

Опыт применения российского ризатриптана 10 мг в таблетках в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового пострегистрационного наблюдательного исследования «ОПЫТ»

Табеева Г.Р.¹, Данилов А.Б.^{2,3}, Корешкина М.И.⁴, Якупов Э.З.⁵, Амелин А.В.^{6,7}, Артамонов А.А.⁸

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³Ассоциация Междисциплинарной Медицины, Москва; ⁴Центр лечения головной боли клиники «Медицинская коллегия», Санкт-Петербург; ⁵Нейроклиника и Образовательный центр профессора Якупова, Казань; ⁶кафедра неврологии и ⁷лаборатория нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁸ООО «НоваМедика», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 19; ⁴Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1;

⁵Россия, 420043, Казань, ул. Достоевского, 52; ^{6,7}Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;

⁸Россия, 125124, Москва, ул. 3-я Ямского Поля, 18

Одной из ключевых медиаторных систем, вовлеченных в патогенез мигрени, является серотонинергическая система, что обусловило разработку и внедрение в клиническую практику агонистов серотониновых 5-НТ₁-рецепторов (триптанов) в качестве основных средств для купирования мигренозных приступов. Агонисты серотониновых 5-НТ₁-рецепторов обладают высокой селективностью к рецепторам подтипов 5-НТ_{1В} и 5-НТ_{1Д}, что обеспечивает их эффективное воздействие на патогенез развития приступа мигрени.

Цель исследования — оценка эффективности препарата Релонова в отношении купирования четырех приступов мигрени средней или тяжелой интенсивности после приема стандартной дозы препарата у амбулаторных пациентов в условиях реальной клинической практики, в том числе оценка скорости купирования приступа, влияние препарата на интенсивность головной боли, сопутствующих симптомов и общее состояние пациента.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 415 пациентов с мигренью (319 женщин и 96 мужчин; средний возраст — 35,7±7,8 года). Проанализировано 1660 приступов мигрени. Среднее число дней с мигренью в месяц составило 6,72±3,99. Приступы мигрени с аурой отмечались у 125 (30,1%) пациентов. Пациенты купировали по четыре приступа мигрени и заполняли дневники самонаблюдения. Эффективность лечения оценивали согласно алгоритму Консенсуса Европейской федерации головной боли по определению эффективного лечения приступа мигрени.

Результаты. После приема препарата Релонова боль стала слабой или полностью отсутствовала у 52% пациентов через 30 мин у 76% — через 1 ч, у 93% — через 2 ч, у 99% — через 4 ч, у 99% пациентов — через 24 ч. Возврат головной боли произошел в 8,8% приступов. Дополнительная обезболивающая терапия через 30 мин потребовалась в 14% случаев, далее частота не превышала 2%. Нежелательные явления наблюдались у 4% пациентов и были легкими. Подавляющее большинство (90%) участников исследования успешно купировали по три приступа и явились респондерами.

Заключение. Препарат Релонова является эффективным и безопасным средством купирования приступов мигрени и может быть рекомендован к применению в ежедневной клинической практике.

Ключевые слова: мигрень; триптаны; купирование приступа; ризатриптан; Релонова.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Данилов АБ, Корешкина МИ, Якупов ЭЗ, Амелин АВ, Артамонов АА. Опыт применения российского ризатриптана 10 мг в таблетках в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового пострегистрационного наблюдательного исследования «ОПЫТ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-60-68

Experience of using Russian rizatriptan 10 mg tablets in routine clinical practice: results of a multicenter post-registration observational study “OPYT”

Tabeeva G.R.¹, Danilov A.B.^{2,3}, Koreshkina M.I.⁴, Yakupov E.Z.⁵, Amelin A.V.^{6,7}, Artamonov A.A.⁸

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and ²Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Association of Interdisciplinary Medicine, Moscow; ⁴Headache Treatment Center of the “Medical Collegium” Clinic, St. Petersburg; ⁵Professor Yakupov’s Neuroclinic and Educational Center, Kazan; ⁶Department of Neurology and ⁷Laboratory of Neurophysiology and Pharmacology of Pain, A.V. Waldman Institute of Pharmacology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁸NovaMedica LLC, Moscow ¹¹, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³¹⁸, 3rd Rybinskaya St., Build. 19, Moscow 107113, Russia; ⁴¹, Michurinskaya St., St. Petersburg 197046, Russia; ⁵², Dostoevskogo St., Kazan 420043, Russia; ^{67–8}, L’va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁸¹⁸, 3rd Yamskogo Polya St., Moscow 125124, Russia

One of the key mediator systems involved in the pathogenesis of migraine is the serotonergic system, which led to the development and introduction of serotonin 5-HT₁ receptor agonists (triptans) into clinical practice as the most important means of preventing migraine attacks. Serotonin 5-HT₁ receptor agonists have a high selectivity for the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes, which ensures their effect on the pathogenesis of migraine attack development.

Objective: *to evaluate the efficacy of a standard dose of Relonova in the relief of four moderate to severe migraine attacks in outpatients in real-life clinical practice, including assessment of the rate of attack relief, the effect of the drug on headache intensity, concomitant symptoms and the general condition of the patient.*

Material and methods. *The study involved 415 patients with migraine (319 women and 96 men; mean age 35.7±7.8 years). A total of 1660 migraine attacks were analyzed. The average number of migraine days per month was 6.72±3.99. Migraine attacks with aura were observed in 125 patients (30.1%). Patients stopped four migraine attacks and filled out self-monitoring diaries. Treatment efficacy was assessed according to the European Headache Federation (EHF) Consensus Algorithm for Determining Effective Treatment of a Migraine Attack.*

Results. *After taking Relonova, pain became mild or disappeared completely in 30 minutes in 52% of patients, in 76% in 1 hour, in 93% in 2 hours, in 99% in 4 hours and in 99% of patients in 24 hours. A recurrence of the headache occurred in 8.8% of the attacks. Additional analgesic treatment after 30 minutes was required in 14% of cases, after which period the frequency did not exceed 2%. Adverse events were observed in 4% of patients and were mild. The overwhelming majority (90%) of study participants were able to successfully terminate three attacks and were responders.*

Conclusion. *Relonova is an effective and safe agent to stop migraine attack and can be recommended for use in daily clinical practice.*

Keywords: *migraine; triptans; attack relief; rizatriptan; Relonova.*

Contact: *Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com*

For reference: *Tabeeva GR, Danilov AB, Koreshkina MI, Yakupov EZ, Amelin AV, Artamonov AA. Experience of using Russian rizatriptan 10 mg tablets in routine clinical practice: results of a multicenter post-registration observational study “OPYT”. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-60-68*

Мигрень – это одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которое характеризуется периодическими приступами интенсивной головной боли (ГБ), часто сопровождающейся тошнотой, рвотой, а также свето- и звукобоязнью. Согласно данным эпидемиологических исследований, мигренью страдают до 12% населения по всему миру, с более высокой распространенностью среди женщин (до 18%) по сравнению с мужчинами (около 6%) [1]. Мигрень существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к значительным социально-экономическим потерям, в том числе в виде временной нетрудоспособности и снижения производительности труда [2].

Патофизиология мигрени до конца не изучена, однако считается, что центральную роль в развитии приступа играют изменения активности тригеминоvascularной системы и нарушение регуляции сосудистого тонуса головного мозга [3]. Одной из ключевых медиаторных систем, вовлеченных в патогенез мигрени, является серотонинергическая система, что обусловило разработку и внедрение в клиническую практику агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптанов) в качестве основных средств для купирования мигренозных приступов [4].

Агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов обладают высокой селективностью к рецепторам подтипов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}, что обеспечивает их эффективное воздействие на сосудистый компонент патогенеза мигрени. Эти препараты вызывают вазоконстрикцию чрезмерно расширенных интра- и экстракраниальных сосудов, а также ингибируют высвобождение провоспалительных нейропептидов, таких как кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), субстанция P и нейрокинин A, что приводит к снижению воспалительного процесса и купированию болевого синдрома [5].

Эффективность триптанов в купировании приступов мигрени была подтверждена в ряде клинических исследований, которые продемонстрировали их превосходство над плацебо и другими классами антимигренозных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и эрготамины [6]. Триптаны показали высокую эффективность в отношении купирования не только ГБ, но и сопутствующих мигрени симптомов, таких как тошнота и светобоязнь, при этом их применение ассоциируется с низким риском побочных эффектов при условии соблюдения рекомендуемых дозировок и учета противопоказаний [7].

Внедрение агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов в клиническую практику значительно улучшило прогноз

для пациентов с мигренью, однако остаются нерешенными вопросы, связанные с выбором оптимального препарата для конкретного пациента и снижением риска рецидива ГБ после применения триптанов [8]. Таким образом, дальнейшее исследование их эффективности и безопасности, а также их места в комплексной терапии мигрени остается актуальной задачей современной клинической практики.

Под руководством Института междисциплинарной медицины проведено несравнительное наблюдательное исследование препарата Релонова® (ризатриптан 10 мг), целью которого было определение его эффективности и безопасности в купировании приступов мигрени в реальной клинической практике.

Материал и методы. Открытое многоцентровое исследование проведено в полном соответствии со всеми этическими нормами Хельсинкской декларации. Все включенные пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование было включено 500 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет с давностью диагноза мигрень (с аурой и без ауры) не менее 6 мес. Длительность наблюдения для каждого пациента составила до 70 дней.

Каждый пациент в рамках исследования осуществлял два визита к своему лечащему врачу: 1-й визит — в начале исследования; 2-й визит — после купирования четырех приступов, но не позднее чем через 70 дней.

Разовая доза препарата Релонова — 1 таблетка (10 мг). Последующие дозы можно было принимать с интервалом не менее 2 ч и не более двух доз в течение 24 ч. Режим и дозы подбирались согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Лечение назначалось врачом согласно стандартам рутинной клинической практики.

Помимо основного препарата было разрешено принимать НПВП в случае недостаточной эффективности основной терапии (информация вносилась в информационную регистрационную карту).

Запрещалось применение других агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов и других препаратов с противомигренозной активностью минимум за 2 нед до включения в исследование.

Для определения тяжести ГБ применялась 100-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Также пациентам было необходимо отмечать наличие или отсутствие ауры перед приступом, нарушение общего состояния и прием дополнительных анальгетиков.

В рамках настоящего исследования изучался ряд гипотез: что применение препарата Релонова способствует уменьшению интенсивности мигренозных приступов, длительности мигренозных приступов, выраженности сопутствующих симптомов, потребности в сопутствующей терапии, в том числе анальгетиках, у пациентов с мигренью, а также что препарата Релонова хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных неблагоприятных событий.

В качестве *первичных конечных точек* были определены следующие:

- 1) купирование боли через 30 мин;
- 2) купирование боли через 2 ч;
- 3) купирование боли через 4 ч.

Вторичные конечные точки:

- 1) интенсивность ГБ через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после приема препарата Релонова (по ВАШ боли);

- 2) нарушение общего состояния через 1, 2, 4 и 24 ч после приема препарата;
- 3) прием других анальгетиков после приема препарата Релонова;
- 4) оценка пациентом общего впечатления от лечения препаратом Релонова (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I);
- 5) желание пациента в дальнейшем применять препарат Релонова для купирования приступов мигрени (по 5-балльной шкале).

Безопасность и переносимость препарата Релонова оценивались путем регистрации вызываемых лечением нежелательных реакций на протяжении всего периода исследования.

Всем включенным в исследование пациентам проведено исходное клинико-неврологическое обследование для определения соответствия критериям включения/невключения.

Критерии включения:

- 1) установленный диагноз мигрени с аурой или без ауры согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Мигрень» (2021);
- 2) возраст от 18 до 50 лет;
- 3) наличие приступов средней или тяжелой степени тяжести в течение последних 6 мес (по классификации Migraine Disability Assessment, MIDAS);
- 4) подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- 1) возраст младше 18 и старше 50 лет;
- 2) приступы легкой степени тяжести (по классификации MIDAS);
- 3) наличие сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся противопоказанием к приему триптанов;
- 4) наличие тяжелой почечной/печеночной недостаточности и других тяжелых соматических заболеваний;
- 5) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку состояния и заполнение опросников.

В исследовании приняли участие 415 пациентов (319 женщин и 96 мужчин, средний возраст — 35,7±7,8 года; табл. 1). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рис. 1. Было проанализировано 1660 приступов.

Согласно Консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) по определению эффективного лечения приступа мигрени и неэффективности триптанов [9], для эффективного купирования приступа необходимо достижение в течение 2 ч после приема препарата и поддержание в течение не менее 24 ч уменьшения ГБ с тяжелой или умеренной до легкой или отсутствующей. Соответствующий алгоритм был использован при анализе эффективно купированных приступов и в нашем исследовании.

Указанный выше Консенсус EHF также предлагает алгоритм определения пациента как реагирующего (респондер) или не реагирующего (нереспондер) на триптан на основе оценки ответа на последовательные приступы.

Так, чтобы пациент считался ответившим на терапию триптаном (респондером), необходимо, чтобы были купированы три приступа из четырех (рис. 2).

На основе алгоритма было рассчитано число пациентов, ответивших на терапию препаратом Релонова. При анализе данных часть результатов была исключена из анализа по причине низкой интенсивности ГБ по ВАШ на исходном этапе до приема препарата. Таких исключенных

пациентов было 24 (5,8%). По включенным в анализ пациентам были получены следующие данные: респондеры – 352 пациента (90,03%), нереспондеры – 39 пациентов (9,97%).

В исследовании пациентам было предложено поделиться впечатлением от проведенного лечения после купирования приступа препаратом Релонова по шкале PGI-I, которая подразумевает семь степеней (табл. 2)

Статистическая обработка результатов. При анализе параметров эффективности все пропущенные данные о пациентах, которые выбыли из исследования ранее намеченного протоколом времени, заменены результатами последнего наблюдения, полученными у больного перед выбыванием из исследования, т. е. использован статистический метод замещения данных последним доступным наблюдением пациента (LOCF).

Уровень статистической значимости (ошибка первого рода) для всех статистических критериев принят равным 0,05 (5%).

Для статистической обработки результатов использовалась «популяция полного анализа» (Full Analysis Set), включавшая в себя всех пациентов, которые подписали информированное согласие, у которых не было отклонений от протокола и по которым есть данные о приеме хотя бы одной дозы препарата Релонова.

Для оценки безопасности использовалась «популяция безопасности» (Safety Set), включавшая в себя всех пациентов, которые подписали информированное согласие и приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Статистический анализ выполнен с помощью программной среды статистических расчетов R, версия 4.3.1.

Для анализа нормально распределенных количественных переменных использованы параметрические критерии: критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ.

Для переменных, законы распределения которых отличны от нормального, и/или если в данных имеются выбросы, не позволяющие корректно описать распределения с помощью средних значений и стандартных отклонений, а также в случае, если размер выборки не позволяет точно определить характер распределения, использованы непараметрические критерии: критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна, дисперсионный анализ Фридмана.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики выборки пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Пол	Число пациентов, n (%)	Возраст, годы, M±SD	p (тест Манна–Уитни)
Мужчины	96 (23)	35,2±8,34	0,525
Женщины	319 (77)	35,8±7,69	
Всего	415 (100)	35,7±7,84	

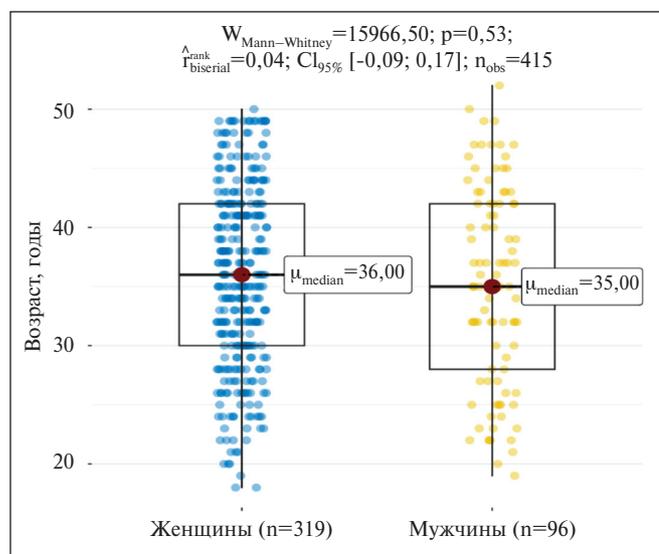


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту
Fig. 1. Distribution of patients by gender and age

Первый прием	○	×	○	○	○	○	×	×
Второй прием	○	○	×	○	○	×	○	×
Третий прием	○	○	○	×	×	×	×	
Четвертый прием		○	○	○	×			
РЕШЕНИЕ	Р	Р	Р	Р	Н	Н	Н	Н
○	Эффективное лечение одного мигренозного приступа							
×	Неэффективное лечение одного мигренозного приступа							

Рис. 2. Определение пациента как реагирующего (респондер – Р) или не реагирующего (нереспондер – Н) на триптан на основе оценки ответа на последовательные приступы
Fig. 2. Defining patient as a responder or non-responder to a triptan based on response during consecutive attacks

Таблица 2. Шкала PGI-I
Table 2. PGI-I scale

Состояние	Балл
Значительно лучше	1
Лучше	2
Немного лучше	3
Без изменений	4
Немного хуже	5
Хуже	6
Значительно хуже	7

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Динамика количественных переменных описана с указанием среднего и/или медианного значения разницы показателя между визитами (Δ , «дельты») и приведена в абсолютных единицах и процентах от начального значения.

Статистическая значимость изменений значения переменных в группе определялась с использованием парных вариантов статистических критериев (тестов для зависимых выборок).

Таблица 3. Характеристика частоты приступов до начала терапии

Table 3. Characteristics of attack frequency before therapy

Пациенты	M	Me	Min	Max	Q25	Q75	SD	p (тест Манна–Уитни)
С аурой (n=125)	6,59	5	2	25	4	7	4,14	0,463
Без ауры (n=290)	6,78	5	1	28	4	8	3,92	
Всего	6,72	5	1	28	4	8	3,99	

Примечание. M – среднее значение; Me – медиана; min – минимальное значение; max – максимальное значение; Q25 – нижний квартиль (25-й перцентиль); Q75 – верхний квартиль (75-й перцентиль); SD – стандартное отклонение (здесь и далее).

Описательная статистика приведена для всех значимых переменных для каждой группы пациентов. Помимо этого, проведен анализ объединенных групп пациентов для описания общей выборки. Результаты расчетов описательной статистики оформлены в виде таблиц, диаграмм и графиков.

Результаты. Характеристика частоты приступов до начала терапии представлена в табл. 3. Согласно полученным результатам, частота приступов не различается между пациентами с аурой и без ауры. Включенные пациенты имели достаточно высокую частоту приступов с числом дней с мигренью в месяц в среднем $6,72 \pm 3,99$.

У пациентов с аурой наиболее частым ее проявлением было кратковременное нарушение зрения, что видно на рис. 3.

Показатели эффективности. Оценка эффективности купирования приступов мигрени по 100-балльной ВАШ, представленная в табл. 4, показала, что средняя интенсивность приступов составила $69,44 \pm 16,59$ балла, что говорит о мигрени с умеренной/высокой интенсивностью ГБ. Уже через 30 мин выраженность ГБ уменьшалась до низкой интенсивности. Через 2 ч средняя интенсивность боли по ВАШ составила всего $14,38 \pm 18,03$ балла, что соответствует практически отсутствующей ГБ. Статистически значимое снижение баллов ВАШ наблюдается во всех временных точках ($p < 0,001$).

В относительных величинах через 30 мин от момента приема препарата отмечено уменьшение интенсивности ГБ на 45%, через 2 ч – на 81% (рис. 4). Статистически значимые изменения степени боли отмечены во всех временных точках ($p < 0,0001$).

На диаграмме распределения пациентов по степени боли по ВАШ (рис. 5) представлены данные, которые демонстрируют, что после приема препарата Релонва боль была слабой или полностью отсутствовала через 30 мин у 52% пациентов, через 1 ч – у 76% пациентов, через 2 ч – у 93% пациентов, через 4 ч – у 99% пациентов, через 24 ч – у 99% пациентов. Снижение значений показателя ВАШ было клинически и статистически значимым начиная с 30 мин от приема препарата ($p < 0,0001$). Полное отсутствие боли наблюдается через 2 ч у 44% пациентов, через 4 ч – у 56% пациентов, через 24 ч – у 89% пациентов. Возврат ГБ произошел в 8,8% приступов.

Помимо оценки динамики ГБ боли был проведен анализ нарушения общего состояния пациентов и частоты приема дополнительных

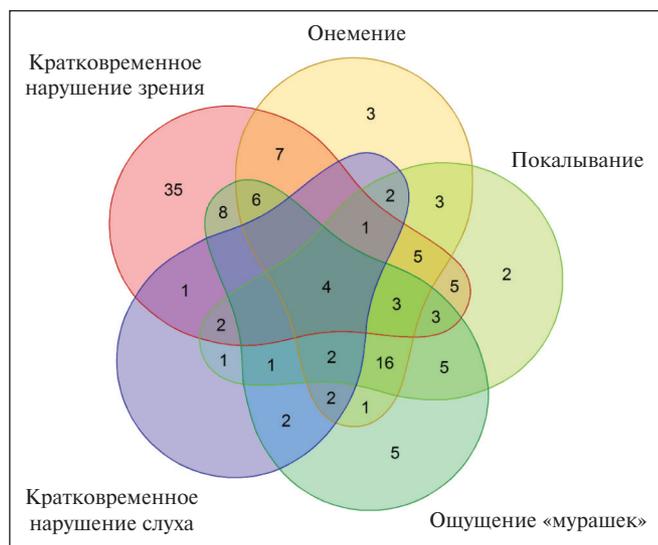


Рис. 3. Диаграмма Венна: сочетание проявлений ауры в выборке пациентов во время 1-го визита

Fig. 3. Venn diagram: combination of aura manifestations in patients at the first visit

Таблица 4. Описательная статистика результатов по ВАШ, баллы

Table 4. Descriptive statistics of the Visual Analogue Scale (VAS) results, scores

Время после приема препарата	M	Me	Min	Max	Q25	Q75	SD
До терапии	69,44	70	6	100	60	80	16,59
30 мин	40,84	40	0	100	20	60	25,41
1 ч	24,97	20	0	100	1	40	23,13
2 ч	14,38	5	0	100	1	30	18,03
4 ч	7,57	1	0	80	1	10	12,59
24 ч	2,15	1	0	70	0	1	6,19

обезболивающих препаратов в каждой из временных точек (табл. 5).

Общее состояние статистически значимо улучшается через 1, 2 и 4 ч относительно 30 мин после приема препарата ($p < 0,001$). К 4 ч улучшения наблюдаются у 97,3–98,3% пациентов. Прием анальгетиков статистически значимо снижается к 1 ч после приема препарата ($p < 0,001$). Изменения частоты приема анальгетиков после 1 ч статистически не значимо, доля пациентов, принимающих анальгетики на 2-м часу и позже, не превышает 0,5–2%.

Средний балл по шкале PGI-I составил $1,33 \pm 0,55$ балла (Me 1 [1; 2], стандартная ошибка среднего – 0,03), что говорит об улучшении состояния пациентов. Также интересным представляется распределение пациентов по баллам (табл. 6). Так, 71% пациентов отметили, что им стало значительно лучше после применения препарата Релонова и купирования приступа мигрени. Это говорит об отсутствии у этих пациентов не только ГБ, но и сопутствующих симптомов, а также побочных эффектов от терапии.

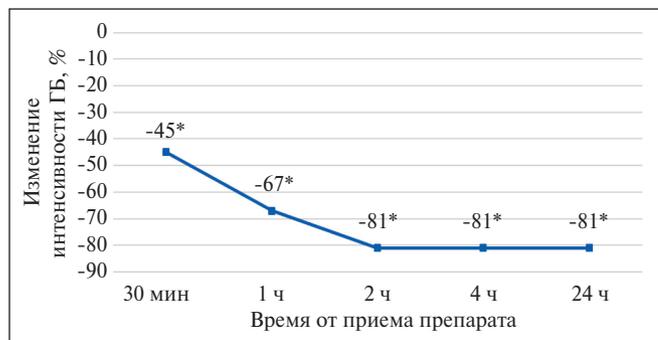


Рис. 4. Динамика изменения интенсивности ГБ по ВАШ (усредненной по всем приступам) относительно значений до приема препарата, %.
* – $p < 0,0001$

Fig. 4. Dynamics of changes in headache intensity according to VAS (averaged over all attacks), relative to the values before taking the medication, %.
* – $p < 0,0001$

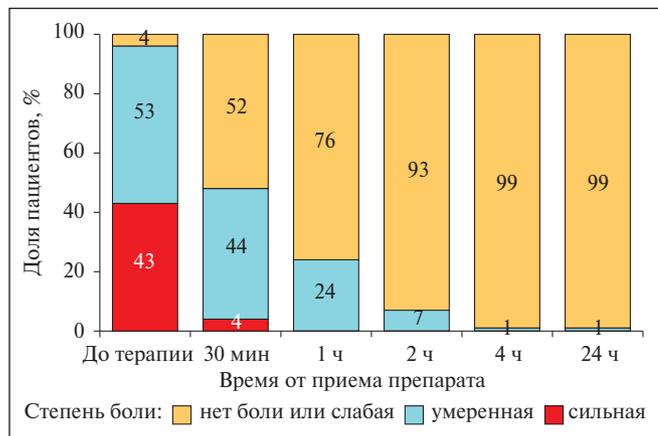


Рис. 5. Диаграмма распределения пациентов ($n=415$) по степени боли по ВАШ (усредненной по всем приступам)

Fig. 5. Diagram of the distribution of patients ($n=415$) by pain intensity according to VAS (averaged over all attacks)

На вопрос «Желаете ли Вы далее принимать препарат Релонова?» 412 (99%) пациентов ответили «Да».

Переносимость. Терапия препаратом Релонова была безопасной и в подавляющем большинстве случаев переносилась пациентами хорошо. Не было зарегистрировано каких-либо серьезных нежелательных реакций на фоне проводимой терапии. Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 17 пациентов (4% общей выборки). Ни в одном случае НЯ не представляли угрозы для жизни или здоровья пациентов. Виды НЯ приведены в табл. 7.

На фоне применения препарата Релонова было отмечено 31 НЯ, наиболее частыми были головокружение (3,37%), слабость/разбитость (2,89%), сонливость (2,41%), тошнота (2,17%), дрожь в руках / внутренняя дрожь (1,20%). При этом все НЯ были отмечены как незначительные и не привели к отмене препарата.

Обсуждение. По данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень занимает второе место в топ-10 причин нетрудоспособности [2]. Учитывая тяжесть ГБ и высокую потребность пациентов в ее контроле, поиск препарата, который может эффективно и с хорошей переносимостью купировать приступы мигрени, является приоритетной задачей клинической практики. Триптаны были разработаны как препараты специфической терапии приступов мигрени, на данный момент в мировой практике применяются семь триптанов, но в России зарегистрированы только

Таблица 5. Динамика изменения показателей эффективности терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Dynamics of indicators of the efficacy of the therapy, Me [25th; 75th percentile]

Время после приема препарата	Доля пациентов, %	
	с нарушением общего состояния	принимавших анальгетики
30 мин	47 [39; 57]	14 [11; 17]
1 ч	22 [18; 27]	2 [0; 3]
2 ч	6 [3; 9]	1 [0; 1]
4 ч	3 [2; 3]	1 [0; 1]
24 ч	1 [1; 1]	1 [0; 2]

Таблица 6. Оценка пациентами общего впечатления от лечения по шкале PGI-I

Table 6. Patients' overall impression of the treatment according to the PGI-I scale

Баллы	Число пациентов, n (%)
1	294 (70,8)
2	106 (26)
3	14 (3)
4	1 (0,2)

четыре из них: суматриптан, элетриптан, золмитриптан и недавно появившийся ризатриптан [10].

Релонова является воспроизведенным (генерическим) препаратом ризатриптана, разработанным российской фармацевтической компанией «НоваМедика». Следует отметить, что оригинальный препарат Максалт производства «Мерк Мануфактуринг Дивижн» (Великобритания) в России не зарегистрирован. Ранее было проведено исследование биоэквивалентности [11], показавшее, что препараты Релонова и Максалт являются биоэквивалентными.

Нами было проведено открытое несравнительное наблюдательное исследование российского ризатриптана 10 мг в таблетках (Релонова). В исследовании приняли участие 415 пациентов из амбулаторных клиник страны.

Пациентам было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени, приняв препарат Релонова в начале приступа ГБ. В анализ вошло 1660 приступов. Пациенты заполняли дневники ГБ, регистрируя ее интенсивность через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч от момента приема препарата. Помимо интенсивности ГБ, фиксировались наличие ауры перед приступом, нарушение общего состояния, прием дополнительных обезболивающих препаратов, оценка состояния самим пациентом после купирования приступа по шкале PGI-I и желание продолжать применение препарата Релонова при последующих приступах мигрени.

Как было указано выше, эффективность купирования приступов оценивалась по критериям Консенсуса ЕНФ по определению эффективного лечения приступа мигрени и неэффективности триптанов [9].

Согласно данным критериям, после приема препарата Релонова боль была слабой или полностью отсутствовала через 30 мин у 52% пациентов, через 1 ч — у 76% пациентов,

через 2 ч — у 93% пациентов, через 4 ч — у 99% пациентов, через 24 ч — у 99% пациентов.

Представленные данные свидетельствуют о высоком постоянстве эффекта препарата Релонова, что подтверждает полученные ранее данные по ризатриптану [12].

Полученные данные в первую очередь интересно сравнить с результатами, касающимися оригинального препарата ризатриптана (Максалт). Но данные рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы по нему были опубликованы в 1998 г. [13], когда применялись немного другие критерии эффективного купирования приступа, а именно — через 2 ч оценивались два параметра: полное отсутствие боли и облегчение боли. Для сравнения нами были взяты и эти результаты. После приема препарата Релонова через 2 ч боль полностью отсутствовала у 44% пациентов, облегчение боли зарегистрировано у 98% пациентов. В РКИ III фазы оригинального ризатриптана 10 мг (Максалт) было отмечено облегчение ГБ в 71% случаев и полное ее исчезновение в 42%. В другом исследовании ризатриптана, проведенном С.G. Dahlöf и соавт. [14], 86% пациентов отметили облегчение боли, а 48% — ее полное отсутствие. Помимо этого, в исследовании отмечено высокое постоянство эффекта ризатриптана, составившее 60% для ослабления боли при изучении трех последовательных приступов. Постоянство эффекта ризатриптана отмечено и в другом исследовании. J. Pascual и соавт. [15] отметили, что ризатриптан 10 мг, так же как 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. В нашем исследовании доля респондеров, у которых было купировано не менее трех из четырех приступов на основе алгоритма Консенсуса [9], составила 90%.

Еще в одной работе J.U. Adelman и соавт. [16], проводившие сравнение эффективности перорального ризатриптана 10 мг с пероральными дозами суматриптана, наратриптана и золмитриптана, получили лучшие результаты для ризатриптана в сравнении с остальными указанными триптанами в отношении отсутствия ГБ через 2 ч. Доля таких пациентов, получающих терапию пероральным ризатриптаном, составляла от 40 до 45% в зависимости от триптана сравнения.

В связи с этим можно заключить, что полученные в рамках нашего исследования результаты по купированию ГБ соотносятся с ранее полученными данными, относящимися к оригинальному ризатриптану.

Значимым недостатком лечения приступов мигрени является возврат ГБ в течение 24 ч примерно у 30–40% пациентов, принимавших триптаны, у которых первоначально наблюдалось облегчение боли после приема первой дозы препарата [17–19]. Поэтому снижение вероятности рецидива ГБ — еще один важный атрибут эффективного при мигрени лекарственного средства [20]. В нашем исследовании возврат ГБ через 24 ч отмечен в 8,8% приступов, что говорит о низкой частоте рецидивов.

Значимое снижение интенсивности ГБ по ВАШ на 45% от исходного уровня было отмечено нами уже через 30 мин после приема таблетки, что аналогично РКИ, где наиболее ранний эффект также наступал через 30 мин и поддерживался на протяжении 4 ч [21].

Таблица 7. *НЯ, зарегистрированные на фоне терапии препаратом Релонова*

Table 7. *AEs registered during therapy with Relonova*

НЯ	Число пациентов, n (%)
Головокружение	14 (3,37)
Слабость/разбитость	12 (2,89)
Сонливость	10 (2,41)
Тошнота	9 (2,17)
Дрожь в руках / внутренняя дрожь	5 (1,20)
Тяжесть в голове	2 (0,48)
Сухость во рту	2 (0,48)
Потливость	1 (0,24)
Тахикардия	1 (0,24)
Сдавление в грудной клетке	1 (0,24)
Тяжесть в голове	1 (0,24)
Покалывание в коже головы	1 (0,24)
Всего НЯ	31 (7,47)

В число вторичных конечных точек исследования также входили динамика нарушения общего состояния, прием других анальгетиков и оценка пациентом общего впечатления от лечения препаратом Релонова (шкала PGI-I).

Приступ мигрени значительно влияет на общее состояние пациента и может приводить к необходимости постельного режима в случае тяжелых приступов. По этой причине в исследовании отслеживалась динамика нарушения общего состояния после приема препарата. Через 30 мин от момента приема препарата Релонова нарушение общего состояния отмечали 47% пациентов, через 1 ч – уже 22%, через 2 ч – лишь 6%, через 4 ч – 3% и через 24 ч – 1%. Такая динамика согласуется и имеет прямую корреляцию со скоростью облегчения ГБ.

Дополнительные обезболивающие препараты пациенты принимали в 19% приступов. В РКИ наблюдаются несколько разноречивые результаты по данному параметру. Так, в РКИ III фазы по Максалту дополнительные обезболивающие принимались примерно с такой же частотой (17%) [13]. В другом исследовании 39% пациентов принимали дополнительные обезболивающие в течение 24 ч после приема первой таблетки ризатриптана 10 мг (Максалт) [16]. Таким образом, частота приема дополнительных обезболивающих после приема препарата Релонова в течение 24 ч также была сравнима с данными ряда исследований оригинального препарата.

Удовлетворенность пациента проведенным лечением имеет большое значение в последующем, в отношении как приверженности лечению, так и повышения качества жизни, поскольку пациент, страдающий мигренью, может иметь под рукой препарат, который в большинстве случаев поможет справиться с приступом и не отвлекаться от текущих дел. В рамках нашего исследования проводилась оценка пациентом общего впечатления от лечения по шкале

PGI-I. Средний балл по шкале составил 1,33, что свидетельствует об улучшении состояния. При этом 71% пациентов отметили, что им стало значительно лучше после применения препарата Релонова и купирования приступа мигрени, это говорит об отсутствии у данных пациентов не только ГБ, но и сопутствующих симптомов, а также побочных эффектов от терапии. В завершение проводился опрос пациентов о желании продолжить в последующем применять препарат Релонова, и на данный вопрос 99% пациентов ответили утвердительно.

НЯ наблюдались в нашем исследовании у 17 (4%) пациентов в сравнении с 30,7% в РКИ III фазы по Максалту [8], их выраженность и структура были сходными. Наиболее часто возникали головокружение, общая слабость (астения), сонливость.

Проведенное нами исследование имеет присущие для исследований реальной клинической практики *ограничения*, что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных.

Заключение. Препарат Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) продемонстрировал высокую эффективность в реальной клинической практике, приведя к облегчению ГБ через 2 ч в 98% и полному ее исчезновению в 44% приступов, тем самым показав сходную эффективность с оригинальным препаратом ризатриптана Максалтом. Второй аспект, важный при купировании приступа, а именно – скорость эффекта, также был на высоком уровне. Уже через 30 мин пациенты отмечали ослабление ГБ. Применение дополнительных обезболивающих препаратов потребовалось в 19% случаев. НЯ были отмечены у 8% пациентов, что говорит о хорошей переносимости препарата. Препарат Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) является эффективным и безопасным для купирования приступов мигрени и может быть рекомендован для использования в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al.; GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32647-8
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia*. 1989;9 Suppl 9:23–33. doi: 10.1111/J.1468-2982.1989.TB00069.X
- Diener HC, Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(2):159–70. doi: 10.1517/13543784.13.2.159
- Silberstein SD, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012;32(1):6–38. doi: 10.1177/0333102411417900
- Saxena PR, Ferrari MD. Serotonin receptors and migraine: therapeutic implications. *Drugs*. 1989;38(5):145–55. doi: 10.2165/00003495-198938050-00001
- Tfelt-Hansen P, De Vries P. Clinical pharmacology of 5-HT_{1B/1D} receptor agonists in migraine. *Drugs*. 2000;60(6):1259–87. doi: 10.2165/00003495-200060060-00006
- 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
- По данным Государственного реестра лекарственных средств. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru> [According to the State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.)].
- 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. [Khokhlov AL, Leikin ZN. Comparative clinical study of the pharmacokinetics and bioequivalence of rizatriptan drugs Relonova and Maxalt. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8):1–7. doi: 10.17116/jnevro20231230811 (In Russ.)].

12. 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
13. Teall J, Tuchman M, Cutler N, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache*. 1998 Apr;38(4):281-7. doi: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804281.x
14. Dahlöf CG, Lipton RB, McCarroll KA, et al. Within-patient consistency of response of rizatriptan for treating migraine. *Neurology*. 2000 Nov 28;55(10):1511-6. doi: 10.1212/wnl.55.10.1511
15. 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
16. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, et al. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1377-83. doi: 10.1212/wnl.57.8.1377
17. Pascual J, Vega P, Diener HC, et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):455-61. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00069.x
18. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1210-8. doi: 10.1212/wnl.49.5.1210
19. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology*. 1997 Dec;49(6):1485-90. doi: 10.1212/wnl.49.6.1485
20. 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
21. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache*. 1998 Nov-Dec;38(10):748-55. doi: 10.1046/j.1526-4610.1998.3810748.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.06.2024/26.09.2024/27.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «НоваМедика». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

The article is sponsored by NovaMedica. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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/0000-0003-0206-5679>

Данилов А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>

Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>

Якупов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>

Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>