

Гастростаз при мигрени и эффективность противомигренозных средств



Табеева Г.Р., Харитонов А.А.

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

Мигрень характеризуется приступами тяжелой головной боли с развитием сопровождающих симптомов. Среди них наиболее частыми являются тошнота и рвота, которые ограничивают прием пероральных лекарственных средств, снижая скорость наступления обезболивания и эффективность лечения в целом. Развитие гастростаза при мигрени рассматривают в качестве одной из важных причин задержки абсорбции и непостоянства эффектов пероральных триптанов. Быстрое действие триптанов в форме ородиспергируемых таблеток, эффективность купирования как боли, так и сопровождающих симптомов, а также удобство применения делают эту форму предпочтительной в качестве средства первого выбора для купирования приступов мигрени.

Ключевые слова: мигрень; купирование приступов; триптаны; ризатриптан; ородиспергируемые таблетки.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Харитонов АА. Гастростаз при мигрени и эффективность противомигренозных средств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-4-11

Gastric stasis in migraine and the efficacy of antimigraine drugs

Tabeeva G.R., Kharitonova A.A.

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

Migraine is characterized by severe headache attacks with the development of accompanying symptoms. Among the most common are nausea and vomiting, which limit the intake of oral medications and thus reduce the speed of onset of pain relief and the efficacy of treatment in general. The development of gastric stasis in migraine is considered to be one of the most important reasons for the delayed absorption and inconsistent effect of oral triptans. The rapid action of triptans in the form of orally dispersible tablets, efficacy in relieving pain and accompanying symptoms, and ease of administration make this form favorable as a first-line agent for the relief of migraine attacks.

Keywords: migraine; relief of attacks; triptans; rizatriptan; orally dispersible tablets.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kharitonova AA. Gastric stasis in migraine and the efficacy of antimigraine drugs. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl. 1):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-4-11

Мигрень — тяжелое, инвалидизирующее расстройство, традиционно рассматриваемое в связи с характерной головной болью (ГБ) [1]. ГБ является не единственным симптомом, вызывающим дезадаптацию. Понимание мигрени исключительно как болевого феномена является упрощенным и, безусловно, ведет к ограничениям в поиске эффективных способов лечения. Изучение симптомов, не связанных с ГБ, помогло продемонстрировать их важную и одновременно самостоятельную роль в патофизиологии мигрени [2]. Современная концепция нейробиологии мигрени предполагает многоуровневое участие центральной и периферической нервной системы, что способствует более всестороннему пониманию происхождения множества сопутствующих симптомов как в иктальный, так и в интериктальный период заболевания [3].

Тошнота, рвота, фото-, фоно- и осмофобия являются каноническими симптомами мигрени [4], вызывающими наиболее тяжелое нарушение функционирования [5]. Не-

смотря на их частоту, они нередко остаются вне поля зрения врачей и недооцениваются пациентами. Так, опрос 207 пациентов специализированных клиник головной боли относительно представлений о мигрени и ее симптомах выявил, что менее трети из них считали, что аура и сопутствующие симптомы являются атрибутами мигрени [6].

Иктальная и интериктальная тошнота оказывает сильное влияние на качество жизни и экономические затраты [7, 8] и является вторым наиболее неприятным симптомом мигрени, о котором сообщают 28% пациентов, уступая только светобоязни [5]. До половины людей с эпизодической мигренью страдают от тошноты более чем в половине эпизодов ГБ, причем такие приступы сопровождаются большим количеством симптомов и большей тяжестью по сравнению с пациентами с мигренью без тошноты. Большинство из тех, кто сообщил о частой тошноте, имели повышенный риск развития хронической мигрени через 2 года наблюдения [9]. Феномен тошноты и рвоты при мигрени

имеет разнообразные формы манифестации. Хорошо известно, что существует клинико-патофизиологическая связь между мигренью и синдромом циклической рвоты (СЦР), который характеризуется сходными сопутствующими симптомами и триггерами во время приступов [10]. Примечательно, что основу лечения СЦР составляют преимущественно методы лечения, также применяемые при мигрени [11]. Имеется также очевидная ассоциация между мигренью и синдромом укачивания, что обусловлено их патофизиологической общностью и объясняет тот факт, что около половины пациентов с мигренью страдают укачиванием, по сравнению с 20% пациентов с немигренозной ГБ [12]. Кроме того, у пациентов с «мигренозным головокружением» при тяжелой форме укачивания наблюдается улучшение состояния после приема ризатриптана [13].

В целом у 96% пациентов с мигренью выявляются разнообразные желудочно-кишечные симптомы [14], 73% пациентов с мигренью предъявляют жалобы на тошноту, а 29% — на рвоту [15]. Существует несколько возможных причин появления тошноты и рвоты в связи с ГБ при мигрени. Эти симптомы могут возникнуть из-за повышенной активации симпатической нервной системы, или они могут быть побочными эффектами анальгетиков (например, опиоидов), используемых для лечения ГБ; с другой стороны, тошнота и рвота могут быть связаны с сопутствующим нарушением моторики желудка [14]. Желудочный стаз является одним из желудочно-кишечных расстройств, которые часто сопровождают мигрень.

Клиническое значение гастростаза при мигрени

Желудочный стаз, также называемый гастропарезом или гастростазом (ГС), определяется как задержка опорожнения желудка при отсутствии механической непроходимости, а его клинические проявления включают тошноту, рвоту, вздутие живота и потерю массы тела [16]. Его распространенность в популяции составляет около 4% среди взрослого населения [16], 82% страдающих ГС — женщины, а средний возраст начала заболевания составляет 33,7 года [14]. По данным Рочестерского эпидемиологического проекта, частота возникновения ГС составила 9,8 случая для женщин и 2,4 случая для мужчин на 100 тыс. населения [17]. При этом наблюдается рост распространенности ГС. Так, анализ 8 млн случаев госпитализаций в период с 1995 по 2004 г. показал, что их количество в связи с ГС в качестве первичного диагноза увеличилось на 158%, а в качестве сопутствующего диагноза — на 136% по сравнению с увеличением числа всех случаев госпитализаций на 13% [18]. Из пяти заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изученных в качестве первичного диагноза (ГС, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язва желудка, гастрит, неспецифическая тошнота/рвота), для ГС была характерна самая длительная продолжительность пребывания в стационаре, и он занимал второе место по совокупным затратам [18].

Заболевания, поражающие кишечную нервную систему, часто приводят к патологической задержке опорожнения желудка, а длительная задержка приводит к ГС [19] — неспособности желудка выполнять свои механические функции хранения и эвакуации содержимого. Общие симптомы ГС включают тошноту (92%), рвоту (84%) и раннее чувство насыщения (60%) [19]. Другие частые симптомы —

постприандиальная полнота и вздутие живота, боль в животе, которая часто возникает во время еды и ночью, и вздутие живота [19]. Симптомы могут быть постоянными или проявляться в виде эпизодических обострений.

ГС, как известно, ассоциирован с вегетативной дисфункцией [20] и отражает признаки повышения активности симпатической и/или снижения активности парасимпатической вегетативной нервной системы (ВНС) [14]. Роль ВНС при болевых синдромах, таких как мигрень, тригеминальные вегетативные цефалгии, невралгия тройничного нерва, повреждения периферических нервов, невропатии мелких волокон, миофасциальный болевой синдром, фибромиалгия и др., хорошо известна [21]. При мигрени симптомы вегетативной дисфункции часто наблюдаются как во время приступа мигрени, так и в межприступном периоде [21]. Большинство исследований демонстрируют симпатические нарушения с меньшей степенью участия парасимпатических влияний [22]. Выявлены три основные тенденции: 1) мигрень с аурой в целом сопровождается более выраженной вегетативной дисфункцией, чем мигрень без ауры; 2) симпатическая недостаточность встречается чаще, чем парасимпатическая; 3) симпатическая недостаточность распространена в межприступном периоде с увеличением ее реактивности во время иктального периода, что указывает на гиперчувствительность адренорецепторов [23].

Исследования моторной функции желудка при мигрени, проведенные за последние 40 лет, демонстрируют, что у этих пациентов может наблюдаться задержка опорожнения желудка [24, 25]. Желудочный стаз и рвота во время приступа мигрени могут осложнить ее лечение, вызывая задержку или непоследовательное всасывание анальгетиков [26]. Первоначальные доказательства связи между мигренью и ГС были получены в исследованиях по оценке фармакокинетики препаратов, используемых для лечения мигрени [27–29]. Результаты показывают, что скорость всасывания лекарств обычно ниже во время приступов мигрени, чем в интериктальный период, и в целом у больных с мигренью, по сравнению с лицами, не страдающими мигренью [28]. Кроме того, скорость всасывания лекарств от мигрени может быть увеличена за счет приема метоклопрамида, который облегчает опорожнение желудка [30].

Косвенные доказательства нарушения опорожнения желудка в этих фармакокинетических исследованиях дополняются прямыми доказательствами нарушения опорожнения желудка, измеренными с помощью сцинтиграфии желудка [24, 29]. Интересно, что эти исследования позволяют предположить, что желудочный стаз может возникать как во время приступа мигрени, так и в межприступном периоде. В одном исследовании сцинтиграфия опорожнения желудка с использованием стандартного приема пищи была проведена у пациентов с мигренью как во время приступа мигрени, так и в интериктальном периоде, а также в контрольной группе, включающей пациентов соответствующего возраста и пола [24]. Среди всех больных с мигренью 78% пациентов в иктальном и 80% в интериктальном периоде имели очевидные признаки ГС. Желудочный стаз был менее выражен во время приступа мигрени (149,9 мин) по сравнению с межприступным периодом (188,8 мин), что значительно отличалось от данных в контрольной группе пациентов без мигрени (111,8 мин) [24]. Сходные данные продемонстрированы и в других исследованиях [29, 31].

Патофизиология гастростаза

Нормальная моторика ЖКТ зависит от нервно-мышечной координации внешней иннервации, тормозных и возбуждающих компонентов энтерической нервной системы, интерстициальных клеток Кахаля, фибробластоподобных клеток и гладких мышц желудка. Регионарные нарушения моторики дна, тела, антрального отдела желудка, привратника и проксимального отдела тонкой кишки могут привести к задержке опорожнения желудка [16]. Вегетативная иннервация желудка важна для аккомодации и, возможно, пилорического растяжения. Опорожнение желудка опосредовано ВНС, которая регулирует функционирование различных его отделов: аккомодацию фундального отдела, сокращение антрального отдела и расслабление привратника [25].

Патофизиология ГС полностью не выяснена, но, по-видимому, включает нарушения функционирования всех трех элементов (ВНС, гладкомышечных клеток, кишечных нейронов). Гистологические исследования демонстрируют дефекты морфологии кишечных нейронов, гладкомышечных клеток и интерстициальных клеток Кахаля, а также повышенную концентрацию воспалительных клеток в ткани желудка [25, 32]. Демиелинизирующие процессы в стволе головного мозга, поражающие, например, ядра блуждающего нерва, могут привести к развитию ГС [16]. У лиц с ГС описаны нарушения функционирования как тормозных (нейрональная синтаза оксида азота, nNOS; вазоактивный интестинальный пептид, VIP), так и возбуждающих (ацетилхолин, Ach; субстанция Р) компонентов ВНС [33]. Было показано, что силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), в высоких дозах подавляет транзит содержимого через желудок в кишечник и этот эффект блокируется L-NAME, неселективным ингибитором NOS, и метиленовым синим, ингибитором гуанилатциклазы [34].

В течение последних 80 лет неоднократно сообщалось о выявлении при исследовании желудка с использованием бария признаков желудочного стаза у пациентов с мигренью во время приступа ГБ, что привело к предположению о возможной связи этого явления с пролонгацией мигренозной атаки [35]. С другой стороны, этот феномен объясняет связь сильной ГБ с сопутствующими симптомами тошноты и рвоты [4].

Взаимоотношение между мигренью и ГС изучалась в нескольких исследованиях [24, 29, 31]. R. Boyle и соавт. [31] продемонстрировали корреляцию между тяжестью мигрени и задержкой опорожнения желудка, измеренного методом эпигастрального импеданса. При легкой боли время полуопорожнения значимо ($p < 0,01$) задерживалось, но менее чем на 30 мин, по сравнению с нормальным временем опорожнения желудка в период отсутствия ГБ. Однако в межприступный период время полуопорожнения желудка задерживалось более чем на 30 мин ($p < 0,01$) [31]. Сходные данные получены и в других исследованиях спонтанных и зрительно индуцированных приступов мигрени [24, 29, 30]. Эти результаты позволяют предположить, что ГС при мигрени имеет клиническое значение как во время, так и вне приступа, в отличие от ранее существовавшего предположения, что ГС возникает только во время приступа ГБ [30, 36]. В четырех исследованиях опорожнение желудка было нарушено во время приступов мигрени, что было измерено с помощью трех различных прямых методов оценки

опорожнения желудка [24, 29, 31, 37]. В двух исследованиях S.K. Augora и соавт. [24, 29] было обнаружено снижение опорожнения желудка вне приступов мигрени, причем в этих исследованиях были исключены пациенты с наличием любого состояния, влияющего на моторику желудка (например, диабет, заболевания щитовидной железы, операции на желудке, анорексия, психические расстройства и травмы головы).

Еще одна серия доказательств ассоциации мигрени и ГС связана с исследованиями пациентов с СЦР. Известно, что в происхождении рекуррентных рвот у этих пациентов основная роль отводится дисфункции ВНС с возможным развитием ГС [38]. Было продемонстрировано, что использование электростимуляции желудка для терапии ГС оказывает терапевтический эффект при резистентных случаях СЦР [39]. С. J. Christensen и соавт. [40] проанализировали связь между СЦР и мигренью у пациентов с ГС и показали значимую ($p = 0,02$) разницу в распространенности мигренозной ГБ в группе с симптомами рекуррентных рвот по сравнению с группой без таких симптомов (47,4% против 20,7%).

Рассмотрение возможных механизмов ассоциации мигрени и ГС предполагает, прежде всего, участие дисфункции ВНС, поскольку ее роль при мигрени и ГС является неоспоримой [22]. У больных с мигренью наблюдается задержка опорожнения желудка во время и вне приступа; это позволяет предположить, что нарушения моторики желудка при мигрени не ограничиваются пределами острого приступа, а скорее являются отражением ее патофизиологии. С другой стороны, ГС может осложнить и лечение мигрени. Более того, для лечения мигрени, особенно у пациентов с коморбидным ГС, были разработаны трансдермальные, инъекционные и другие непероральные формы препаратов против мигрени, минуя ЖКТ. Это направление приобретает самостоятельное значение в разработке стратегий лечения мигрени.

Влияние гастростаза на абсорбцию пероральных противомигренозных средств

Известно, что скорость опорожнения желудка влияет на скорость и эффективность всасывания пероральных лекарственных средств (ЛС), а вариации скорости опорожнения желудка влияют на постоянство их терапевтического эффекта [41]. Ранние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что пациенты с мигренью усваивают пероральные формы ЛС от ГБ менее эффективно, чем пациенты с немигренозной ГБ [30, 36, 42]. В 1974 г. G.N. Volans [42] измерил скорость и эффективность всасывания шипучего аспирина во время приступа мигрени и в межприступный период: у 19 из 42 пациентов с мигренью наблюдалась задержка всасывания аспирина во время приступа мигрени. Аналогичные наблюдения были сделаны в отношении толфенамовой кислоты [30]. Всасывание препарата было значительно задержано во время фазы ГБ по сравнению с межприступным периодом (T_{max} 2,86 ч против 1,69 ч; $p < 0,05$). Кроме того, абсорбция, измеряемая по площади под кривой (AUC; 0–2 ч), была значительно ниже в период ГБ (2,00) по сравнению с периодом без ГБ (4,07) [31]. R.A. Tokola и P.J. Neuvonen [36] также исследовали абсорбцию перорального парацетамола у девяти пациентов в разные фазы мигрени. Пиковая концентрация парацетамола в сыво-

ротке была ниже во время приступа ГБ [28]. AUC (0–2 ч), AUC (0–4 ч) и AUC (0–6 ч) значительно снижались во время приступов мигрени (17; 14 и 12% соответственно) [36].

В семи исследованиях, включавших 112 приступов мигрени, в основном при приеме анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), используемых при лечении приступов мигрени, ранняя абсорбция этих препаратов уменьшалась во время ГБ по сравнению с абсорбцией между приступами у этих пациентов. Также при довольно высокой дозе золмитриптана (10 мг) ранняя абсорбция снижалась во время приступа мигрени [28]. В четырех других исследованиях [43–46] суматриптан в дозах 50, 85 и 100 мг, ризатриптан в дозе 5 мг или тиапрофеновая кислота в дозе 300 мг назначались в 141 приступе мигрени. Ранняя абсорбция во время приступов была такой же, как и при приеме анальгетиков вне приступа ГБ. При пероральном применении суматриптана в дозе 25 мг T_{max} удлинялось во время приступов мигрени, но C_{max} не менялась [43]. Таким образом, следует отметить, что всасывание некоторых препаратов, главным образом НПВП, во время приступов мигрени в некоторой степени задерживается, но это не относится ко всем препаратам. Так, два наиболее часто используемых в настоящее время триптанов, суматриптан и ризатриптан, имеют нормальную абсорбцию во время приступов мигрени. Эти результаты свидетельствовали о нарушении абсорбции пероральных ЛС лишь во время приступа мигрени. Однако более поздние исследования поставили под сомнение эти представления.

Несмотря на высокую в целом эффективность триптанов в купировании приступов мигрени, после перорального приема их концентрация в плазме чрезвычайно широко варьирует от пациента к пациенту. Это изменение может быть связано с различиями в скорости опорожнения желудка у больных мигренью и возможным развитием ГС у многих пациентов [27]. L.L. Thomsen и соавт. [28] выявили, что во время приступа мигрени золмитриптан всасывался медленнее по сравнению с межприступным периодом. Однако два крупных исследования не смогли доказать влияние приступов мигрени на всасывание двух триптанов — суматриптана [46] и ризатриптана [44].

При приеме напроксена в дозе 500 мг наблюдалась небольшая, но значимая задержка T_{max} (2,9 ч против 1,9 ч), но не выявлено влияния на C_{max} или площадь под кривой (AUC) [47]. Напротив, такая отсроченная абсорбция во время приступов мигрени не была показана в аналогичных фармакокинетических исследованиях для суматриптана в дозах 50 мг (n=47) и 100 мг (n=49) [43]. Также при сочетании с напроксеном 500 мг абсорбция суматриптана 85 мг не менялась во время приступов мигрени (n=17) [45], как и абсорбция ризатриптана 5 мг (n=18) [44] и тиапрофеновой кислоты 300 мг (n=10) [46].

Экспериментальные данные показали, что эффективность триптанов при лечении мигрени повышается, если использовать их в сочетании с гастрокинетическими препаратами [48, 49]. Например, при применении сочетания ризатриптана с тримебутином 30 из 64 приступов мигрени (46,8%) полностью разрешились через 1 ч после приема этой комбинации по сравнению с восемью приступами (12,5%) при лечении только ризатриптаном ($p<0,01$). Комбинация была более эффективной, чем монотерапия ризатриптаном также через 2 ч (73,4% против 31,2%; $p<0,001$)

и через 4 ч после приема ЛС (79,7% против 31,2%; $p<0,001$) [50]. Внутримышечное применение метоклопрамида в дозе 10 мг нивелирует нарушение всасывания шипучего аспирина [42], тогда как при внутримышечном введении тиапрофена 10 мг этого не наблюдается [51]. Ректальное применение метоклопрамида в дозе 20 мг может корректировать нарушение всасывания пероральной формы толфенаминовой кислоты [30].

Сравнительные исследования возможных преимуществ комбинаций противомигренозных средств с антиэметиками носят противоречивый характер [52–55]. Эти наблюдения демонстрируют необходимость изучения новых лекарственных форм известных ЛС для улучшения их абсорбции [56].

Формы доставки лекарственных средств для улучшения ответа на терапию приступов мигрени

На протяжении более чем 30 лет стандартом лечения острого приступа являются агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина 1B/1D (5-HT_{1B/D}), называемые триптанами, и НПВП, которые представляют собой категорию препаратов первой линии [57]. Новые классы ЛС для купирования мигренозной боли (гепанты и дитаны) представляют собой таргетные препараты, преимущество их использования, однако, требует более детальных исследований и длительного наблюдения [58, 59]. Хотя триптановые считаются отличным средством лечения, они имеют ряд недостатков в отношении как эффективности, так и профиля безопасности [60, 61]. В систематическом обзоре и метаанализе 35 исследований продемонстрировано, что удовлетворенность пациентов средствами для купирования ГБ при мигрени остается на низком уровне [62]. Неудовлетворительная эффективность триптанов ассоциирована с более тяжелым бременем заболевания [63]. Только около 30% пациентов полностью избавляются от боли через 2 ч после лечения [60]; в 30–40% случаев наблюдается рецидив симптомов даже при эффективном купировании боли [64]. Следует учитывать некоторые противопоказания или меры предосторожности из-за их сосудосуживающего 5-HT_{1B}-опосредованного эффекта. Триптановые следует использовать с осторожностью у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, они противопоказаны пациентам с установленными цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми заболеваниями [57].

Существует несколько стратегий, направленных на повышение эффективности купирования приступов триптанами. Пациентам с недостаточной реакцией и/или переносимостью одного триптана может быть полезен переход на другой триптан. В этих случаях примерно у 25–50% пациентов наблюдается облегчение боли через 2 ч при приеме другого триптана [65, 66]. Другим подходом является раннее использование триптана при первых признаках боли. При раннем назначении пероральных триптанов показатели исчезновения и облегчения боли через 2 ч более высокие [65, 66]. В некоторых исследованиях продемонстрирована польза от применения более высокой дозы (суматриптан 100 мг) или непероральной формы введения — суматриптан быстрого высвобождения, суматриптан подкожный, ородиспергируемые таблетки (ОДТ) ризатриптана [67, 68]. В некоторых случаях эффективность купирования боли мо-

жет быть достигнута при комбинировании НПВП и триптана, поэтому данный подход является общепризнанной стратегией при недостаточной эффективности монотерапии триптаном [68].

В оценке эффективности противомигренозных средств одним из наиболее трудных вопросов является расхождение их фармакокинетических и фармакодинамических свойств, т. е. отсроченный максимальный эффект препарата ($E_{\max}$) по сравнению с временем его максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$). В настоящее время основным параметром эффективности в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) пероральных препаратов для лечения мигрени является процент пациентов, у которых наступает полное обезболивание через 2 ч после приема препарата [69]. Этот параметр считается оптимальным по двум причинам: во-первых, триптаны всасываются относительно быстро, а $T_{\max}$ колеблется от 1 ч для ризатриптана 10 мг до 3 ч для фроватриптана 2,5 мг; во-вторых, через 2 ч в РКИ разрешается принимать препараты дополнительного обезболивания [69]. В исследованиях систематически отмечается, что для некоторых триптанов (наратриптан, суматриптан, элетриптан) наблюдается отставленность $E_{\max}$ до 4 ч. P. Tfelt-Hansen и K. Messlinger [70] провели анализ данных РКИ эффективности антимигренозных средств с точки зрения соответствия времени терапевтического эффекта времени достижения максимального эффекта. Задержка $E_{\max}$ терапевтического эффекта варьировала от 1–2 ч для золмитриптана 5 мг до 7 ч для напроксена 500 мг. Увеличение времени наступления эффекта от 2 до 4 ч наблюдалось для элетриптана 40 мг, фроватриптана 2,5 мг и ласмидитана 200 мг, а для ризатриптана 10 мг ($T_{\max} = 1$ ч) – от 1 до 2 ч. Это подтверждает данные о задержке эффекта пероральных антимигренозных препаратов [70].

Клинически рассогласование между фармакокинетикой и фармакодинамикой противомигренозных средств может выражаться в индивидуальной чувствительности пациентов к различным представителям внутри одного класса ЛС, например триптанов, а также в различиях эффектов разных форм доставки одного и того же препарата.

Выбор подходящего способа доставки лекарства имеет ключевое значение в определении стратегии лечения мигрени и зависит от характеристик приступов у отдельных пациентов (интенсивности, скорости прогрессирования боли, выраженности сопутствующих симптомов), а также предполагает учет простоты введения и предпочтений пациента [67]. Для ЛС, используемых с целью купирования мигренозных атак, существует пять способов доставки: парентеральный (внутривенный, внутримышечный или подкожный), интраназальный, ректальный, сублингвальный или пероральный [56]. Пациенты обычно предпочитают пероральный путь введения, но у многих лиц, страдающих мигренью, возникают тошнота и рвота, и им необходимо принимать лекарства внутрь. Скорость начала действия ЛС может быть ведущим фактором при выборе наилучшего пути введения или состава для конкретного пациента. Удобство, простота применения могут способствовать более раннему лечению ГБ. По данным R.V. Lipton и соавт. [71], 83% пациентов считают, что быстрое наступление облегчения боли является приоритетной характеристикой ЛС.

Низкая биодоступность при пероральном приеме является недостатком некоторых препаратов, специфичных

для лечения мигрени (например, эрготамина, суматриптана). Новые триптаны более липофильны и имеют лучшую биодоступность. Платебоконтролируемое исследование ризатриптана при множественных приступах мигрени продемонстрировало высокую стабильность дозы 10 мг (86% пациентов ответили в двух из трех атак, 60% отреагировали на все три атаки) [72]. Это можно объяснить как его биодоступностью (45%), так и относительными липофильными свойствами по сравнению с суматриптаном [72]. Время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$) может коррелировать с началом действия. Более короткое $T_{\max}$, вероятно, приведет к более раннему началу действия [72]. Например, $T_{\max}$ для таблеток ризатриптана составляет от 1 до 1,5 ч, и его действие начинается относительно быстро, однако прием с пищей замедляет достижение пиковой концентрации на 1 ч.

Ризатриптан доступен как в виде таблеток для перорального применения, так и в виде ОДТ, которые могут быть оптимальной альтернативой для пациентов, которым трудно глотать таблетки или жидкость либо которые испытывают тошноту и рвоту во время приступов, а также для ситуаций, когда жидкость недоступна, необходим незаметный прием препарата или во время путешествий [57, 73].

В крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах изучались эффективность и безопасность перорально распадающейся формы ризатриптана у 634 пациентов в 19 центрах [74]. Ризатриптан в дозах 5 и 10 мг превосходил плацебо (ПЛ) в снижении ГБ: частота ответа была значительно выше, чем у ПЛ, начиная с 30-й минуты приема 10 мг ризатриптана (21,6% против 11,2%; $p=0,008$) и с 60-й минуты после приема 5 мг (39,8% против 21,2%; $p<0,001$). Частота ответа через 2 ч была значимо выше при приеме ризатриптана 10 мг (74,1%) и 5 мг (58,6%), чем при приеме ПЛ (27,9%). Частота отсутствия боли была также статистически значимо выше, чем у ПЛ, начиная с 30-й минуты при применении ризатриптана 10 мг (4,3% против 0,0% соответственно; $p<0,001$) и начиная с 90-й минуты при приеме ризатриптана 5 мг (18,2% против 6,1% соответственно; $p<0,001$). Что касается сопутствующих симптомов, то применение 10 мг ризатриптана было более эффективно в облегчении тошноты по сравнению с ризатриптаном 5 мг и ПЛ (45,5; 27,1 и 26,1% соответственно; $p<0,01$) [74]. Меньшему числу пациентов, принимавших ризатриптан (5 или 10 мг), требовались дополнительные анальгетики / противорвотные средства или вторая доза исследуемого препарата (64 и 60% соответственно) по сравнению с ПЛ. При этом профиль нежелательных явлений был аналогичен тому, который наблюдался при приеме обычных таблеток [74].

R. Cadu и соавт. [75] сообщили о результатах 6-месячного открытого исследования эффективности ОДТ ризатриптана в дозах 5 мг ($n=181$) и 10 мг ($n=191$) по сравнению со стандартным лечением (простые анальгетики, НПВП, противорвотные средства или триптаны; $n=86$). Среднее число приступов, во время которых пациенты испытывали облегчение боли через 2 ч, было значительно выше при приеме ОДТ ризатриптана 10 мг (82%) по сравнению как с дозой 5 мг ризатриптана (72%; $p<0,001$), так и со стандартной терапией (73%; $p=0,004$). Среднее число приступов, во время которых пациенты испытывали отсутствие боли в течение 2 ч, также было значительно выше при приеме ОДТ ри-

затриптана 10 мг (46%) по сравнению как с дозой 5 мг (25%; $p < 0,001$), так и с группой стандартной терапии (30%; $p = 0,011$) [75].

Ризатриптан в форме ОДТ (Капориза) является полезной альтернативой обычным пероральным таблеткам для пациентов, которые испытывают трудности с глотанием таблеток, или для тех, у кого тошнота/рвота препятствует применению таблеток. Таблетки, распадающиеся перорально, быстро завоевали признание в качестве важной системы доставки лекарств. Эта новая лекарственная форма быстро (в течение нескольких секунд) растворяется на языке и не требует запивания водой или жевания, что одновременно позволяет обеспечить лучшую переносимость и удобство для пациентов.

Заключение

Тяжесть приступов мигрени определяется не только интенсивной ГБ, но и в значительной степени разнообразными неболевыми проявлениями заболевания. Среди наиболее дезадаптирующих симптомов пациенты часто сообщают о таких симптомах, как тошнота, рвота, фото- и фонофобия, которые считаются каноническими проявлениями мигрени и нередко требуют самостоятельного лечения. Эти симптомы обусловлены нарушением функционирования ВНС, с чем связывают происхождение разнообразных автономных симптомов при мигрени.

Стандартом купирования приступов мигрени является использование специфических средств, среди которых

лидирующее место занимают агонисты 5-НТ-рецепторов, триптаны. Несмотря на их высокую клиническую эффективность, в реальной клинической практике лишь треть пациентов полностью избавляются от боли через 2 ч после применения ЛС. Исследования последних лет наглядно демонстрируют связь непостоянства эффектов противомигренозных средств с наличием феномена ГС у пациентов с мигренью, который верифицируется как в приступном, так и межприступном периоде заболевания. Нарушение опорожнения желудка часто приводит к задержке абсорбции пероральных ЛС, что подтверждается фармакокинетическими исследованиями. Это обуславливает необходимость частого использования антиэметиков у этих пациентов. С другой стороны, выбор подходящего способа доставки ЛС может иметь ключевое значение в повышении эффективности купирования приступов мигрени, особенно у пациентов с высокой интенсивностью и быстрым развитием боли, частыми симптомами тошноты и рвоты.

Применение ризатриптана в форме ОДТ (Капориза) может быть оптимальной стратегией, позволяющей повысить скорость наступления обезболивания и купирования сопровождающих симптомов тошноты. Таблетки, распадающиеся во рту, мгновенно растворяются в слюне, не требуют запивания водой. Поэтому данная лекарственная форма является предпочтительной для пациентов, учитывая быстрое начало действия, удобство применения в любых условиях и высокую эффективность в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Willis T, Pordage S. Two Discourses Concerning the Soul of Brutes, Which Is That of the Vital and Sensitive of Man: The First Is Physiological, Shewing the Nature, Parts, Powers, and Affections of the Same; and the Other Is Pathological, Which Unfolds the Diseases which Affect It and Its Primary Seat, to Wit, the Brain and Nervous Stock, and Treats of Their Cures: With Copper Cuts; Thomas Dring, Ch. Harper and John Leigh. London, UK; 1683. doi: 10.1037/11794-000
- Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and Therapy of Associated Features of Migraine. *Cells*. 2022 Sep 5;11(17):2767. doi: 10.3390/cells11172767
- Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):651-71. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008
- 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
- Munjal S, Singh P, Reed ML, et al. Most Bothersome Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study. *Headache*. 2020 Feb;60(2):416-29. doi: 10.1111/head.13708. Epub 2019 Dec 14.
- Kim BK, Chu MK, Yu SJ, et al. Burden of migraine and unmet needs from the patients' perspective: a survey across 11 specialized headache clinics in Korea. *J Headache Pain*. 2021 May 24;22(1):45. doi: 10.1186/s10194-021-01250-6
- Lipton RB, Buse DC, Saiers J, et al. Healthcare resource utilization and direct costs associated with frequent nausea in episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *J Med Econ*. 2013;16(4):490-9. doi: 10.3111/13696998.2013.770748
- Gajria K, Lee LK, Flores NM, et al. Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers. *J Pain Res*. 2017 Mar 24;10:689-98. doi: 10.2147/JPR.S124683
- Lipton RB, Buse DC, Saiers J, et al. Frequency and burden of headache-related nausea: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013 Jan;53(1):93-103. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02292.x. Epub 2012 Nov 13.
- Kovacic K, Li BUK. Cyclic vomiting syndrome: A narrative review and guide to management. *Headache*. 2021 Feb;61(2):231-43. doi: 10.1111/head.14073. Epub 2021 Feb 23.
- Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jun;31(Suppl 2):e13604. doi: 10.1111/nmo.13604
- Abouzari M, Cheung D, Pham T, et al. The Relationship Between Vestibular Migraine and Motion Sickness Susceptibility. *Otol Neurotol*. 2020 Sep;41(8):1116-21. doi: 10.1097/MAO.0000000000002705
- Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit*. 2006 Jan;12(1):P11-7. Epub 2005 Dec 19.
- 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
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001 Jul-Aug;41(7):646-57. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
- Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 7;15(1):25-37. doi: 10.3748/wjg.15.25

17. Jung HK, Choung RS, Locke GR III, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136:1225-33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047
18. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995–2004. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):313-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01658.x. Epub 2007 Nov 28.
19. Parkman HP. Migraine and gastroparesis from a gastroenterologist's perspective. *Headache*. 2013 Jun;53 Suppl 1:4-10. doi: 10.1111/head.12112
20. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*. 2004 Jan;44(1):53-64. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04011.x
21. Arslan D, Ünal Cevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri*. 2022 Jul;34(3):155-65. doi: 10.14744/agri.2021.43078
22. Arca KN, Cai J, Wang F, et al. Migraine and Gastroparesis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Dec;22(12):813-21. doi: 10.1007/s11910-022-01241-3
23. Miglis MG. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):19. doi: 10.1007/s11916-018-0671-y
24. Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, et al. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache*. 2006 Jan;46(1):57-63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00311.x
25. Tang DM, Friedenberk FK. Gastroparesis: Approach, diagnostic evaluation, and management. *Dis Mon*. 2011;57:74-101. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.12.007
26. 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
27. Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, Sternieri E. Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment. *J Headache Pain*. 2011 Feb;12(1):5-12. doi: 10.1007/s10194-010-0258-4
28. 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 Jun;16(4):270-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604270.x
29. Aurora S, Kori S, Barrodale P, et al. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine. *Headache*. 2007 Nov-Dec;47(10):1443-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00922.x
30. 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
31. Boyle R, Behan PO, Sutton JA. A correlation between severity of migraine and delayed gastric emptying measured by an epigastric impedance method. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:405-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03791.x
32. Hasler WL. Gastroparesis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:438-53. doi: 10.1038/nrgastro.2011.116
33. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2238-50. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318712
34. Patil CS, Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. Inhibitory effect of sildenafil on gastrointestinal smooth muscle: role of NO-cGMP transduction pathway. *Indian J Exp Biol*. 2005 Feb;43(2):167-71.
35. Kaufman J, Levine I. Acute gastric dilatation of stomach during attack of migraine. *Radiology*. 1936;27:301-5.
36. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effect of migraine attacks on paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18:867-71. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02557.x
37. Yalcin H, Okuyucu EE, Ucar E, et al. Changes in liquid emptying in migraine patients: diagnosed with liquid phase gastric emptying scintigraphy. *Intern Med J*. 2012 Apr;42(4):455-9. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02741.x
38. Ladabaum U, Hasler WL. Novel approaches to the treatment of nausea and vomiting. *Dig Dis*. 1999;17(3):125-32. doi: 10.1159/000016917
39. Soffer E, Abell T, Lin Z, et al. Review article: Gastric electrical stimulation for gastroparesis – physiological foundations, technical aspects and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:681-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04082.x
40. Christensen CJ, Johnson WD, Abell TL. Patients with cyclic vomiting pattern and diabetic gastropathy have more migraines, abnormal electrogastrograms, and gastric emptying. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:1076-81. doi: 10.1080/00365520802085411
41. Nyholm D, Lennernäs H. Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:193-203. doi: 10.1517/17425255.4.2.193
42. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J*. 1974;4:265-8. doi: 10.1136/bmj.4.5939.265
43. Sramek JJ, Hussey EK, Clements B, et al. Oral sumatriptan pharmacokinetics in the migraine state. *Clin Drug Invest*. 1999;17:137-44.
44. Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*. 1999;39:264-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3904264.x
45. Haberer LJ, Walls CM, Lener SE. Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010;50:357-73 doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01606.x
46. Pini CA, Bertolotti M, Bergonzani G. Pharmacokinetics of tiaprofenic acid after oral administration in fasting patients during and between migraine attacks. *Headache*. 1990;30:672-5. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3010672.x
47. Pini CA, Bertolotti M, Trenti T. Disposition of naproxen after oral administration during and between migraine attacks. *Headache*. 1993;33:181-94. doi: 10.1111/j.1526-4610.1993.hed33040191.x
48. Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116
- [Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 (In Russ.)].
49. Жмылёва ПВ, Табеева ГР. Мигрень и ее эквиваленты детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17
- [Zhmyleva PV, Tabeeva GR. Migraine and its childhood equivalents. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17 (In Russ.)].
50. Krymchantowski AV, Filho PF, Bigal ME. Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimethoprim 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
51. Wainscott G, Kaspi T, Volans GN. The influence of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol*. 1976;3:1015-21. doi: 10.1111/j.1365-2125.1976.tb00351.x
52. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: A double-blind study. *Cephalalgia*. 1984;4:107-11. doi: 10.1046/j.1468-2982.1984.0402107.x
53. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1984;4:253-63. doi: 10.1046/j.1468-2982.1984.0404253.x
54. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1993;13:124-7. doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1302124.x
55. Evers S, Afra S, Frese A. EFNS guideline on drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x

56. Worthington I. Delivery systems for acute migraine medications. *Can Fam Physician*. 2001;47:322-9.
57. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
58. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
59. Bentivegna E, Galastri S, Onan D, Martelletti P. Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *Adv Ther*. 2024;41:1-13. doi: 10.1007/s12325-023-02650-7
60. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, et al. European Headache Federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020;21(1):76. doi: 10.1186/s10194-020-01130-5
61. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 [Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 (In Russ.)].
62. 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;37:4765-96. doi: 10.1007/s12325-020-01494-9
63. Lombard L, Farrar M, Ye W. A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J Headache Pain*. 2020;21(1):41. doi: 10.1186/s10194-020-01110-9
64. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003;43:376-88. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03073.x
65. Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. *Cephalalgia*. 2011;31(7):786-96. doi: 10.1177/0333102410390399
66. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache*. 2000;40(6):464-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00069.x
67. Табеева ГР, Косивцова ОВ. Современные стратегии лечения приступа мигрени и возможности дифференцированного подхода. *Медицинский Совет*. 2023;(21):54-62. doi: 10.21518/ms2023-425 [Tabeeva GR, Kosivtsova OV. Modern strategies for the treatment of migraine attacks and the possibility of a differentiated approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(21):54-62. doi: 10.21518/ms2023-425 (In Russ.)].
68. Lombard L, Schroeder K, Nichols R, et al. Characteristics, treatment patterns, and health-care resource utilization in patients with migraine who initiated a triptan. *Headache*. 2018;58(S2):182-3. doi: 10.1111/head.13835
69. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020 Sep;40(10):1026-44. doi: 10.1177/0333102420941839
70. Tfelt-Hansen P, Messlinger K. Why is the therapeutic effect of acute antimigraine drugs delayed? A review of controlled trials and hypotheses about the delay of effect. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2487-98. doi: 10.1111/bcp.14090
71. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999;39(Suppl 2):S20-6.
72. Salonen R, Scott A. Triptans: do they differ? *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6:133-9. doi: 10.1007/s11916-002-0009-6
73. Kuchekar BS, Badhan AC, Mahajan HS. Mouth dissolving tablets: A novel drug delivery system. *Pharma Times*. 2003;35:7-9.
74. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1999;19:525-30. doi: 10.1046/j.1468-2982.1999.019005525.x
75. Cady R, Visser WH, Ahrens SP, et al. Long-term efficacy or rizatriptan orally disintegrating tablets for treating intermittent migraine attacks [abstract]. *Headache*. 2000;40(5):400.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2024/08.08.2024/09.08.2024

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 author, 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>

Харитонов А.А. <https://orcid.org/0009-0002-4678-3349>