных классов, уровень их использования в клинической практике не является оптимальным.

Целью данного Совета экспертов являлось обсуждение наиболее актуальных вопросов неудовлетворенности пациентов имеющимися средствами для купирования приступов мигрени, места специфических препаратов в современных клинических рекомендациях и возможностей применения новых форм триптанов (в том числе ризатриптана) для оптимизации лечения пациентов.

Паттерны купирования приступов мигрени и неудовлетворенные потребности пациентов

Практическое применение средств для купирования мигренозной головной боли во время приступа мигрени имеет ряд ограничений [9]. Триптаны и алкалоиды спорыньи обладают противопоказаниями для использования у пациентов с факторами риска и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями, а НПВП связаны с риском потенциально серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы. Высокие уровни употребления анальгетиков, НПВП, триптанов и особенно комбинированных анальгетиков могут усугубить головную боль и привести к головной боли, связанной с чрезмерным использованием лекарств, — лекарственно-индуцированной головной боли. Использование опиоидов и барбитуратов в повседневной практике не рекомендуется для симптоматического лечения мигрени [10].

Данные исследований реальной клинической практики показывают, что большинство лиц, испытывающих приступы мигрени, не используют лекарства для экстренного лечения головной боли, отпускаемые по рецепту [11]. Так, из 13 624 респондентов, страдающих мигренью, 8784 (64,5%) сообщили, что они никогда не использовали рецептурные препараты для купирования приступов мигрени, 3121 (22,9%) использовали рецептурные препараты на момент исследования, а 1719 (12,6%) имели опыт их применения, но не использовали их на постоянной основе [11]. При этом среди постоянно использующих рецептурные средства 47,2% принимали триптаны, 37,3% — опиоиды и 31,9% — рецептурные НПВП. При этом данная категория пациентов продолжала испытывать дезадаптирующие приступы мигрени. Эти данные в совокупности подчеркивают не только низкий уровень использования специфических средств, но и неудовлетворительную их эффективность, с чем, возможно, связана высокая частота случаев переключений пациентов с одних симптоматических средств для купирования мигрени на другие [11, 12].

Пероральные триптаны являются наиболее часто назначаемыми препаратами для симптоматического лечения мигрени. Тем не менее существуют проблемы с их субоптимальной эффективностью и/или переносимостью. В лонгитудинальном исследовании Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST), оценивающем проявления, подходы к лечению, а также паттерны симптоматического лечения мигрени [12], продемонстрировано, что 55,2% тех, кто пробовал использовать пероральный триптан, прекратили его прием. Наиболее часто сообщаемыми причинами прекращения приема были предполагаемое отсутствие эффективности (38,4%) и побочные эффекты (22,8%) [13]. Среди последних наиболее часто упоминаются головокружение (37,4%), тошнота (30,7%) и утомляемость (26,2%) [14].

В большом (n = 10 539) исследовании EXPERT Study, включавшем пациентов с мигренью, обратившихся к врачу общей практики во Франции, 83% (3089/3730) больных, использующих триптаны, сообщили о своей удовлетворенности лечением [15]. При этом среди тех, кто использовал другие классы ЛС, таких было только 32% (2191/6809). Эффективность лечения оценивали с помощью специальной анкеты из четырех вопросов: «Значительное облегчение на-

ступает через 2 ч после лечения?», «Хорошо ли Вы переносите лечение?», «Справляетесь ли Вы с приступом головной боли с помощью одного приема (одной дозы) Вашего препарата для экстренной терапии мигрени?», «Позволяет ли использование этого препарата быстро возобновить социальную, семейную и профессиональную деятельность?» [15]. Из пациентов, получавших триптаны, 38% ответили «да» на все четыре вопроса, а для тех, кто не принимал триптаны, доля утвердительных ответов на все четыре вопроса составила всего 6% [15]. Таким образом, несмотря на очевидные преимущества при использовании триптанов, далеко не все пациенты полностью удовлетворены лечением, что обуславливает необходимость поиска альтернативного обезболивания.

Следует отметить, что только 35% пациентов с мигренью в общей популяции Франции использовали триптаны. В других странах частота употребления триптанов может быть еще ниже. Так, в Дании и Великобритании триптаны используют только 10–15% пациентов с мигренью [14], а в США — 19% [16]. В России проведено популяционное исследование на основе семантического анализа анонимизированных сообщений 6566 пользователей социальных сетей и форумов (свыше 73 тыс. сообщений) [17]. Было выявлено 5193 упоминания фактов, связанных с терапией мигрени. Среди препаратов для купирования мигренозного приступа чаще всего упоминались НПВП и комбинированные анальгетики (36,1%), на втором месте — триптаны (20,2%) [17].

Регулярное употребление некоторых лекарств для неотложной помощи (включая триптаны, эрготамины, опиоиды и комбинированные препараты) в течение ≥10 дней в месяц часто определяется как злоупотребление ЛС и ассоциировано с риском развития хронической мигрени, характеризующейся персистированием головной боли на протяжении ≥15 дней в месяц [18]. В исследовании CaMEO среди пациентов с мигренью, принимающих лекарства для ее симптоматического лечения, почти каждый пятый респондент соответствовал критериям чрезмерного использования ЛС согласно определению Международной классификации головной боли (МКГБ-3) [19]. У лиц, злоупотребляющих ЛС, по сравнению с теми, кто не злоупотребляет, выявляются значительно более высокие показатели депрессии (53,8% против 27,7%), тревоги (48,6% против 25,9%), инвалидизации, связанной с головной болью (73,1% против 31,6%), выше частота обращений в отделение неотложной помощи (12,8% против 3,3%), а также отмечены более высокие показатели общего бремени, связанного с мигренью, по данным опросника межприступного бремени мигрени (48,6% против 18,7%) [19].

Триптаны в купировании приступов мигрени: от исследований к реальной клинической практике

За последние 30 лет наблюдается значительный прогресс в понимании патофизиологии мигрени и идентификации ее биомаркеров, в том числе биологических мишеней для потенциальных терапевтических вмешательств. Совсем недавно Американское общество головной боли (American Headache Society, AHS) опубликовало консенсусное заявление по интеграции в клиническую практику новых методов лечения мигрени: антагонистов CGRP-рецепторов (гепан-

ты), агонистов 5-HT_{1F}-рецепторов (дитаны) и анти-CGRP моноклональных антител, а также нескольких устройств нейромодуляции [20]. В документе подчеркивается, что новые методы эффективны в лечении мигрени, но в публикациях пока отсутствует важная информация, которая могла бы помочь клиницистам в практическом их использовании [20]. Между тем накопление клинических и клинико-экспериментальных данных позволило сформулировать четкие клинические рекомендации по рациональному использованию текущей терапии в клинической практике. В 2000 г. Американская академия неврологии (American Academy of Neurology, AAN) опубликовала рекомендации по лечению мигрени, основанные на фактических данных [21]. В 2015 г. AHS опубликовало обновленные данные исследований по неотложной терапии мигрени, опубликованных в период с 1998 по 2013 г. [8]. Согласно разработанным стандартам, триптаны рассматриваются как терапия первой линии для купирования умеренных и тяжелых приступов мигрени, а также легких приступов при неэффективности простых анальгетиков и НПВП [8]. В Российских клинических рекомендациях, основанных на тех же принципах и опубликованных в 2022 г., рекомендуются зарегистрированные в России суматриптан, элетриптан, золмитриптан в виде таблеток для купирования умеренных и тяжелых приступов мигрени с уровнем доказательности А [12].

Триптаны (мощные агонисты рецепторов 5-HT_{1B/1D}, некоторые триптаны также обладают сродством к 5-HT_{1F}-рецепторам) благодаря своим свойствам селективно сужают расширенные интракраниальные сосуды, не влияя значительно на системный кровоток, и блокируют высвобождение CGRP и SP из тригеминоvascularных афферентов [10, 22]. Эти данные позволяют рассматривать триптаны как специфические средства купирования мигрени с наличием четких терапевтических мишеней.

При принятии решения относительно симптоматического лечения мигрени необходимо учитывать эффективность и профиль безопасности данной терапии [9]. Основным параметром эффективности является способность ЛС устранять боль через 2 ч. Также эффективность оценивается по четырем основным конечным точкам: облегчение боли (уменьшение боли от умеренной или сильной до слабой или ее отсутствия), стабильность эффекта в течение 24 ч (отсутствие рецидивирования болевого синдрома в течение суток) и уменьшение фото-, фонофобии и тошноты/рвоты через 2 ч от момента приема ЛС, что нашло отражение в обновленном руководстве Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) 2018 г. по оценке эффективности симптоматической терапии в клинических исследованиях мигрени [23], что согласуется с рекомендациями научных экспертов Международного общества по изучению головной боли (International Headache Society, IHS) и AHS [5].

Сравнительная эффективность триптанов оценивалась в нескольких метаанализах. Так, в большом систематическом обзоре и метаанализе триптанов С. Самегон и соавт. [24] продемонстрировали, что хотя большинство триптанов обладают сходными параметрами отсутствия боли в течение 2 ч, тем не менее элетриптан и ризатриптан обладают наибольшей эффективностью в отношении устойчивости анальгетического эффекта в течение 24 ч.

В рамках проекта TRIPSTAR были опрошены врачи первичной медико-санитарной помощи в США с целью выяснить их мнение относительно наиболее значимых характеристик ЛС для купирования мигрени и их использования при выборе «гипотетически идеального» триптана [25]. Результаты показали важность упомянутых выше параметров, причем наиболее важными показателями при выборе перорального триптана были полное купирование и устойчивое отсутствие боли и нежелательных явлений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Когда относительная важность всех параметров была объединена в мультиатрибутивную модель принятия решений на основе данных метаанализа контролируемых исследований, алмотриптан, элетриптан и ризатриптан оказались максимально приближенными к «гипотетическому идеальному» триптану, чем эталонный продукт суматриптан 100 мг [25].

Согласно опубликованному в 2022 г. Консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) по определению эффективного лечения приступа мигрени и неэффективности триптанов [26], врач должен рекомендовать пациенту для выбора препарата попробовать все существующие на рынке триптаны по крайней мере при четырех приступах мигрени. В соответствии с современными рекомендациями триптан считается эффективным, если в течение 2 ч препарат снижает головную боль от сильной до средней, от средней до слабой или купирует приступ в трех последовательных приступах из четырех. И если какой-то из триптанов не был эффективным, то другой триптан может дать положительный результат. Кроме того, если обычные таблетированные формы препаратов не были эффективными, то другая форма, (как в случае с ризатриптаном — в виде диспергируемой таблетки) может оказаться значительно более эффективным средством.

Несмотря на определенную эффективность лечения триптанами, в ряде случаев их применение ограничено недостаточной удовлетворительной переносимостью. Так, среди нежелательных эффектов наиболее часто упоминаются усталость, головокружение, дискомфорт в груди, сонливость и тошнота [10]. Например, среди участников исследования, принимавших суматриптан перорально, 76% сообщили о тяжести в руках и 50% — о сдавливании грудной клетки [27]. Кроме того, триптаны противопоказаны людям с установленными диагнозами цереброваскулярного или сердечно-сосудистого заболевания [10]. Вышеперечисленные обстоятельства, возможно, и предопределяют, в частности, снижение приверженности пациентов при необходимости постоянного приема ЛС (от 26 до 29% через 6 мес приема препарата) [28].

При выборе средства для купирования приступов мигрени следует учитывать важность ассоциированных симптомов. Среди них одними из наиболее дезадаптирующих пациентов проявлений являются гастроинтестинальные симптомы, а именно — тошнота и рвота [29]. Эти желудочно-кишечные симптомы могут значимо влиять на эффективность лекарств и предпочтения пациентов [30]. Опорожнение желудка может быть отсроченным, и абсорбция пероральных средств может нарушаться при приступе мигрени даже в отсутствие симптомов тошноты, а появление тошноты может влиять на способность принимать пероральные средства [31]. Как показывают клинические наблюде-

ния, более чем у 90% пациентов во время приступа мигрени отмечалась тошнота и примерно у 50% — рвота [29]. В мета-анализе, включавшем женщин с мигренью, тошнота и рвота были отмечены у 61,6% пациенток с мигренью с аурой и у 66,0% — с мигренью без ауры [32]. В популяционных исследованиях доля таких пациентов еще выше. В исследовании 500 пациентов с мигренью 91,8% указывали, что ощущают тошноту во время атаки, 56,4% из них испытывали тошноту более чем в 50% приступов и примерно треть из них говорили о тошноте во время каждого приступа [29]. Рвота возникла почти у 79% пациентов с мигренью; почти у трети из них рвота была в большинстве приступов, а 42% пациентов указывали на ее влияние на возможность принимать пероральные ЛС [29]. Наличие сопутствующих симптомов снижает эффективность купирования мигрени в целом, что также вносит вклад в повышение риска хронического течения заболевания [32].

Данные больших опросов и анализ потребления различных противомигренозных препаратов показывают, что большинство пациентов с мигренью предпочитают пероральные таблетки в качестве средств купирования приступа. Так, R.B. Lipton и W.F. Stewart [33] продемонстрировали, что 73% выбрали таблетки, требующие приема жидкости, после которого шли быстрорастворимые таблетки (15%), назальный спрей (8,3%) и подкожные инъекции (2,6%). В качестве ЛС второго выбора 51% пациентов назвали быстрорастворимые таблетки, 26% — назальный спрей, 17% — пероральные таблетки и 3,5% — подкожные инъекции. При наличии тошноты в начале приступа головной боли 73% пациентов рассматривают орально диспергируемые таблетки (ОДТ), не требующие запивания водой, как приоритетную форму ЛС.

В соответствии с современными представлениями, происхождение желудочно-кишечных симптомов при мигрени, таких как тошнота и рвота, связано с феноменом гастростаза (ГС) [34]. ГС, также называемый гастропарезом [35], определяется как замедленный пассаж пищи из желудка при отсутствии механической обструкции, его клинические проявления включают тошноту, рвоту, вздутие живота и потерю массы тела. По некоторым оценкам, 4% взрослого населения страдает от ГС [36]. Предполагается, что феномен ГС при мигрени связан с дисфункцией вегетативной нервной системы [37], а именно — с повышенной активностью симпатической нервной системы, снижением активности парасимпатической нервной системы или обоими этими факторами. ГС и рвота во время мигрени могут влиять на эффективность обезболивания, вызывая задержку абсорбции или непостоянную абсорбцию анальгетиков [38].

Нормальная моторика желудочно-кишечного тракта опосредована сопряженным функционированием гладкомышечных клеток, интерстициальных клеток Кахала, энтеральных нервов и блуждающего нерва [36]. Заболевания, поражающие кишечную нервную систему, часто отрицательно сказываются на способности желудка к нормальному опорожнению [36]. Скорость опорожнения желудка влияет на скорость и эффективность всасывания ЛС при высокой проницаемости кишечника. Пациенты с мигренью усваивают пероральные препараты от головной боли менее эффективно, чем контрольная группа без мигрени. В 1974 г. G.N. Volans, измеряя скорость и эффективность

всасывания шипучего аспирина во время приступа мигрени и в межприступный период, показал, что у 19 из 42 больных с мигренью наблюдалось замедление всасывания аспирина во время приступа мигрени, однако этого не наблюдалось в период без головной боли [39]. Сходные результаты замедления всасывания толфенамовой кислоты во время приступа мигрени по сравнению с межприступным периодом были получены R.A. Tokola и соавт. [40]. Скорость абсорбции и биодоступность, измеряемые по площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» ($AUC_{0-2\text{ ч}}$), была значительно ниже в период мигрени (2,00) по сравнению с периодом без мигрени (4,07) [40]. Однако более поздние исследования показывают, что ГС возникает как во время спонтанных и индуцируемых приступов мигрени, так и во время межприступного периода, т. е. в отсутствие головной боли [40]. Так, в исследовании с использованием метода желудочной сцинтиграфии для измерения скорости опорожнения желудка у 10 пациентов с мигренью и у 10 человек контрольной группы был показан эффект снижения абсорбции ЛС как в иктальном (78%), так и в интериктальном (80%) периоде. В дальнейшем исследование S. Auгога и соавт. [41] подтвердило эти данные. Межиндивидуальные различия динамики концентрации триптанов в плазме при пероральном приеме могут быть связаны с различиями в скорости опорожнения желудка, что, вероятно, становится более выраженным во время приступов мигрени. Так, L.L. Thomsen и соавт. [42] оценивали скорость всасывания золмитриптана у 20 пациентов во время приступа мигрени и у 18 из этих пациентов в период вне приступов. Золмитриптан менее эффективно всасывался во время приступа, чем в интериктальный период.

Клинико-экспериментальные исследования показывают, что эффективность триптанов при мигрени существенно выше при одновременном их приеме с гастрокинетическими препаратами. Например, когда ризатриптан комбинировали с тримебутином, 30 из 64 приступов мигрени (46,8%) полностью разрешились через час после приема одной дозы ЛС по сравнению с 8 из 64 приступов (12,5%) при лечении только ризатриптаном. Комбинация была более эффективной, чем лечение только ризатриптаном, в отношении облегчения боли через 2 ч (73,4% против 31,2%), а также через 4 ч после введения дозы (79,7% против 31,2%) [43]. Исходя из этих и многих других наблюдений, эксперты в области лечения головной боли рекомендуют применять антиэметики для оптимизации купирования приступов мигрени. Метоклопрамид одобрен FDA для симптоматического лечения приступов мигрени в качестве антиэметического и прокинетического средства [44]. Однако существуют серьезные побочные эффекты, связанные с широким использованием метоклопрамида, в том числе экстрапирамидные реакции, острые дистонические реакции, акатизия, лекарственный паркинсонизм, поздняя дискинезия и гиперпролактинемия. Поэтому в таких случаях могут быть предпочтительны непероральные способы доставки (внутривенно, внутримышечно, подкожно, интраназально, ректально) и пероральные ЛС, в частности ОДТ, которые не требуют приема жидкости или не провоцируют тошноту/рвоту. ОДТ являются полезной альтернативой обычным пероральным таблеткам для пациентов, которым трудно глотать таблетки или которые предпочитают этот способ доставки, а также для пациентов, у которых быстро развивающиеся во время

приступа мигрени тошнота и/или рвота не позволяют принимать классические пероральные таблетки. Быстрорастворяющиеся таблетки дают пациентам возможность использовать купирующую терапию без необходимости приема жидкости, в любое время и в любом месте, в самом начале приступа мигрени. Возможность проводить лечение на ранних стадиях приступа мигрени способствует более быстрому купированию ее симптомов, что особенно важно для предотвращения развития центральной сенсibilизации [45]. В то время как многие пациенты и врачи в силу установившейся традиции выбирают обычные пероральные таблетки, новые лекарственные формы, в частности ОДТ, следует рассматривать также в качестве ЛС первой линии для большинства пациентов.

ОДТ свойственно быстрое начало действия, и они получили признание в качестве важной новой лекарственной формы для купирования приступов мигрени как с наличием тошноты/рвоты, так и при их отсутствии. Таблетка триптана в форме ОДТ быстро (в пределах нескольких секунд) распадается на языке без необходимости приема жидкости или жевания, далее она проглатывается со слюной и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. ОДТ синтезировались как альтернатива обычным таблеткам с целью повышения эффективности, лучшей переносимости и оптимизации терапии приступов мигрени в целом [45].

Совет экспертов сделал следующие выводы:

1. Несмотря на разработанность стратегий и наличие широкого арсенала средств для купирования приступов мигрени, эффективность их применения в клинической практике не является оптимальной и требует дальнейшей разработки новых фармакологических препаратов и оптимизации способов применения традиционных средств с хорошо изученными эффектами.
2. Ризатриптан — это триптан второго поколения с улучшенной биодоступностью и высокой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер, превосходящий по эффективности суматриптан (эталонный триптан). Эффективность и профиль безопасности ризатриптана хорошо изучены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах. Он является препаратом первой линии для купирования приступов мигрени с уровнем доказательности А.
3. Ризатриптан в форме ОДТ характеризуется высокой биодоступностью (до 45%), быстрым началом действия за счет мгновенного попадания в системный кровоток, а также удобством применения (таблетки не требуют запивания водой), в том числе у молодых или пожилых пациентов, при наличии трудностей с глотанием или жеванием, у активных людей, которые предпочитают прием ОДТ без воды, у путешественников или пациентов в местах с ограниченным или ненадежным снабжением безопасной водой. Для полного растворения ОДТ ризатриптана требуется от 30 с до 6,6 мин. Данный способ поступления ризатриптана в организм не задерживает время достижения максимальной концентрации ризатриптана в плазме на 1 ч, в отличие от приема обычных таблеток. Не регистрируется накопление ризатриптана в форме ОДТ в организме после многократного приема.
4. Препарат Капориза® (ризатриптан ОДТ) может быть рекомендован в качестве приоритетной терапии всем пациентам с мигренью, предпочитающим форму диспергируемых таблеток, и/или тем больным, которым трудно глотать таблетки, пациентам, которые испытывают симптомы тошноты и рвоты, а также пациентам, которые имеют опыт недостаточной эффективности и/или плохой переносимости других триптанов.
5. Совет экспертов рекомендует включить ризатриптан в форме ОДТ в следующую редакцию клинических рекомендаций по диагностике и лечению мигрени как препарат первой линии с уровнем доказательности А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. 2011. ISBN: 9789241564212
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
4. Табеева ГР. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):114–21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2022;94(1):114–21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 (In Russ.)].
5. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalgia*. 2019;39(6):687–710. doi: 10.1177/0333102419828967
6. Silberstein SD, Newman LC, Marmura MJ, et al. Efficacy endpoints in migraine clinical trials: the importance of assessing freedom from pain. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):861–7. doi: 10.1185/03007995.2013.787980. Epub 2013 May 22.
7. Food and Drug Administration. Migraine: developing drugs for acute treatment. Guidance for industry. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf> (accessed 18.07.2018).
8. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3–20. doi: 10.1111/head.12499
9. Lipton RB, Buse DC, Adams AM, et al. Treatment Patterns and Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *J Fam Pract*. 2020 Jan/Feb;69(1 Suppl):S1–S7.

10. Mayans L, Walling A. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 15;97(4):243-51.
11. Hutchinson S, Lipton RB, Ailani J, et al. Characterization of Acute Prescription Migraine Medication Use: Results From the CaMEIO Study. *Mayo Clin Proc*. 2020 Apr;95(4):709-18. doi: 10.1016/j.may-ocr.2019.11.025
12. Lipton RB, Munjal S, Alam A, et al. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline study methods, treatment patterns, and gender differences. *Headache*. 2018;58(9):1408-26. doi: 10.1111/head.13407
13. Katic BJ, Rajagopalan S, Ho TW, et al. Triptan persistency among newly initiated users in a pharmacy claims database. *Cephalalgia*. 2011;31(4):488-500. doi: 10.1177/0333102410383058
14. Serrano D, Buse DC, Kori SH, et al. Effects of switching acute treatment on disability in migraine patients using triptans. *Headache*. 2013;53(9):1415-29. doi: 10.1111/head.12164
15. Lanteri-Minet M, Massiou H, Romatet S, et al. An instrument to assess patient perception of satisfaction with acute migraine treatment (EXPERT Study). *Headache*. 2011;51:590-601. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01867.x
16. Bigal ME, Borucho S, Serrano D, et al. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the US. *Cephalalgia*. 2009;29:891-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01819.x
17. Табеева ГР, Кацарава З, Амелин АВ и др. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 [Tabeeva GR, Katsarava Z, Amelin AV, et al. New insights into the burden of migraine: a semantic analysis of the voice of Russian patients – Web 2.0 users. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 (In Russ.)].
18. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
20. Ailani J, Burch RC, Robbins MS on behalf of the Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
21. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754-62. doi: 10.1212/wnl.55.6.754
22. Табеева ГР. Специфическое лечение мигрени: история одного триптана. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;(5):75-8. [Tabeeva GR. Specific treatment of migraine: a history of one triptan. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;(5):75-8 (In Russ.)].
23. Migraine: developing drugs for acute treatment [Internet]. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/migraine-developing-drugs-acute-treatment> (accessed 16.01.2020).
24. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55(Suppl 4):221-35. doi: 10.1111/head.12601
25. Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary care physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1533-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.011
26. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022 Oct 12;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
27. Oswald JC, Schuster NM. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:2221-7. doi: 10.2147/JPR.S152216
28. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88. doi: 10.1177/0333102414547138
29. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self reported migraineurs. *Headache*. 1995;35:38. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507387.x
30. Dahlof CGH, Hargreaves RJ. Pathophysiology and pharmacology of migraine: is there a place for antiemetics in future treatment strategies. *Cephalalgia*. 1998;18:593-604. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1809593.x
31. Schurks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, migraine features, and cardiovascular disease. *Headache*. 2010;50:1031-40. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01609.x
32. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):455-64. doi: 10.1038/nrneuro.2016.93
33. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999;39 Suppl.2:20-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.0420s1003.x
34. Aurora SK, Papapetropoulos S, Kori SH, et al. Gastric stasis in migraineurs: etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 2013 Apr;33(6):408-15. doi: 10.1177/0333102412473371
35. Masaoka T, Tack J. Gastroparesis: Current concepts and management. *Gut Liver*. 2009;3:166-73. doi: 10.5009/gnl.2009.3.3.166
36. Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009;15:25-37. doi: 10.5009/gnl.2009.3.3.166
37. Peroutka SJ. Re: A sympathetic view of “2003 Wolff Award: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine”. *Headache*. 2004;44:731-32. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04134_5.x
38. Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH. Innovative delivery systems for migraine: The clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24:929-40. doi: 10.2165/11317540-000000000-00000
39. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J*. 1974;4:265-8. doi: 10.1136/bmj.4.5939.265
40. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:67-75. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05001.x
41. Aurora S, Kori S, Barrodale P, et al. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine. *Headache*. 2007;47:1443-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00922.x
42. Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, et al. 311C90 (zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-hydroxytryptamine-1D agonist: A comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia*. 1996;16:270-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604270.x
43. Krymchantowski AV, Filho PF, Bigal ME. Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimebutine for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2006;26:871-4. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01136.x
44. Marmura MJ. Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14:27-35. doi: 10.1007/s11940-011-0150-9
45. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2000;17(1):61-72.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.02.2022/03.04.2023/05.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>
Данилов А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>
Доронина О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5136-7430>
Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>
Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
Менделевич Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>
Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>