

Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени



Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Фармакологическая симптоматическая терапия приступов головной боли является неотъемлемой стратегией эффективного ведения пациентов с мигренью. Выбор лекарственного средства требует индивидуального подхода и учета профиля пациента, особенностей икталных проявлений мигрени и персонального опыта купирования головной боли. В ряду рекомендованных лекарственных средств триптаны являются первой линией терапии. Фармакологические различия между триптанами позволяют выбрать наиболее эффективный препарат, основываясь на индивидуальных потребностях пациента. Учитывая приоритетное значение таких характеристик, как скорость и длительность обезболивания, постоянство эффекта при купировании последовательных приступов, выбор ризатриптана может быть оптимальным для пациентов с мигренью.

Ключевые слова: мигрень; купирование приступов мигрени; триптаны; ризатриптан.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева Г.Р. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116

Problems in the selection of effective analgesics for migraine

Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Pharmacologic symptomatic treatment of headache attacks is an essential strategy for effective management of patients with migraine. Choosing a medication requires an individualized approach and consideration of patient profile, characteristics of ictal manifestations of migraine, and personal experience in headache relief. Among the recommended medications, triptans are the first choice therapy. The pharmacologic differences among triptans allow selection of the most effective drug depending on the individual needs of the patient. Considering the primary importance of characteristics such as speed and duration of pain relief, as well as the consistency of effect in interrupting successive attacks, the choice of rizatriptan may be optimal for migraine patients.

Keywords: migraine; relief of migraine attacks; triptans; rizatriptan.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva G.R. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116

Мигрень является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств, поражающих преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста [1]. Глобальная распространенность мигрени в 2019 г. оценивалась в 1,1 млрд случаев [2]. По данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в популяции разных стран варьирует от 11,7 до 33%, а хронической мигрени – от 1 до 12% [3]. В России, по данным эпидемиологического исследования популяции 2725 взрослых лиц, распространенность мигрени в течение 1 года составила 20,8% [4]. Медицинское значение проблемы определяется не только распространенностью мигрени, но и ее значительным влиянием на повседневное функционирование пациентов. Среди хронических неинфекционных заболеваний по показателю количества лет, прожитых с инвалидизацией (Years Lived with Disability, YLDs), мигрень стабильно на протяжении последних лет (2016–2019)

удерживает второе место среди лиц обоих полов и всех возрастов и является первой причиной дезадаптации у женщин молодого возраста [5–7].

Диагностика мигрени осуществляется клинически в соответствии с критериями Международной классификации головных болей (МКГБ) [8]. Учитывая высокую частоту мигрени в клинической практике [1], в тех случаях, когда пациент предъявляет жалобы на рецидивирующие умеренные или тяжелые по интенсивности приступы головной боли, которые имеют семейный анамнез, дебютируют в детстве или в молодости и сопровождаются симптомами ауры, следует прежде всего подозревать мигрень [9]. В общей популяции около 60% лиц, страдающих мигренью, не знают о своем диагнозе [10]. Даже в случае обращения за медицинской помощью уровень диагностики мигрени остается низ-

ким. Так, по данным исследования R. В. Lipton и соавт. [11], диагноз мигрени был установлен 41% женщин и 29% мужчин, страдающих мигренозной головной болью. При этом даже в случае обращений почти 80% пациентов с диагнозом мигрени не находятся под медицинским наблюдением [10], меньшая часть (34,5% женщин и 21,3% мужчин) используют назначенные врачом лекарственные средства (ЛС) для купирования головной боли, а профилактическое лечение получают лишь 7–13% пациентов [12, 13]. По данным большого российского онлайн-опроса, проведенного среди 1598 респондентов с головной болью, 37% опрошенных никогда не обращались к врачам, а 41,6% пациентов с мигренью не имели данного диагноза [14].

Текущая практика купирования приступов мигрени

Традиционный подход в лечении мигрени включает несколько стратегий: поведенческая терапия, купирование приступов головной боли и профилактическое лечение [15]. Модификация образа жизни, в том числе поддержание цикла сна и бодрствования, избегание стрессовых нагрузок, физическая активность и другие стратегии, существенно облегчают течение заболевания. Профилактическое лечение рекомендуется пациентам, у которых наблюдаются ≥ 3 интенсивных приступа головной боли в течение месяца и ≥ 8 дней в месяц с головной болью при адекватном купировании приступов, а также пациентам с тяжелой и пролонгированной аурой даже при невысокой частоте приступов [15]. Необходимость профилактической терапии зависит от частоты и тяжести приступов мигрени и, таким образом, может потребоваться не каждому пациенту с мигренью. Тем не менее всем пациентам с мигренью следует предлагать симптоматическую терапию с целью обеспечить быстрое, эффективное и надежное облегчение боли и сопровождающих приступ симптомов с минимальными побочными эффектами [16].

Современные руководства и рекомендации включают список ЛС, имеющих высокий уровень доказательств эффективности при мигрени по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [15, 17]. В 2015 г. Американское общество головной боли (American Headache Society, AHS) на основании анализа уровня доказательств фармакотерапии неотложного лечения мигрени у взрослых рекомендует в качестве ЛС первого выбора несколько препаратов с уровнем доказательств А [18]. К ним относят две категории ЛС: 1) специфические препараты: триптаны (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан, золмитриптан) и производные эрготамина; 2) неспецифические препараты: ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП: аспирин, диклофенак, ибупрофен и напроксен) либо комбинации суматриптан/напроксен и ацетаминофен/аспирин/кофеин [18]. Недавно проведенный систематический обзор и метаанализ современных фармакологических и нефармакологических средств для острой терапии приступа мигрени [17] выявил высокий и умеренный уровень убедительности доказательств в поддержку триптанов и НПВП; соответственно, эти классы препаратов должны рассматриваться в качестве средств первого выбора для неотложной терапии мигрени у пациентов, не имеющих к ним противопоказаний [18]. Однако

у лиц с инфарктом миокарда, инсультом или множественными сосудистыми факторами риска следует избегать применения триптанов и алкалоидов спорыньи из-за их вазоконстрикторных эффектов [19]. Особенностью новейших препаратов – антагонистов кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP; гепантов) и агонистов 5-НТ_{1F} (дитанов) – является отсутствие у них вазоактивных эффектов [20], что позволяет рассматривать возможность их применения у этой категории лиц. Однако и для этих средств есть определенные ограничения. Некоторые немедикаментозные методы лечения у отдельных пациентов могут демонстрировать клинические эффекты, однако они имеют низкий уровень убедительности доказательств и в связи с этим рассматриваются как комплементарные по отношению к традиционному лечению мигрени [15].

Выбор неотложной терапии приступов мигрени требует индивидуального подхода к каждому пациенту [15]. Стратифицированный подход предполагает, что при легком течении приступов мигрени могут использоваться простые анальгетики (парацетамол), ацетилсалициловая кислота и НПВП (например, напроксен 500 мг 2 раза в день, ибупрофен 200–400 мг, принимаемый каждые 4 ч), возможно, с противорвотными средствами для лечения тошноты и рвоты [13]. При умеренных и тяжелых приступах рекомендуется использовать прежде всего триптаны; в отдельных случаях, особенно при тяжелой рвоте, могут быть использованы алкалоиды спорыньи при условии их переносимости [21]. Все ЛС, используемые для купирования приступов мигрени, следует принимать при появлении первых признаков головной боли.

Исторически традиционная парадигма лечения мигрени была основана почти исключительно на эмпирическом опыте и данных клинических наблюдений. Только с внедрением метисергида, а позднее триптанов стало возможным применение так называемых «специфических» для мигрени ЛС [22]. Позже появление новейших препаратов классов гепантов и дитанов расширило возможности специфического лечения мигрени. В целом они обладают эффективностью, сходной с таковой триптанов [22].

Триптаны являются агонистами серотонина, действующими на рецепторы 5-НТ_{1B/1D} и 5-НТ_{1F}, и были специально разработаны для лечения острых приступов мигрени. Их сосудосуживающие свойства опосредованы действием на рецепторы 5-НТ_{1B}, которые присутствуют в гладкомышечных элементах артерий [23]. Активация 5-НТ_{1D}-рецептора на волокнах тройничного нерва ингибирует высвобождение периферических вазоактивных нейропептидов, таких как субстанция Р и CGRP. Некоторые триптаны могут с различной степенью средства активировать рецепторы 5-НТ_{1F}, что также ингибирует высвобождение CGRP, подавляет нейрогенное воспаление твердой мозговой оболочки и модулирует ноцицепцию [24]. Помимо их средства к рецепторам 5-НТ_{1B/1D}, 5-НТ_{1F}, все триптаны имеют сходную фармакодинамику, хотя триптаны второго поколения были разработаны для улучшения фармакокинетического профиля первого представителя – суматриптана, включая более высокую пероральную биодоступность в сочетании с сопоставимым или увеличенным периодом полувыведения из плазмы и более быстрым началом действия [24].

Известно, что идеального ЛС, которое способно купировать все приступы мигрени у каждого пациента, не существует. В РКИ использовалось несколько стандартных конечных точек для оценки эффективности триптана, что позволяет сопоставлять триптаны между собой, сравнивать их с другими классами препаратов, а также определить относительную эффективность конкретного представителя ЛС [25]. В целом полное обезболивание в течение 1 ч после приема различных триптанов достигается у 23,0–53,2%, в течение 2 ч – у 47,0–66,2%, в течение 4 ч – у 51–83,6% пациентов, а снижение интенсивности боли в течение 2 ч – в 23,9–91,2% случаев [26]. Рецидив головной боли в течение 24 ч после приема триптанов отмечается у 6,0–42,0% пациентов. В случаях неэффективности одного триптана замена его на другой триптан через 2 ч приводила у 42,5–91,0% пациентов к снижению боли и в 22,0–56,0% случаях к ее полному купированию. Раннее применение триптана в течение приступа, т. е. при слабой боли, по сравнению с более поздним использованием характеризовалось более высоким обезболивающим эффектом (28,0–67,0% против 27,0–55,0%) [25].

Европейской федерацией головной боли (European Headache Federation, EHF) на основе обобщенного анализа РКИ триптанов в купировании приступов мигрени опубликован консенсусный документ, регламентирующий понятие эффективности триптанов [25]. Эффективность триптана предполагает достижение в течение 2 ч и поддержание в течение не менее 24 ч после приема препарата улучшения состояния, определяемого всеми следующими признаками:

- A. Уменьшение головной боли от тяжелой или умеренной до легкой или ее отсутствие.
- B. Отсутствие или минимальные нарушения из-за связанных с мигренью неболевых симптомов.
- C. Отсутствие значимых нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата.

Также критерием эффективности триптана является постоянство эффекта, т. е. способность купировать по крайней мере три из четырех последовательных приступов [25].

Проблемы лечения приступа мигрени

Несмотря на наличие эффективных специфических средств для лечения приступов мигрени, таких как триптаны, в реальной практике далеко не все пациенты используют рекомендуемые рецептурные препараты. В большом популяционном исследовании в США было продемонстрировано, что только 20% лиц, страдающих мигренью, использовали рецептурные средства для купирования приступов мигрени [27]. В амбулаторной практике среди пациентов с мигренью используют рецептурные ЛС лишь 18,9% лиц [26]. При этом доля пациентов, у которых пероральные триптаны эффективны, варьирует от 44 до 70%, а для парентеральной формы суматриптана она достигает 80% [26].

Одним из наиболее тяжелых осложнений мигрени является ее хронификация и формирование лекарственно-индуцированной головной боли. В исследовании 184 пациентов с мигренью у 44,6% больных выявлялось сочетание мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли [28]. В 93,4% случаев пациенты использовали препараты, входящие в клинические рекомендации по лечению головной боли, но при этом 82,4% одновременно принимали препара-

ты, не включенные в рекомендации, в основном содержащие метамизол (75,8%). При этом в 25% случаев пациенты подбирали препарат самостоятельно [28].

В исследовании Migraine in America Symptoms and Treatment Study (MAST) анализировалась большая (15 133 респондента) выборка пациентов с мигренью и оценивался широкий спектр неудовлетворенных потребностей в лечении приступов [29]. В целом 26,0% пациентов сообщили, что в настоящее время используют пероральные препараты для купирования головной боли. Из них 95,8% лиц указывали на наличие по крайней мере одной проблемы, связанной с купированием приступов; 74,1% сообщили о неадекватном ответе на используемые препараты; 65,3% отмечали неудовлетворенность скоростью наступления эффекта; 49,0% продолжали испытывать болевые ощущения в пределах 2 ч после приема препарата; у 38,0% в течение 24 ч наблюдался возврат головной боли даже после успешного ее купирования [29].

По данным РКИ, почти треть пациентов с мигренью не достигают эффективного купирования головной боли. Специальные исследования потребностей пациентов с мигренью демонстрируют, что доля пациентов, которые не удовлетворены своим средством для купирования приступов, стабильно составляет около 40% [30]. Наиболее распространённые жалобы пациентов связаны с тем, что обезболивание занимает слишком много времени или препарат работает непостоянно, а если даже препарат купирует боль, она часто возвращается через несколько часов, либо лекарства вызывают побочные эффекты. Между тем известно, что в целом отсутствие эффективного купирования приступов у пациентов с эпизодической мигренью сопряжено с повышенным риском развития у них хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли [31].

Клинический опыт показывает, что отсутствие терапевтического ответа какого-либо триптана во время одного приступа мигрени не является свидетельством неэффективности всего класса триптанов. Во-первых, у одного и того же пациента один и тот же триптан может быть неэффективен в одном приступе и эффективно купировать головную боль в другом. Пациент в течение одного приступа может получить преимущество при использовании второй дозы триптана или другого анальгетика. На терапевтический ответ могут влиять и другие факторы, такие как поздний прием ЛС от момента начала головной боли, выраженность симптомов тошноты/рвоты или чрезмерное употребление пациентом анальгетиков в целом [30, 31].

В клинической практике часто пациенты отмечают принципиальные различия индивидуальной чувствительности к триптанам. Доказательная точной связи между фармакодинамикой, фармакокинетикой и клиническим ответом на триптаны носят противоречивый характер. Было показано, что абсорбция перорального суматриптана ниже и медленнее у пациентов, не отвечающих на терапию этим препаратом [32]. Между тем не выявлено различий в фармакокинетике или генетической вариабельности 5-НТ_{1В} и 5-НТ_{1F}-рецепторов после перорального или подкожного введения суматриптана [33]. Тем не менее предполагается, что фармакокинетика имеет клиническое значение: отсутствие ответа на один триптан не предсказывает ответ на другой триптан. Существенное значение имеют характеристики препарата, такие как быстрое начало действия [33]. Бо-

более длительный период полувыведения и более высокая активность в отношении 5-HT_{1B}-рецепторов также влияют на эффективность, поскольку она связана с более низким уровнем рецидивов головной боли [33]. К предикторам ответа на триптаны также относят нормализацию повышенных уровней CGRP в слюне или наружной яремной вене, что показано для ризатриптана [34], но из-за высокой межиндивидуальной вариабельности такие предикторы еще не применимы в клиническом контексте.

Ризатриптан – представитель второго поколения специфических антимигренозных средств

Появление триптанов стало терапевтическим прорывом в лечении приступов мигрени. Суматриптан был первым селективным агонистом 5-HT_{1B/1D}-рецепторов для лечения острых приступов мигрени, введенным в клиническую практику. Впоследствии появился ряд селективных агонистов 5-HT_{1B/1D} второго поколения, но суматриптан используется в качестве эталона, с которым сравнивают более новые препараты [35]. Хотя результаты клинических исследований показывают лишь относительно небольшие различия между суматриптаном и триптанами второго поколения в плане эффективности и переносимости, эти различия считаются клинически значимыми для отдельных пациентов [35]. По данным большого систематического обзора и метаанализа 133 РКИ, хотя большинство триптанов обладают сходными эффектами, тем не менее элетриптан и ризатриптан обладают наибольшей эффективностью в отношении устойчивости анальгетического эффекта в течение 24 ч [36].

Ризатриптан является селективным агонистом 5-HT_{1B/1D}, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для неотложной терапии мигренозной головной боли [37]. Он полностью всасывается после приема внутрь. Средняя абсолютная биодоступность ризатриптана при пероральном приеме составляет примерно 45%, а средние пиковые концентрации в плазме (C_{max}) достигаются примерно через 1–1,5 ч (t_{max}) [37]. Период полувыведения ризатриптана из плазмы крови составляет в среднем от 2 до 3 ч [38]. Ризатриптан имеет слабое сродство к подтипам рецепторов 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} и 5-HT₇ и не имеет значительного сродства к 5-HT₂, 5-HT₃, α- и β-адренергическим, дофаминергическим, гистаминергическим, мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам [39].

Сосудистые эффекты ризатриптана осуществляются преимущественно на уровне церебральных артерий. Исследования *in vitro* демонстрируют, что ризатриптан и суматриптан действуют избирательно, вызывая вазоконстрикцию изолированной средней менингеальной артерии человека, причем в 10 раз сильнее, чем коронарной артерии человека [39].

Нейрогенные эффекты ризатриптана связывают с его способностью ингибировать вызванную электростимуляцией нейрогенную вазодилатацию дуральных сосудов [40, 41]. Максимальное ингибирование (на 62%) было достигнуто после введения ризатриптана в дозе 1 мг/кг. Однако ризатриптан в дозе 1 мг/кг не оказывал влияния на вазодилатацию, вызванную внутривенным введением агониста рецеп-

тора CGRP (αCGRP) в дозе 1 мкг/кг; это указывает на то, что ризатриптан предотвращает высвобождение CGRP посредством воздействия на рецепторы, расположенные на сенсорных волокнах тройничного нерва [41].

Центральные антиноцицептивные эффекты ризатриптана зарегистрированы в экспериментальных исследованиях на животных с интактным гематоэнцефалическим барьером [42]. Ризатриптан дозозависимо ингибировал центральную ноцицептивную нейротрансмиссию, вызванную электростимуляцией твердой мозговой оболочки [42].

Гемодинамические эффекты ризатриптана, как правило, незначительные и преходящие, нет влияния на частоту сердечных сокращений, не регистрируется повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на симпатическую стимуляцию [40].

Терапевтическая эффективность ризатриптана

Программа исследований ризатриптана III фазы включала четыре РКИ [43]. Эти исследования в совокупности показали, что ризатриптан в дозе 10 мг эффективно уменьшал или устранял головную боль в течение 2 ч, а также купировал сопутствующие симптомы фото-, фонофобии и тошноты и улучшал общее функционирование пациентов. У ризатриптана быстрое начало действия, значимые различия с плацебо регистрируются уже через 30 мин после приема препарата [44]. Рецидивы головной боли после ее успешного купирования возникают примерно у 20–40% пациентов [45]. Оказалось, что прием второй дозы ризатриптана значимо чаще по сравнению с плацебо купирует головную боль у этой категории пациентов и обладает устойчивым эффектом в течение 24 ч [44]. Ризатриптан улучшает параметры качества жизни пациентов в течение 24-часового периода после лечения [43, 44]. Ризатриптан эффективен в дозе как 10 мг, так и 5 мг, но доза 10 мг, как правило, имела преимущество по большинству показателей [44].

Результаты исследования ризатриптана в купировании множественных приступов мигрени позволили сделать ряд важных практических выводов. Во-первых, выявлен высокий процент респондеров (>90%) в первом и втором приступе. Во-вторых, из тех пациентов, кто не ответил на первую атаку, у большинства (70%) купирование было эффективным во время второго приступа. Это указывало на то, что отсутствие однократного ответа не является предиктором отсутствия ответа в последующих атаках, поэтому было целесообразно оценивать эффективность в нескольких приступах. В-третьих, постоянство эффективного купирования ризатриптаном было высоким: 86% пациентов продемонстрировали ответ по крайней мере в двух из трех приступов, а 60% пациентов – во всех приступах [46]. Исследования III фазы показали, что ризатриптан в целом хорошо переносится, при этом наиболее частые НЯ встречались менее чем в 10% случаев и включали головокружение, сонливость, астению/утомляемость и тошноту [44].

В долгосрочных (до 12 мес) исследованиях, в которых участвовали 1800 пациентов и проанализировано 46 773 приступа мигрени, показано, что в целом ризатриптан в дозе 10 мг превосходил стандартную терапию по уровню обезболивания через 2 ч: облегчение боли наблюдалось в 90% леченных ризатриптаном приступов по сравнению с 70% при стандартном лечении; 73% пациентов сообщили об об-

легчении боли через 2 ч более чем в $\frac{3}{4}$ приступов, в то время как при использовании стандартной терапии доля таких пациентов составила только 43% [37].

Были опубликованы два крупных метаанализа, в которых сравнивалась эффективность и переносимость суматриптана 100 мг с другими триптанами, включая ризатриптан [35, 45]. Оба исследования показали, что ризатриптан в дозе 10 мг является одним из наиболее эффективных агонистов 5-HT_{1B/1D}-рецепторов для лечения мигрени у взрослых. В метаанализе 53 РКИ с участием 24 089 взрослых пациентов с мигренью M.D. Ferrari и соавт. [35] показали, что по показателю полного обезболивания ризатриптан 10 мг, элетриптан 80 мг и золмитриптан (69,5; 66,5 и 64% пациентов соответственно) превосходили суматриптан 100 мг (59% пациентов). Показатели стойкости обезболивания в течение 24 ч также были выше для ризатриптана 10 мг (25,5%), алмотриптана 12,5 мг (26%) и элетриптана 80 мг (25%) по сравнению с суматриптаном 100 мг (20%) [35]. В другом метаанализе сравнивались результаты 28 РКИ ризатриптана 10 мг, перорального суматриптана 50 или 100 мг, золмитриптана 2,5 или 5 мг, наратриптана 2,5 мг, элетриптана 20, 40 или 80 мг и алмотриптана 12,5 мг [45]. Сравнение между ризатриптаном 10 мг и другими ЛС проводилось по параметрам Number Needed to Treat (NNT) [45]. Ризатриптан характеризовался наилучшим показателем NNT (3,2) по сравнению с суматриптаном 100 и 50 мг (4,7–5,9), элетриптаном 40 мг (4,7), золмитриптаном 2,5 мг (5,0), алмотриптаном 12,5 мг (4,65) и наратриптаном 2,5 мг (8,2) [45].

Место ризатриптана в современных стратегиях лечения приступов мигрени

Большинство пациентов с мигренью нуждаются в фармакологическом лечении приступов. Несмотря на разнообразие средств симптоматического лечения приступов мигрени, выбор конкретного препарата представляет сложную задачу и зависит от индивидуальных характеристик мигренозных атак (стратифицированный подход) [47, 48]. Клиницист имеет в своем арсенале постоянно расширяющееся разнообразие ЛС, доступных в различных формах и дозах, с хорошим профилем безопасности и переносимости [49]. Хотя пациенты с легкими и умеренными приступами могут лечиться простыми анальгетиками и НПВП, большинство экспертов соглашаются, что в идеале в качестве средств первого выбора для симптоматического лечения приступов мигрени у большинства больных должны рассматриваться триптаны [50]. Кроме того, пациенты чаще отмечают удовлетворенность купированием приступов головной боли при использовании триптанов по сравнению с применением анальгетиков, НПВП или производных эрготамина [51]. В настоящее время в классе триптанов насчитывается семь молекул – алмотриптан, фроватриптан, наратриптан, суматриптан, элетриптан, золмитриптан и ризатриптан [52]. Последние четыре представителя зарегистрированы в Российской Федерации.

Несмотря на разнообразие ЛС, эффективное купирование приступов мигрени не достигается примерно у трети пациентов и большинство пациентов высказывают пожелания испытать новый препарат [53]. Хотя триптаны в целом биохимически сходны, каждый триптан имеет свои отличительные фармакокинетические свойства, которые приводят

к различным профилям эффективности и переносимости [51]. Таким образом, при выборе оптимального триптана для конкретного пациента необходимо учитывать многие характеристики препарата [54].

В ряду агонистов 5-HT_{1B/1D}-рецепторов ризатриптан зарекомендовал себя как один из лучших триптанов, доступных в настоящее время. Среди класса триптанов ризатриптан в таблетках или в форме орально диспергируемых таблеток 10 мг является оптимальным выбором для пациентов, которым требуется более сильное обезболивание, а также при быстром прогрессировании головной боли [55]. Кроме того, ризатриптан показал более высокий уровень постоянства эффекта внутри класса триптанов, и этот эффект сохраняется при длительном использовании [37]. Приоритетным свойством триптана является быстрое начало обезболивания [56]. По мнению врачей, быстрое достижение анальгезии и устойчивость этого эффекта являются наиболее важными атрибутами эффективности лечения триптанами, что было продемонстрировано в специальном исследовании TRIPSTAR [57]. Такие параметры, как полное купирование и устойчивое отсутствие боли и НЯ, были выделены как наиболее значимые, а моделирование принятия решений на основе данных метаанализа РКИ позволило выделить алмотриптан, элетриптан и ризатриптан как максимально приближенные к «гипотетически идеальному» триптану [57]. Ризатриптан, как правило, хорошо переносится, с чем связана более высокая степень удовлетворенности пациентов по сравнению с другими специфическими антимигренозными средствами [58].

Ризатриптан быстро достигает максимальных концентраций в плазме, с более коротким t_{max} , чем у других доступных триптанов, и вызывает быстрое начало обезболивания. Это может оказаться полезным при высокой скорости нарастания боли в приступе мигрени, поскольку позволяет быстро облегчить легкую боль, до того как приступ станет умеренным или тяжелым [40, 49]. Ризатриптан продемонстрировал эффективность в ходе длительного (до 12 мес) исследования при лечении последовательных мигренозных атак и, по-видимому, имеет более постоянную эффективность при множественных приступах, чем другие триптаны [44].

Снижение вероятности рецидива головной боли – еще один важный атрибут эффективного ЛС при мигрени [29]. Ризатриптан 10 мг, так же как и элетриптан 80 мг и алмотриптан 12,5 мг, показывает значительно более высокий уровень постоянства обезболивания в течение 2 ч по сравнению с суматриптаном 50 и 100 мг, золмитриптаном 2,5 мг и наратриптаном 2,5 мг. Показатель более высокого уровня обезболивания коррелирует с более низкой потребностью в количестве таблеток триптана на каждую атаку. Предварительные данные показывают более низкий уровень потребления среднего количества таблеток в приступе при использовании ризатриптана по сравнению с другими триптанами [59].

В 2023 г. в России был зарегистрирован первый таблетированный препарат ризатриптана – Релонова. Препарат доступен в дозе 10 мг. Было проведено открытое рандомизированное перекрестное сравнительное клиническое исследование, целью которого являлась оценка биоэквивалентности тестируемого препарата Релонова, таблетки, 10 мг и референтного Максалт, таблетки, 10 мг при приеме нато-

щак здоровыми добровольцами [60]. В популяцию анализа фармакокинетики вошли 40 человек, в популяцию анализа безопасности — 40 добровольцев. Возраст рандомизированных добровольцев (20 мужчин, 20 женщин) — $29,3 \pm 8,9$ года, рост — $1,71 \pm 0,09$ м, масса тела — $70,86 \pm 11,66$ кг, индекс массы тела — $24,18 \pm 2,81$ кг/м². Для определения концентрации ризатриптана применялся метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Статистический анализ полученных данных выполнялся, исходя из предположения о лог-нормальном распределении параметров AUC_{0-72} и C_{max} .

Отношение геометрических средних для ключевых фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} и C_{max}) ризатриптана было близко к 90%, доверительный интервал находился в пределах допустимого для биоэквивалентных препаратов диапазона (80–125%). Внутрисубъектная вариабельность (CV_{intra}) для ризатриптана составила 23,74% (C_{max}), 10,94% (AUC_{0-t}). Усредненные профили фармакокинетических кривых ризатриптана при приеме тестируемого и референтного препаратов имели близкие формы. Исследованные препараты Релонва и Максалт являются биоэквивалентными. В ходе исследования было зарегистрировано 29 НЯ, которые характеризовались легкой степенью тяжести. При этом количественный и качественный состав

у исследуемого препарата и препаратов сравнения был сходен. Таким образом, был сделан вывод о сопоставимом профиле безопасности исследуемых препаратов, который можно охарактеризовать как хороший.

Заключение

Суммируя данные сравнительных исследований ризатриптана, можно констатировать его преимущества по устойчивости обезболивающего эффекта при множественных приступах и скорости действия. Принимая во внимание, что пациенты, которые не отвечают на определенный триптан, могут отвечать на другой, упомянутые характеристики обезболивающего действия являются приоритетными среди других свойств триптанов. Ризатриптан 10 мг — препарат первой линии лечения приступов мигрени, являющийся теоретически «идеальным» ЛС для тех пациентов с мигренью, которые испытывают умеренные/тяжелые приступы и которым необходимо быстрое обезболивание. Таким образом, основываясь на данных доступных к настоящему времени РКИ и исследований в реальной клинической практике, следует рассматривать ризатриптан как средство первой линии фармакотерапии приступов мигрени, а препарат Релонва может быть рассмотрен для дальнейшего клинического изучения и широкого практического применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol.* 2022 Feb 23;12:800605. doi: 10.3389/fneur.2021.800605
- Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain.* 2022 Feb 1;163(2):e293-e309. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002275
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a country-wide survey. *Cephalalgia.* 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977
- 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
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain.* 2018 Feb 21;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
- Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75
- [Kiryanova EA, Tabeeva GR. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75 (In Russ.)].
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021 Aug;17(8):501-14. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5
- Lucas C, Geraud G, Valade D, et al. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. *Headache.* 2006 May;46(5):715-25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00430.x
- Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Reed ML. Undiagnosed migraine headaches. A comparison of symptom-based and reported physician diagnosis. *Arch Intern Med.* 1992 Jun;152(6):1273-8. doi: 10.1001/archinte.152.6.1273
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al, AMPP Advisory Group: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- Lipton RB, Manack AN, Serrano D, Buse DC. Acute treatment optimization for migraine: results of the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *J Headache Pain.* 2013;14(Suppl 1):P201. doi: 10.1186/1129-2377-1-S14-P201
- Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.)].
- Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. [Migren'. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF* [Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2021 (In Russ.)].
- VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021 Jun 15;325(23):2357-69. doi: 10.1001/jama.2021.7939
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treat-

- ment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20
18. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3-20. doi: 10.1111/head.12499
19. Nicolas S, Nicolas D. Triptans. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
20. Szkutnik-Fiedler D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug-drug interactions of new anti-migraine drugs: lasmiditan, gepants, and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibodies. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):E1180. doi: 10.3390/pharmaceutics12121180
21. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
22. Johnson B, Freitag FG. New Approaches to Shifting the Migraine Treatment Paradigm. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Sep 6;3:873179. doi: 10.3389/fpain.2022.873179
23. Maassen Van Den Brink A, Saxena PR. Coronary vasoconstrictor potential of triptans: a review of *in vitro* pharmacologic data. *Headache*. 2004;44(Suppl 1):S13-S19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04104.x
24. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain*. 2005;115(1-2):1-4. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.008
25. 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
26. Charleston Iv L, Burke JF. Do racial/ethnic disparities exist in recommended migraine treatments in US ambulatory care? *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):876-82. doi: 10.1177/0333102417716933. Epub 2017 Jun 26.
27. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of Diagnosis and Acute and Preventive Treatment for Migraine in the United States: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2007 Mar;47(3):355-63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x. Erratum in: *Headache*. 2007 Oct;47(9):1365.
28. Ковальчук НА, Гузий ЕА, Табеева ГР. Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью. *Доктор.Ру*. 2022;21(4):13-8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 [Kovalchuk NA, Guziy EA, Tabeeva GR. Features of patients with frequent episodic and chronic migraine. *Doctor.Ru*. 2022;21(4):13-8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 (In Russ.)].
29. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al. Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study. *Headache*. 2019 Sep;59(8):1310-23. doi: 10.1111/head.13588
30. Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1300-11. doi: 10.1111/head.12154. Epub 2013 Jul 23.
31. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
32. Viana M, Genazzani AA, Terrazzino S, et al. Triptan nonresponders: do they exist and who are they? *Cephalalgia*. 2013;33(11):891-6. doi: 10.1177/0333102413480756
33. Ferrari A, Pinetti D, Bertolini A, et al. Interindividual variability of oral sumatriptan pharmacokinetics and of clinical response in migraine patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(5):489-95. doi: 10.1007/s00228-007-0443-9
34. Cady RK, Vause CV, Ho TW, et al. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache*. 2009;49(9):1258-66. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01523.x
35. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
36. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC. 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
37. Block GA, Goldstein J, Polis A. On behalf of the Rizatriptan Multicenter Study Groups. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long-term treatment for migraine. *Headache*. 1998 Nov-Dec;38(10):764-71.
38. Jhee SS, Shiovitz T, Crawford AW, Cutler NR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents: a comparative review. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(3):189-205. doi: 10.2165/00003088-200140030-00004
39. Goadsby PJ, Hargreaves RJ. Mechanisms of action of serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists: insights into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology*. 2000;55(9 Suppl 2):S8-14.
40. Dooley M, Faulds D. Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs*. 1999 Oct;58(4):699-723. doi: 10.2165/00003495-199958040-00013
41. Williamson DJ, Hill RG, Shepherd SL, Hargreaves RJ. The anti-migraine 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation in anaesthetized guinea-pigs. *Br J Pharmacol*. 2001 Aug;133(7):1029-34. doi: 10.1038/sj.bjp.0704162
42. Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ. Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses. *Eur J Pharmacol*. 1997;328:37-40. doi: 10.1016/s0014-2999(97)83024-5
43. Hargreaves RJ, Lines CR, Rapoport AM, et al. Ten years of rizatriptan: from development to clinical science and future directions. *Headache*. 2009 Feb;49 Suppl 1:S3-20. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01335.x
44. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 2001;21:129-36. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00169.x
45. Belsey J. Reconciling effectiveness and tolerability in oral triptan therapy: a quantitative approach to decision making in migraine management. *J Clin Res*. 2001;4:105-25.
46. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):773-81. doi: 10.1212/wnl.51.3.773
47. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
48. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Which triptan for which patient? *Neurol Sci*. 2006 May;27 Suppl 2:S123-9. doi: 10.1007/s10072-006-0586-y

49. De Boer I, Verhagen IE, Souza MNP, Ashina M. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia*. 2023 Feb;43(2):3331024221143773. doi: 10.1177/03331024221143773
50. Cortelli P, Allais G, Benedetto C. Overview of Triptans in the Treatment of Acute Migraine. *Eur Neurol Rev*. 2017;12(2):71-7. doi: 10.17925/ENR.2017.12.02.71
51. Ceballos Hernansanz MA, Sanchez Roy R, Cano Orgaz A, Lopez-Gil A; START 10 Study Group. Migraine treatment patterns and patient satisfaction with prior therapy: a substudy of a multicenter trial of rizatriptan effectiveness. *Clin Ther*. 2003 Jul;25(7):2053-69. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80204-7
52. McMahon G. Triptans for migraine: how should triptans be used? 2010. Available from: <http://blogs.njm.org/now/index.php/triptans-for-migraine-how-should-triptans-be-used/2010/07/02/> (accessed 23.02.2017).
53. Bigal M, Rapoport A, Aurora S, et al. Satisfaction with current migraine therapy: experience from 3 centers in US and Sweden. *Headache*. 2007 Apr;47(4):475-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00752.x
54. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2020 Dec;37(12):4765-96. doi: 10.1007/s12325-020-01494-9
55. Olesen A, Schytz HW, Ostrowski SR, et al. Low adherence to the guideline for the acute treatment of migraine. *Sci Rep*. 2022 May 19;12(1):8487. doi: 10.1038/s41598-022-12545-2
56. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*. 2002 Jan;42 Suppl 1:3-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.0420s1003.x
57. 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
58. Gerth WC, McCarroll KA, Santanello NC, et al. Patient satisfaction with rizatriptan vs other triptans: Direct head-to-head comparisons. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):552-6.
59. Pascual J, Fite B, Lopez-Gil A. Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*. 2002 Feb;42(2):93-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02024.x
60. Хохлов АЛ, Лейкин ЗН. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов ризатриптана Релонова и Максалт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230811 [Khokhlov AL, Leykin ZN. Comparative clinical study of pharmacokinetics and bioequivalence of Relonova and Maxalt. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(8):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230811 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.06.2023/07.09.2023/08.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «НоваМедика». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by NovaMedica. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>