



Релонова в реальной клинической практике: что показал опыт наблюдательных исследований

Эффективности и безопасности применения препарата Релонова в целях повышения функционирования и качества жизни пациентов с мигренью был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XV Междисциплинарного международного конгресса Manage Pain («Управляй болью») (Москва, 5 ноября 2024 г.).

Опыт применения ризатриптана в таблетках на амбулаторном приеме

Как отметила президент Российского общества по изучению головной боли, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Гюзель Рафкатовна ТАБЕЕВА, универсальная стратегия лечения мигрени заключается в купировании приступов. Всем пациентам с мигренью назначают лекарственные средства (ЛС) для купирования головной боли (ГБ), причем выбор препаратов первой, второй и третьей линий осуществляется на основании ступенчатого и стратифицированного подхода с учетом эффективности, переносимости, стоимости и доступности ЛС. Важнейшим критерием их эффективности считаются показатели качества жизни. При этом предпочтения пациентов служат ключевой характеристикой, определяющей выбор ЛС.

Согласно данным исследования реальной клинической практики с участием 280 тыс. пациентов и анализом более 3 млн приступов мигрени, большинство (65,5%) пациентов отдадут предпочтение одному ЛС, купирующему боль и все сопровождающие ее симптомы. Триптанов характеризуются самым высоким процентом зарегистрированных положительных

результатов лечения. За триптанов следуют препараты спорыньи, противорвотные ЛС и опиоиды.

В августе 2024 г. были опубликованы рекомендации Международного общества по борьбе с головной болью (IHS) по фармакологическому лечению мигрени, в которых выделены 17 ключевых вопросов¹. Профессор Г.Р. Табеева перечислила пять наиболее значимых из них. Согласно рекомендациям, всем пациентам с мигренью, не ответившим на лечение анальгетиками или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые применялись в соответствующих дозах в начале приступа, показан переход на триптан. При недостаточной эффективности перорального триптана, принятого в начале приступа, рекомендуется увеличить дозу. Если ответ недостаточен, необходимо перейти на иной способ введения или другой триптан. При наличии симптомов тошноты и/или рвоты, которые не поддаются лечению, к схеме терапии целесообразно добавлять противорвотное средство. Применение гепантов и дитанов рассматривается у пациентов с мигренью, у которых триптанов в монорежиме или комбинированная терапия неэффективны.

Важным показателем эффективности препаратов служит число больных, которых необходимо пролечить (number needed to treat – NNT) определенным препаратом для достижения благоприятного исхода по сравнению с плацебо. Для идеального препарата показатель NNT равен 1. Наиболее оптимальный показатель имеет ризатриптан. Например, для парацетамола NNT составляет 12, для аспирина – 8,1, для ризатриптана – всего 3,1. Не случайно в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ризатриптан демонстрирует преимущество перед другими препаратами по этому показателю. Согласно результатам рандомизированного клинического исследования, на терапии пероральным ризатриптаном 5 и 10 мг ответили 62 и 71% пациентов с мигренью соответственно, причем более чем в 35% случаев отмечалось полное купирование симптомов по сравнению с плацебо.

Для пациентов с мигренью важным свойством препарата является быстрое наступление эффекта. Показано, что ответ на ризатриптан 10 мг наступает через 30 минут, на ризатриптан 5 мг – через 60 минут после приема, максимальный эффект наблюдается через два часа по сравнению с плацебо².

Данные метаанализа и Кокрейновского обзора результатов двойных

¹ Puledda F, Sacco S., Diener H.-C., et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024; 44 (8): 3331024241252666.

² 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; 38 (4): 281–287.

³ Ferrari M.D., Loder E., McCarroll K.A., Lines C.R. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. Cephalalgia. 2001; 21 (2): 129–136.



XV Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain

слепых плацебо-контролируемых исследований ризатриптана 5 и 10 мг продемонстрировали достижение достоверных ответов по всем исследуемым параметрам³. Наиболее оптимальным для купирования ГБ признан пероральный ризатриптан в дозе 10 мг.

Высокая эффективность ризатриптана 10 мг подтверждена результатами ретроспективных сравнительных исследований. Так, через два часа после приема у значительно большего числа пациентов, принимавших ризатриптан 10 мг, по сравнению с пациентами, получавшими суматриптан 50 и 100 мг, наратриптан 2,5 мг и золмитриптан 2,5 мг, отсутствовали симптомы мигрени⁴.

По данным программы Adelphi, качество жизни и производительность труда у пациентов с мигренью, которые недостаточно отвечают на терапию триптанами, значительно хуже, чем у «ответчиков»⁵. Анализ логистической регрессии выявил связь между недостаточной реакцией на триптаны и факторами, связанными со злоупотреблением ЛС, недостаточной профилактикой.

В крупном американском исследовании реальной клинической практики с участием 5188 пациентов с мигренью сравнивали купирование двух приступов на фоне приема ризатриптана 10 мг и не триптанов через 24 часа после лечения. Подтверждено преимущество ризатриптана 10 мг перед не триптанами в снижении выраженности ГБ через 30 минут после приема (23 против 18%), через два часа (67 против 37%), а также в купировании ГБ через два часа после приема (51 против 31%) и удовлетворенности пациентов лечением (74 против 53%).

В другом исследовании реальной клинической практики сравнивали скорость обезболивания двух приступов мигрени у 1489 пациентов на фоне применения ризатриптана 10 мг и не триптанов. Доля пациентов с обезболиванием с помощью ризатриптана 10 мг была несколько выше, чем с помощью не триптанов (87,3 против 81,6%), значительно выше была и удовлетворенность пациентов лечением (66,7 против 52,7%).

В ходе опроса потребителей аптечной сети оценивали эффективность ризатриптана и нетриптановых ЛС. Результаты опроса подтвердили преимущество ризатриптана перед нетриптановыми ЛС по таким параметрам, как облегчение ГБ через 30 минут с момента приема и через два часа, купирование ГБ через два часа и возврат к функционированию, а также удовлетворенность пациентов лечением.

В открытом проспективном исследовании у 1353 пациентов с мигренью оценивали влияние терапии ризатриптаном на показатели дезадаптации⁶. Установлено, что через два часа после приема ЛС вероятность возникновения какого-либо нарушения функционирования была более чем в пять раз выше у пациентов после нетриптановой терапии по сравнению с пациентами, получавшими ризатриптан. Пациенты, принимавшие ризатриптан, в два раза чаще возвращались к нормальному функционированию.

В сравнительном открытом исследовании оценивали терапию приступов мигрени золмитриптаном и ризатриптаном у пациентов, не ответивших на терапию суматриптаном. Ризатриптан продемонстрировал более выраженный

эффект по сравнению с золмитриптаном в снижении боли через 30 минут приема (81 против 73%), в обезболивании через два часа (24 против 20%) и через восемь часов (58 против 45%) при сопоставимом постоянстве эффекта (80 против 81%)⁷.

На российском фармацевтическом рынке появился новый эффективный триптан в таблетированной форме – препарат Релонова (ризатриптан 10 мг). Препарат Релонова характеризуется рядом доказанных преимуществ:

- на 32% эффективнее суматриптана купирует мигренозную боль;
- начинает действовать через 30 минут после приема;
- имеет хорошие показатели безопасности и переносимости.

В 2023–2024 гг. была проведена несравнимая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности препарата Релонова в купировании приступов мигрени в реальной практике. В исследование были включены 415 пациентов (319 женщин и 96 мужчин; средний возраст – 35,7 года) с мигренью с аурой и без ауры.

Критерии включения: диагноз мигрени с аурой или без ауры; возраст от 18 до 50 лет; наличие приступов средней/тяжелой интенсивности; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 50 лет; приступ легкой степени тяжести; сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся противопоказанием к приему триптанов; тяжелая почечная/печеночная недостаточность и другие тяжелые соматические заболевания; психические заболевания, затрудняющие адекватную оценку

⁴ Láinez M.J. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2006; 2 (3): 247–259.

⁵ Lombard L., Farrar M., Ye W., et al. 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.

⁶ Pascual J., García-Moncó C., Roig C., et al. Rizatriptan 10-mg wafer versus usual nontriptan therapy for migraine: analysis of return to function and patient preference. *Headache.* 2005; 45 (9): 1140–1150.

⁷ Mathew N.T., Kailasam J., Gentry P., Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache.* 2000; 40 (6): 464–465.



состояния и заполнение опросников.

Динамика интенсивности приступов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивалась через 30 минут, один, два, восемь и 24 часа от начала приема препарата Релонова. Согласно полученным результатам, уже через 30 минут после приема Релоновы интенсивность боли по ВАШ снизилась с 69 до 41 балла и продолжала снижаться, достигнув 25 баллов через час, 14 баллов через два часа, 8 баллов через четыре часа и 2 баллов через 24 часа. Возврат ГБ через 24 часа отмечался на фоне лишь 8,8% приступов, что свидетельствовало о низкой частоте рецидивов. У 90% респондентов купировалось не менее трех из четырех приступов.

Влияние терапии препаратом Релонова на функционирование было эффективным: количество

пациентов с общим нарушением состояния функционирования последовательно снижалось с 42% через 30 минут после приема до 1% через 24 часа после приема препарата. Не случайно лечение мигрени препаратом Релонова было высоко оценено пациентами. Оценка проводилась по шкале глобального впечатления PGI: 71% пациентов отметили значительное улучшение, 26% пациентов – улучшение состояния, 99% пациентов выразили желание принимать препарат Релонова далее. Нежелательные явления (НЯ) отмечались всего в 7,5% случаев. Наиболее частыми были головокружение, слабость, сонливость и тошнота. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

✓ препарат Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) высокоэффективен в реальной клинической практике, способствует

облегчению ГБ через два часа после приема в 98% случаев и полному ее исчезновению в 44% случаев, тем самым демонстрирует эффективность, сходную с таковой оригинального препарата ризатриптана (Максалт);

- ✓ через 30 минут после приема препарата Релонова пациенты отмечают снижение выраженности ГБ;
- ✓ в дополнительных обезболивающих ЛС нуждаются всего 19% пациентов;
- ✓ НЯ имеют место менее чем у 8% пациентов, что говорит о хорошей переносимости препарата. Таким образом, Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) является безопасным и эффективным в купировании приступов мигрени ЛС и может быть рекомендован для использования в рутинной практике.

Эффективное купирование приступа мигрени: критерии консенсуса в реальной клинической практике

По словам профессора кафедры нервных болезней ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врача-невролога Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. академика А. Вейна, д.м.н. Елены Глебовны ФИЛАТОВОЙ, в настоящее время в международных и российских рекомендациях используется стратифицированный подход к лечению мигрени, предусматривающий назначение ЛС в зависимости от степени тяжести приступа. При легких приступах назначают НПВП, при средних – НПВП в высоких дозах, а при их неэффективности и тяжелых приступах – триптаны.

В мировой практике используются семь триптанов. В России зарегистрированы четыре: суматриптан, золмитриптан, элетриптан и ризатриптан. Российский таблетированный ризатриптан 10 мг Релонова прошел регистрацию в январе 2023 г.

Все триптаны имеют сходный механизм действия: блокируют 5HT_{1D}-рецепторы, расположенные на пресинаптических окончаниях тройничного нерва, препятствуя выделению вазоактивных нейропептидов тройничным нервом, главным из которых является пептид, родственный гену кальцитонина (calcitonin gene-related peptide, CGRP) и вызывающий нейровоспаление и вазодилатацию. Триптаны также взаимодействуют

с 5HT_{1B}-рецепторами гладкомышечной клетки в сосудистой стенке, сужая расширенные во время приступа мигрени сосуды оболочки мозга. Триптаны способны ингибировать передачу возбуждения через нейроны второго порядка тригемино-васкулярного комплекса. Таким образом, эффективность клинического действия триптанов обусловлена тремя механизмами, влияющими на патогенез приступа мигрени⁸.

Около 30% пациентов с мигренью не отвечают на терапию триптанами. В то же время отсутствия ответа на конкретный триптан во время одного приступа недостаточно для экстраполяции плохого ответа на весь класс этих ЛС. Пациенты могут реагировать на тот же триптан во время другого приступа или на более высокую дозу и другую форму того же триптана либо триптана другого типа⁹.

⁸ Dahlof C., Lines C. Rizatriptan: a new 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the treatment of migraine. Expert Opin. Investig. Drugs. 1999; 8 (5): 671–685.

⁹ Sacco S., Lampl C., Amin F.M., 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; 23 (1): 133.



XV Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain

Предикторами ответа на лечение триптанами служат биодоступность, время введения и быстрое начало действия, более длительный период полувыведения, связанный с более низкой частотой рецидива, наличие сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фоно- и фотофобия), нормализация повышенных уровней CGRP, злоупотребление анальгетиками. Однако из-за межиндивидуальной вариабельности перечисленные предикторы пока не удается использовать в клинической практике.

Фармакокинетика триптанов неодинакова, что может отражаться на эффектах.

Показано, что ризатриптан характеризуется более высокой биодоступностью, чем суматриптан и золмитриптан (45 против 14–17 и 40% соответственно). Ризатриптан демонстрирует самую быструю максимальную концентрацию в крови среди всех пероральных триптанов (от 0,7 до 1,5 часа и самый короткий период полувыведения (2–2,5 часа). Этим можно объяснить отличия в эффектах¹⁰.

Согласно консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) 2022 г., тактика лечения определяется эффективностью/неэффективностью триптана⁹. Эффективность триптана рекомендуется оценивать в четырех приступах: если в трех из четырех приступов препарат эффективен (респондер), лечение им можно продолжить. Если триптан неэффективен в двух из четырех приступах (нореспондер), его следует заменить другим. Неэффективность двух триптанов

свидетельствует о наличии резистентности, неэффективности трех триптанов – о рефрактерности больного к данному классу препаратов. Пациентам, рефрактерным к триптанам, можно проводить профилактическую терапию гепантами или дитанами.

Препарат Релонова (ризотриптан 10 мг) является дженериком. В связи с этим было проведено открытое рандомизированное одноцентровое перекрестное сравнительное исследование с однократным приемом препарата Релонова 10 мг и оригинального препарата Максалт 10 мг здоровыми добровольцами натошак¹¹. Биоэквивалентность препаратов ризатриптана была доказана. Переносимость препаратов была хорошей. В ходе исследования зарегистрировано 29 НЯ легкой степени тяжести, при этом количественный и качественный состав исследуемого препарата и препарата сравнения был схож. Таким образом, препарат Релонова биоэквивалентен препарату Максалт и имеет сопоставимый с ним хороший профиль безопасности¹¹.

На базе Клиники головной боли им. А. Вейна проведено открытое несравнительное постмаркетинговое исследование эффективности и безопасности российского таблетированного ризатриптана 10 мг (Релонова) в купировании приступов мигрени¹². В исследовании приняли участие 30 пациентов (26 женщин и 4 мужчины; средний возраст – 38,7 ± 9,3 года). Длительность заболевания – 19,6 ± 11,4 года, среднее количество дней мигрени в месяц – 9,5. Большинство (67%) пациентов страдали эпизодической формой

мигрени, 33% – хронической, у 20% пациентов приступы мигрени протекали с аурой. Поскольку набор пациентов осуществлялся в специализированной клинике, 20 (67%) из них получали профилактическую терапию. Медиана оценки по опроснику HIT-6 составила 60 баллов. Респондеров было 19 (63%).

Согласно протоколу исследования, каждому пациенту было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени (всего 120 приступов). В итоге купировано 102 приступа. В остальных случаях пациенты отказались от использования препарата Релонова из-за его недостаточной эффективности. При оценке динамики выраженности ГБ и сопутствующих симптомов в анализ было включено 99 приступов из 102 зафиксированных. Три приступа исключили из анализа по причине неполного заполнения дневников ГБ.

Анализ дневников ГБ показал, что облегчение или купирование боли через два часа после приема препарата отмечалось в 86% приступов, через 24 часа – в 87% приступов. Отсутствие боли через два часа после приема препарата наблюдалось в 45% приступов, а через 24 часа боль отсутствовала в 68% приступов.

Таким образом, полученные результаты вполне сопоставимы с результатами рандомизированного контролируемого исследования оригинального ризатриптана 10 мг: облегчение ГБ в 71% случаев и ее полное исчезновение в 42% случаев¹³.

В другом исследовании оригинальный ризатриптан 10 мг сравнивали с золмитриптаном 2,5 мг:

¹⁰ Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena P.R. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000; 60 (6): 1259–1287.

¹¹ Хохлов А.Л., Зейкин З.Н. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов ризатриптана Релонова и Максалт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123 (8): 68–74.

¹² Филагова Е.Г., Латышева Н.В., Кадымова Н.Б., Бердникова А.В. Место препарата Релонова в купировании приступов мигрени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024; 8 (10): 560–567.

¹³ 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; 38 (10): 748–755.



через два часа после приема ризатриптана 70,5% пациентов отметили облегчение и 43,2% – полное отсутствие боли¹⁴.

Важной отличительной особенностью ризатриптана является быстрота наступления эффекта. В исследовании дженерический ризотриптан также продемонстрировал быстрое наступление обезболивающего эффекта: уже через 30 минут после приема препарата Релонова существенно снизилась интенсивность ГБ, анальгетическое действие препарата нарастало на протяжении всего периода наблюдения.

Под действием препарата Релонова уменьшилась выраженность сопутствующих симптомов и боли от физической активности. Через два часа после приема препарата Релонова отсутствовали тошнота (70%), светобоязнь (58%), звукобоязнь (60%). Общее состояние не было нарушенным в 67% приступов. В исследовании оригинального препарата получены сходные данные: симптомы отсутствовали в 74,8, 64,4, 66,3 и 45,4% случаев¹⁴.

Препарат Релонова хорошо переносился пациентами. Частота и структура НЯ в основном соответствовали результатам более раннего рандомизированного клинического исследования¹⁴.

Нежелательные явления наблюдались при 25 приступах в разных сочетаниях. Самыми частыми НЯ были слабость, сонливость и повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек. Все перечисленные НЯ носили легкий характер, проходили самостоятельно и не требовали дополнительной терапии.

Респондерами считались 19 (63%) пациентов, эффективно ответивших на препарат Релонова

Важной отличительной особенностью ризатриптана (Релонова) является быстрота наступления эффекта: уже через 30 минут после приема препарата существенно снижается интенсивность головной боли. Под воздействием препарата Релонова уменьшается выраженность сопутствующих симптомов и боли от физической активности. Релонова биоэквивалентен оригинальному препарату Максалт и имеет сопоставимый с ним хороший профиль безопасности. Препарат Релонова хорошо переносится пациентами

не менее чем в трех приступах. Было проведено сравнение показателей 19 респондеров и 11 пациентов, не ответивших на терапию препаратом Релонова (нереспондеры), с целью выявления предикторов плохого ответа. Между группой респондеров и группой нереспондеров не установлено никакой разницы по клинико-демографическим показателям (пол, возраст, длительность заболевания, частота головной боли) и времени приема препарата. Однако у нереспондеров имела место большая выраженность сопутствующих симптомов. У нереспондеров по сравнению с респондерами статистически значимо чаще встречались следующие симптомы с выраженностью 2–3 балла: светобоязнь (47,1 против 13,8%; $p < 0,0005$); звукобоязнь (41,2 против 18,5%; $p < 0,01$); усиление боли при физической нагрузке (67,6 против 41,5%; $p < 0,02$). Очевидно, что в патогенезе симптомов участвуют не только периферические механизмы, например повышенная активность светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки, но и центральные¹⁵. Наличие более выраженных сопутствующих симптомов в группе нереспондеров влияло на нарушение общего состояния

пациентов до начала терапии. Не случайно оценка состояния «значительно нарушено» и «необходим постельный режим» преобладала в группе нереспондеров по сравнению с респондерами – 25 и 20% против 16 и 5% соответственно.

Проведенное постмаркетинговое исследование нового российского дженерического ризатриптана в лекарственной форме таблетки 10 мг (Релонова) показало хорошую эффективность и безопасность препарата. Согласно полученным результатам, 63% пациентов с мигренью являлись респондерами на препарат Релонова, 45% пациентов отмечали полное купирование боли через два часа.

Препарат Релонова начинает действовать через 30 минут, то есть в два раза быстрее, чем суматриптан. Потенциальными предикторами неэффективности ризатриптана служат выраженная свето- и звукобоязнь, повышение интенсивности ГБ при физической нагрузке.

«Важно, что эффективный и безопасный препарат Релонова производится в России, то есть его наличие на отечественном фармацевтическом рынке не зависит от зарубежных поставок», – подчеркнула профессор Е.Г. Филатова в заключение. *

¹⁴ Pascual J., Vega P., Diener H.C., et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. Cephalalgia. 2000; 20 (5): 455–461.

¹⁵ Burstein R., Noseda R., Fulton A.B. Neurobiology of photophobia. J. Neuroophthalmol. 2019; 39 (1): 94–102.