

Ризатриптан в лечении мигрени

Актуальность проблемы

Мигрень — широко распространенное заболевание, отмечаемое у около 3–22% женщин и 1–16% мужчин во всем мире (Lipton R.B., Bigal M.E., 2005). По результатам крупного популяционного исследования American Migraine Study II, мигренью страдают приблизительно 18,2 и 6,5% женщин и мужчин соответственно, из которых у большинства (62%) наблюдается не менее одного в месяц эпизода выраженной головной боли (Lipton R.B. et al., 2001).

Мигрень без ауры — самый распространенный клинический подтип мигрени, с большей частотой атак и, как правило, большей нетрудоспособностью, чем мигрень с аурой. Мигрень без ауры определяют как рецидивирующее расстройство, включающее атаки головной боли продолжительностью от 4 ч до 3 дней, с наличием как минимум двух из следующих характеристик: односторонняя боль пульсирующего характера умеренной/выраженной интенсивности, усугубляющаяся при движении, с наличием тошноты и/или рвоты, а также фото- и фонофобии (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

Мигрень представляет значительное бремя относительно качества жизни и экономических затрат (Hu X.H. et al., 1999; Berg J., Stovner L.J., 2005; Lipton R.B., Bigal M.E., 2005). Заболевание снижает качество жизни пациента как непосредственно во время и сразу после атаки, так и в период между ее эпизодами (Lipton R.B., Bigal M.E., 2005). Согласно данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании и США, мигрень оказывает негативное влияние и на членов семьи пациента (Lipton R.B. et al., 2003). При этом, по данным опроса самих пациентов, удовлетворены применяемым лечением при острых приступах мигрени менее 1/3 (Lipton R.B., Stewart W.F., 1999).

Таким образом, мигрень представляет серьезную проблему здравоохранения, и существует необходимость улучшения возможностей терапии при этом состоянии.

Современные методы лечения

На сегодняшний день известен ряд не вполне удачных вариантов терапии острой мигрени. У некоторых пациентов с мигренью легкой/умеренной степени тяжести целесообразно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), неопиоидных анальгетиков, комбинированных анальгетиков. Пациенты с умеренной/тяжелой мигренью или плохо отвечающие на применение анальгетиков в адекватной дозе обычно

нуждаются в назначении специальных препаратов для лечения мигрени (СПЛМ) или более мощных неспециальных лекарственных средств, таких как опиоидные анальгетики, хотя последние следует использовать умеренно (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000; Goadsby P.J. et al., 2002). При мигрени, сопровождающейся тошнотой, показаны противорвотные средства.

Двумя основными классами СПЛМ (то есть оказывающими нейроваскулярное действие) являются производные спорыньи (ПС) и триптаны. Первые (эрготамин, дигидроэрготамин) применяют при острой мигрени в течение многих лет, однако они имеют ряд ограничений, включая неспецифические сосудосуживающие и другие побочные эффекты (тошнота, рвота) вследствие низкой степени селективности, кроме того, последовательные данные об эффективности этих препаратов отсутствуют (Tfelt-Hansen P. et al., 2000). Более глубокое понимание патофизиологии мигрени привело к разработке триптанов — селективных агонистов рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина — 5-НТ), активирующих 5-НТ_{1B/1D}-рецепторы. Сегодня триптанам отдают большее предпочтение перед ПС в лечении большинства пациентов с мигренью благодаря таким их преимуществам, как фармакологическая селективность и подтвержденные эффективность и безопасность (Goadsby P.J. et al., 2002).

Суматриптан — первый триптан, предложенный для купирования атак мигрени, широко используемый в качестве препарата сравнения с более поздними представителями класса. Хотя результаты клинических исследований показали сравнительно небольшие различия между суматриптаном и новыми триптанами II поколения в отношении эффективности и переносимости, эти различия являются клинически значимыми для отдельных пациентов (Ferrari M.D. et al., 2002).

Ниже приведен обзор эффективности триптана II поколения, агониста 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов — ризатриптана — в лечении острой мигрени.

Фармакокинетика ризатриптана

Ризатриптан быстро и почти полностью (≈90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема в форме таблеток с абсолютной биодоступностью 47% вследствие умеренного пресистемного метаболизма (Vyas K.P. et al., 2000). Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) после однократного приема таблетки 10 мг у здоровых добровольцев составляет прибли-

тельно 1–1,5 ч, что меньше, чем у других представителей класса (Sciberras D.G. et al., 1997; Goldberg M.R. et al., 2000; Vyas K.P. et al., 2000; Ferrari M.D. et al., 2002). Ризатриптан имеет относительно короткий период полураспада — около 2–2,5 ч (Sciberras D.G. et al., 1997; Lee Y. et al., 1999; Goldberg M.R. et al., 2000; Vyas K.P. et al., 2000). Фармакокинетические исследования на здоровых мужчинах не показали накопления препарата после введения нескольких доз ризатриптана 10 мг (по 3 дозы каждые 2 ч в течение 4 дней подряд) (Goldberg M.R. et al., 2000). Ризатриптан в форме капсул имеет аналогичный с таблетками фармакокинетический профиль, но более низкую скорость абсорбции (среднее t_{max} 1,6–2,5 ч) (Merck & Co Inc., 2003).

Препарат метаболизируется преимущественно с участием моноаминоксидазы А (Vyas K.P. et al., 2000). Клиренс ризатриптана у мужчин примерно на 25% выше, чем у женщин (1042 и 821 мл/мин соответственно), что, однако, не считают клинически значимым (Lee Y. et al., 1999).

Средняя концентрация ризатриптана в плазме крови и t_{max} не зависят от времени развития атаки мигрени и ассоциированного с ней стаза желудка (Cutler N.R. et al., 1999). Прием пищи перед применением препарата у здоровых добровольцев увеличивал площадь под кривой на ≈20% и приводил к задержке абсорбции, но не оказывал значимого эффекта на максимальную концентрацию и t_{max} (Cheng H. et al., 1996). Фармакокинетика препарата у больных пожилого возраста (≥65 лет) подобна таковой у более молодых пациентов (Musson D.G. et al., 2001). Поскольку основной путь элиминации ризатриптана, окислительное дезаминирование, катализируется моноаминоксидазой А, считается, что ингибиторы цитохрома P450 оказывают минимальное влияние на фармакокинетику препарата (Vyas K.P. et al., 2000). У пациентов, принимающих пропранолол, отмечают повышение концентрации ризатриптана в плазме крови, что, вероятно, отражает конкурентное ингибирование моноаминоксидазы А в ходе его метаболизма, поэтому им рекомендуют снижать дозу ризатриптана (Goldberg M.R. et al., 2001).

Данные клинических исследований ризатриптана

Эффективность

В клинических исследованиях эффективность ризатриптана при мигрени оценивали по таким критериям, как: доля пациентов, у которых достигнуто устранение боли или ее облегчение (снижение интенсивности

от исходно тяжелой/умеренной до легкой/отсутствующей) в течение 2 ч после лечения; отсутствие рецидива мигрени в течение 48 ч; время до устранения/облегчения боли; необходимость приема препаратов, облегчающих симптомы, в течение 2 ч после лечения (Tfelt-Hansen P. et al., 2000).

Эффективность ризатриптана 5 и 10 мг при острой мигрени хорошо продемонстрирована в целом ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ) (Visser W.H. et al., 1996; Gijssman H. et al., 1997; Goldstein J. et al., 1998; Teall J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Ahrens S.P. et al., 1999; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Kolodny A. et al., 2004). Результаты метаанализа семи РКИ III фазы с участием в общей сложности 4814 пациентов, получавших лечение по поводу по меньшей мере одной атаки мигрени, свидетельствуют, что ризатриптан 10 мг достоверно ($p < 0,001$) более эффективен по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли в течение 2 ч после приема (18 и 37% соответственно), сохранения безболевого статуса в течение 24 ч (7 и 25% соответственно), уменьшения выраженности тошноты, фото- и фонофобии, а также функциональной нетрудоспособности (Ferrari M.D. et al., 2001). Эти данные подтверждены в крупном открытом неконтролируемом исследовании Н. Göbel и соавторов (2001).

В сравнительных РКИ ризатриптан 10 мг оказался по меньшей мере столь же эффективным или превосходил по эффективности суматриптан 50 или 100 мг, золмитриптан 2,5 мг, наратриптан 2,5 мг и эрготамин/кофеин 2/200 мг по ряду параметров, включая облегчение/устранение головной боли и функциональное улучшение в течение 2 ч после лечения, время до облегчения головной боли (рис. 1) (Visser W.H. et al., 1996; Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Christie S. et al., 2003; Kolodny A. et al., 2004). Частота рецидива головной боли в целом была схожей среди пациентов, принимавших ризатриптан и препараты сравнения.

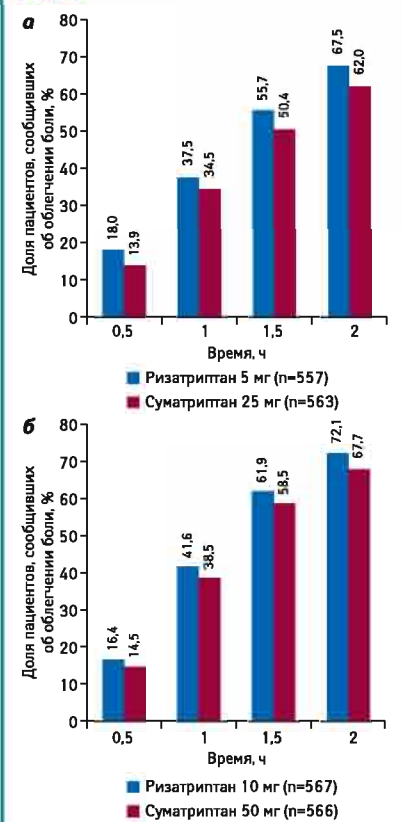
Анализ данных нескольких вышеупомянутых сравнительных исследований (Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000;

Kolodny A. et al., 2004) подтвердил достоверно более высокую эффективность ризатриптана 10 мг по сравнению с суматриптаном 25; 50 или 100 мг, наратриптаном 2,5 мг и золмитриптаном 2,5 мг в отношении отсутствия боли, тошноты и способности к нормальному функционированию в течение 2 ч после лечения, а также достижения 24-часового устойчивого безболевого периода (табл. 1) (Adelman J.U. et al., 2001; Lipton R.B. et al., 2001; Bussone G. et al., 2002).

Результаты открытых исследований также показали преимущества ризатриптана 10 мг в сравнении с суматриптаном 50 мг, алмотриптаном 12,5 мг и золмитриптаном 5 мг, а именно лучшее облегчение боли и/или ее купирование в течение 2 ч после лечения (сравнение с суматриптаном и золмитриптаном), более быстрое облегчение боли и достижение безболевого статуса (сравнение с суматриптаном) и снижение доз применяемых триптанов, необходимых для купирования мигрени (сравнение с алмотриптаном) (Mathew N.T. et al., 2000; Loder E. et al., 2001; Pascual J. et al., 2001; Leira R. et al., 2003). В небольшом одинарном слепом одноцентровом исследовании с участием пациентов со множественными атаками мигрени (сравнивали ризатриптан 10 мг, суматриптан 100 мг, алмотриптан 12,5 мг, золмитриптан 2,5 мг и элетриптан 40 мг) продемонстрированы в целом однородные результаты, но более высокая эффективность ризатриптана в отношении купирования боли в течение 2 ч (по сравнению с суматриптаном и алмотриптаном) и устойчивого безболевого периода в ответ на терапию (сравнение с суматриптаном) (Vollono C. et al., 2005).

У пациентов, применявших ризатриптан 10 мг в форме таблеток или капсул, отмечен лучший терапевтический результат по сравнению с их предыдущим опытом лечения мигрени (преимущественно триптаны, опиоидные анальгетики, барбитураты, НПВП) в отношении времени наступления облегчения боли (18/23 и 16% пациентов, применявших ризатриптан в форме таблеток/капсул и препарат сравнения соответственно, сообщили об облегчении боли в течение 30 мин после приема), облегчения боли в течение 2 ч (66/67 и 37% соответственно), достижения безболевого статуса (31% для обеих форм выпуска ризатриптана и 12%

Рис. 1



Доля пациентов, сообщивших об облегчении боли в течение 2 ч после применения ризатриптана 5/10 мг или суматриптана 25/50 мг (Goldstein J. et al., 1998)

Взрослые с мигренью с/без ауры с продолжительностью заболевания по меньшей мере 6 мес рандомизированы для лечения двух последовательных атак мигрени умеренной/выраженной интенсивности с промежутком по меньшей мере в 5 дней. Лечение включало: а) ризатриптан 5 мг с последующим приемом суматриптана 25 мг или наоборот; б) ризатриптан 10 мг с последующим приемом суматриптана 50 мг или наоборот, или плацебо с последующим приемом плацебо (данные не отображены). Подтверждена достоверно большая вероятность облегчения боли в течение 2 ч после лечения у пациентов, применявших ризатриптан, по сравнению с суматриптаном ($p < 0,05$).

соответственно), отсутствия связанных с мигренью симптомов (52/54 и 35% соответственно), восстановления нормальной

Таблица 1

Эффективность ризатриптана 10 мг в лечении острой мигрени в ретроспективном анализе данных сравнительных исследований

Препараты сравнения и дозы	Доля пациентов, у которых лечение было эффективно, %				
	Отсутствие боли в течение 2 ч после лечения (Adelman J.U. et al., 2001)	Отсутствие симптомов в течение 2 ч после лечения (Adelman J.U. et al., 2001)	24-часовой устойчивый безболевого период (Adelman J.U. et al., 2001)	Нормальное функционирование в течение 2 ч после лечения (Bussone G. et al., 2002)	Отсутствие тошноты в течение 2 ч после лечения (Lipton R.B. et al., 2001)
Ризатриптан 10 мг/суматриптан 25 мг	38/27*	33/24*	27/20*	48/36*	68/59**
Ризатриптан 10 мг/суматриптан 50 мг	40/35**	33/28*	30/26**	47/42**	68/57**
Ризатриптан 10 мг/суматриптан 100 мг	40/33**	31/22*	27/23***	39/32**	66/58**
Ризатриптан 10 мг/нاراتриптан 2,5 мг	45/21*	30/11*	29/17*	39/22*	59/45**
Ризатриптан 10 мг/золмитриптан 2,5 мг	43/36**	31/24**	32/24**	45/36**	65/61***

* $p < 0,005$; ** $p < 0,05$; *** $p > 0,05$ (недостоверная разница с препаратом сравнения).

жизнедеятельности (50/51 и 31% соответственно) (Jamieson D. et al., 2003).

Результаты схожего открытого исследования среди пациентов с двумя атаками мигрени и функциональной недееспособностью в начале приступа подтвердили большее количество пациентов, сообщивших о возможности возвращения к нормальному функционированию через 2 ч после приема ризатриптана 10 мг в форме капсул, чем после приема предшествующей обычной нетриптановой терапии (НПВП, анальгетики или ПС, применяемые отдельно или в комбинации) (48 и 19% соответственно; $p < 0,001$). После коррекции установлено, что ризатриптан в 2 раза чаще способствовал возвращению пациентов к нормальной жизнедеятельности, что достигалось значительно быстрее по сравнению с обычной нетриптановой терапией (отношение риска (hazard ratio) 2,08; 95% доверительный интервал 1,92–2,25; $p < 0,001$) (Pascual J. et al., 2005).

Результаты долгосрочных (6–12 мес) исследований по применению ризатриптана в форме таблеток или капсул при нескольких атаках острой мигрени показали, что ризатриптан 10 мг превосходил таковой в дозе 5 мг или стандартную терапию в отношении облегчения боли и достижения безболевого статуса через 2 ч после приема (рис. 2). Облегчение головной боли последовательно достигалось в течение всего периода исследований при отсутствии каких-либо доказательств развития толерантности к ризатриптану после применения в течение 1 года (Block G.A. et al., 1998; Cady R. et al., 2001).

Также отмечено улучшение качества жизни пациентов в результате лечения ризатриптаном, согласно опроснику Migraine Quality of Life Questionnaire (Santanello N.C. et al., 1995). В РКИ применение ризатриптана 10 мг связывали с достоверно лучшим, по сравнению с плацебо, качеством жизни пациентов с мигренью ($p = 0,005$) (Santanello N.C. et al., 1995) и улучшением качества жизни в течение 24 ч относительно исходного уровня, схожее с достигнутым при приеме суматриптана 25; 50 и 100 мг, золмитриптана 2,5 мг и наратриптана 2,5 мг (Goldstein J. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000). В исследовании N.C. Santanello и соавторов (1997) в этом отношении ризатриптан 10 мг превосходил таковой в дозе 5 мг ($p < 0,001$).

Кроме того, продемонстрирована эффективность препарата в отдельных группах пациентов. Так, в ретроспективном анализе данных двух РКИ с участием подгруппы женщин с менструальной мигренью ризатриптан 5/10 мг был значительно более эффективен, чем плацебо в облегчении боли и достижении безболевого состояния в течение 2 ч после приема ($p < 0,05$ для обеих конечных точек) (Silberstein S.D. et al., 2000). Результаты этого и еще одного ретроспективного анализа данных долгосрочного (до 6 мес) исследования свидетельствуют о схожей эффективности ризатриптана у пациенток с менструальной и неменструальной мигренью (Silberstein S.D. et al., 2002). Ризатриптан 5 мг в форме таблеток или капсул был более эффективен в дости-

жении 2-часового облегчения боли и безболевого статуса по сравнению со стандартной терапией (преимущественно ибупрофен, суматриптан, золмитриптан и комбинация ацетилсалициловая кислота/парацетамол/кофеин) у подростков в возрасте 12–17 лет с мигренью, на основании объединенных данных двух долгосрочных открытых исследований (Visser W.H. et al., 2004). В двух РКИ одной атаки мигрени у подростков эффективность ризатриптана 5 мг в форме таблеток недостоверно отличалась от плацебо в отношении облегчения боли или ее устранения в течение 2 ч после приема, однако в обоих исследованиях отмечен высокий ответ на плацебо (к примеру, облегчение боли в течение 2 ч после приема ризатриптана и плацебо в одном из них составило 66 и 56%, в другом — 68 и 69% соответственно) (Winner P. et al., 2002; Visser W.H. et al., 2004).

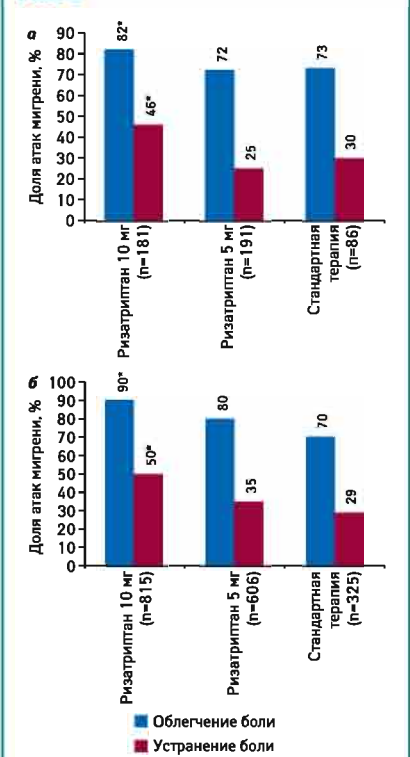
В большинстве клинических исследований ризатриптан применяли при мигрени умеренной/значительной степени тяжести, однако он оказался эффективен и при слабой боли на ранней стадии приступа мигрени (Mathew N.T. et al., 2004).

Метаанализ 53 исследований показал, что ризатриптан 10 мг обладает большим потенциалом к ослаблению головной боли в течение 2 ч после приема и достижению безболевого состояния в лечении трех приступов мигрени, чем другие исследуемые триптаны (суматриптан 25–100 мг, наратриптан 2,5 мг, элетриптан 20–80 мг и алмотриптан 12,5 мг). Сделан вывод, что ризатриптан 10 мг — один из трех триптанов (наряду с элетриптаном 80 мг и алмотриптаном 12,5 мг) с наибольшей вероятностью успешного лечения, в частности в ситуациях, предполагающих быстрое последовательное облегчение головной боли (Ferrari M.D. et al., 2002).

Переносимость

В вышеуказанных РКИ в целом отмечена хорошая переносимость ризатриптана. Развитие побочных эффектов при его приеме связывают с применяемой дозой (Visser W.H. et al., 1996; Ferrari M.D. et al., 2001). В отчете данных семи РКИ о неблагоприятных событиях при приеме ризатриптана при остром приступе мигрени у пациентов, получавших плацебо ($n = 1260$), ризатриптан 5/10 мг ($n = 1486$ и 2068 соответственно), с частотой $\geq 5\%$ указаны следующие побочные эффекты: головокружение (4 и 6/9% соответственно), сонливость (4 и 5/8% соответственно), тошнота (4 и 5/6% соответственно) и астения/утомляемость (2 и 3/5% соответственно) (Ferrari M.D. et al., 2001). Аналогично наиболее распространенными побочными эффектами в сравнительных РКИ у пациентов, применявших ризатриптан 5/10 мг в форме таблеток/капсул, были: головокружение (5–11%), сонливость (4–10%), астения/утомляемость (2–8%), сухость во рту (2–7%), тошнота (2–6%) и боль в груди (1–4%). Эти события имели преимущественно временный характер и легкую/умеренную степень интенсивности (Visser W.H. et al., 1996; Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Christie S. et al.,

Рис. 2



Доля атак мигрени, при которых достигнуто облегчение/устранение боли в течение 2 ч после лечения

а) результаты открытого РКИ продолжительностью 6 мес с участием пациентов с по меньшей мере одной атакой мигрени умеренной/выраженной интенсивности, применявших ризатриптан 5/10 мг в форме капсул или стандартную терапию (в основном суматриптан) (Cady R. et al., 2001); б) результаты РКИ продолжительностью 12 мес с участием пациентов с по меньшей мере одной атакой мигрени, применявших ризатриптан 5/10 мг в форме таблеток или стандартную терапию (в основном НПВП) (Block G.A. et al., 1998).

* $p < 0,05$ по сравнению с ризатриптаном 5 мг и стандартной терапией.

2003; Kolodny A. et al., 2004). В сравнительных исследованиях общая частота побочных эффектов, связанных с приемом препарата, у пациентов, получавших ризатриптан 5/10 мг в форме таблеток/капсул, составила 23–37%, суматриптан 25; 50 или 100 мг — 28–41%, золмитриптан 2,5 мг — 28%, наратриптан 2,5 мг — 19% и эрготамин/кофеин 2/200 мг — 23% (Bianchi G. et al., 1989; Goldstein J. et al., 1998; Tfelt-Hansen P. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Christie S. et al., 2003; Kolodny A. et al., 2004). В одном исследовании сообщали о достоверно более низкой частоте нежелательных явлений у пациентов, получавших ризатриптан 5/10 мг, по сравнению с суматриптаном 100 мг (27/33 и 41% соответственно; $p < 0,05$) (Tfelt-Hansen P. et al., 1998). Ризатриптан 5 мг в форме таблеток/капсул также хорошо переносился подростками (Winner P. et al., 2002; Visser W.H. et al., 2004). В большинстве исследований сообщений о серьезных неблагоприятных событиях, связанных с приемом препарата, отсутствовали, прекратило его прием ввиду побочных эффектов очень малое количество пациентов.

В большом открытом несравнительном исследовании с участием 33 147 пациентов, получавших ризатриптан 10 мг в лечении до трех приступов мигрени, отмечена хорошая переносимость препарата при повторном применении с очень малым количеством побочных эффектов (Göbel H. et al., 2001). В этом исследовании у 0,9% пациентов отмечено ≥ 1 побочного эффекта, наиболее частыми из которых были головокружение (0,2%) и слабость/усталость (0,2%). В общей сложности 157 пациентов прекратили лечение вследствие нежелательных эффектов препарата, что составило 6,3% всех пациентов, прекративших лечение ризатриптаном по какой-либо причине, и 0,5% пациентов, включенных в указанное исследование. Менее 4,5% участников, принимавших ризатриптан 5/10 мг, прекратили его прием из-за неблагоприятных эффектов в долгосрочных исследованиях купирования нескольких приступов мигрени (Block G.A. et al., 1998; Cady R. et al., 2001).

В сравнительных РКИ прием ризатриптана 10 мг связывали с более высокой удовлетворенностью пациентов лечением по сравнению с суматриптаном 50 мг (в среднем удовлетворение по шкале от 1 «полностью удовлетворен, не может быть лучше» до 7 «полностью неудовлетворен, хуже невозможно» составило 3,28 и 3,56 в течение 2 ч и 3,06 и 3,39 в течение 4 ч соответственно; $p < 0,05$ для обоих сравнений), золмитриптаном 2,5 мг (3,38 и 3,67 в течение 2 ч соответственно; $p = 0,038$), наратриптаном 2,5 мг (3,55 и 4,21 в течение 2 ч соответственно; $p = 0,001$) и эрготамином/кофеином 2/200 мг (43,8 и 21,6% пациентов полностью или весьма удовлетворены в течение 2 ч соответственно; $p < 0,001$) (Goldstein J. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000; Christie S. et al., 2003).

В открытом перекрестном РКИ J. Pascual и соавторов (2001) значительно большее количество пациентов предпочли ризатриптан 10 мг в форме капсул суматриптану 50 мг в форме таблеток (64,3 и 35,7% соответственно; $p < 0,001$), преимущественно ввиду более быстрого облегчения головной боли, простоты применения и меньшего количества побочных эффектов (46,9; 8,2 и 6,1% соответственно). Схожие результаты отмечены в другом исследовании аналогичного дизайна, где 57% пациентов выбрали предпочтение ризатриптану 10 мг в форме капсул по сравнению с 43%, выбравшими суматриптан 50 мг в форме таблеток ($p = 0,009$) (Loder E. et al., 2001). Среди пациентов, высказавших такое предпочтение, наиболее важными причинами были более быстрое облегчение боли, возможность принимать лекарство независимо от местонахождения, а также более быстрый возврат к нормальной жизнедеятельности (51; 8% [только для ризатриптана в форме капсул] и 7% пациентов соответственно). Возможно, в этих двух исследованиях на выбор больных повлияла простота применения ризатриптана в форме капсул. Тем не менее, относительно небольшое количество участников сообщили об этой причине своего предпочтения, а результаты отдельного ретроспективного неслепого исследования ($n = 367$) показали

сопоставимое количество пациентов, отдавших предпочтение ризотриптану 10 мг в форме капсул ($n = 188$) и таблеток ($n = 179$), что свидетельствует о том, что форма выпуска не является ключевым фактором выбора (Adelman J.U. et al., 2000). Большая часть из 319 пациентов предпочли таблетки ризатриптана 10 мг, чем эрготамина/кофеина 1/100 мг в перекрестном РКИ (69,9 и 30,1% соответственно; $p < 0,001$), в основном сославшись на более быстрое облегчение головной боли в качестве наиболее важной причины предпочтения (Christie S. et al., 2003). Аналогично среди пациентов, сообщивших о предпочтении лечению в проспективном открытом исследовании двух атак мигрени, большее количество предпочли ризатриптан 10 мг в форме капсул, чем обычную [нетриптановую] терапию (НПВП, анальгетики, ПС, применяемые по отдельности или в комбинации) (78,8 и 21,2% соответственно; $p < 0,001$). В целом наиболее распространенными причинами предпочтения были более быстрое облегчение головной боли и возвращение к нормальному функционированию (Pascual J. et al., 2005).

Улучшение качества жизни при лечении ризатриптаном, как отмечено выше (Santapello N.C. et al., 1997; Goldstein J. et al., 1998; Bomhof M. et al., 1999; Pascual J. et al., 2000), сочеталось с высокой эффективностью и хорошей переносимостью препарата.

Общие принципы ведения пациентов с мигренью. Место ризатриптана

Цели лечения пациентов с мигренью — быстрое и последовательное купирование приступа без возможности рецидива, восстановление способности к нормальному функционированию, сведение к минимуму применения препаратов, облегчающих симптомы, оптимизация самообслуживания, экономическая эффективность и отсутствие/минимальное количество побочных эффектов (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000).

В руководстве Британской ассоциации по изучению головной боли рекомендован поэтапный подход в лечении мигрени, начиная с наиболее безопасных и дешевых препаратов с установленной эффективностью (British Association for the Study of Headache, 2004). Предложены следующие терапевтические шаги в порядке возрастания: простой пероральный анальгетик (например ацетилсалициловая кислота) с/без противорвотного средства → парентеральный анальгетик (например диклофенак) с/без противорвотного средства → СГЛМ (например триптан). Лечение следует начинать с 1-го этапа, при неэффективности переходить к следующему. Американская академия семейных врачей (American Academy of Family Physicians) и Американский колледж врачей — Американское общество внутренней медицины (American College of Physicians — American Society of Internal Medicine) также рекомендуют пошаговый подход к лечению (Snow V. et al., 2002).

В то же время Консорциум США по головной боли (United States Headache Consortium) 2000 г. рекомендует стратифицированный подход согласно тяжести мигренозной атаки (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000). СГЛМ (например триптаны) рекомендованы для начального лечения при острой умеренной/тяжелой мигрени в случае отсутствия противопоказаний к их применению. Триптаны также считают подходящим решением у пациентов с головной болью легкой/умеренной степени тяжести, которые плохо реагируют на НПВП или их комбинации, такие как ацетилсалициловая кислота/кофеин (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000). Относительные преимущества ступенчатого и стратифицированного подходов, а также место триптанов в начальной терапии мигрени остаются предметом для дискуссий. Тем не менее, существуют доказательства, что стратифицированный подход обеспечивает более эффективное облегчение головной боли у пациентов с умеренной/тяжелой мигренью и связанной с ней недееспособностью, чем ступенчатая стратегия, используемая непосредственно в течение или между приступами (Lipton R.B. et al., 2000).

Триптаны вряд ли могут спровоцировать значительную коронарную вазоконстрикцию у пациентов с относительно здоровыми артериями, однако последствия их применения менее прогнозируемы у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС), поэтому последним, а также пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, при наличии в анамнезе коронарного вазоспазма и пациентам с высоким риском бессимптомной ИБС эта группа препаратов противопоказана (Martin V.T., Goldstein J.A., 2005). Опасения по поводу кардиоваскулярной безопасности триптанов инициировали оценку триптанассоциированного сердечно-сосудистого риска Американским обществом головной боли (American Headache Society), в результате чего сделан вывод, что эту группу препаратов можно с уверенностью назначать пациентам с низким риском ИБС (Dodick D. et al., 2004).

Пациенты сообщают о большей удовлетворенности терапией триптанами по сравнению с анальгетиками, НПВП или ПС (Ceballos Hemansanz M.A. et al., 2003). В Руководстве Британской ассоциации по изучению головной боли указано, что среди триптанов именно ризатриптан 10 мг является наиболее подходящим выбором у пациентов, нуждающихся в более мощном, нежели суматриптан, лечении (хотя из-за вышеописанного фармакологического взаимодействия пациентам, принимающим пропранолол, следует принимать ризатриптан 5 мг) (British Association for the Study of Headache, 2004). В свою очередь, Консорциум США по головной боли не дает никаких рекомендаций относительно выбора того или иного триптана (Silberstein S.D., for the US Headache Consortium, 2000).

И врачи, и пациенты считают наиболее важным критерием в терапии мигрени быстрое начало купирования боли (Lip-

Таблиця 2

Преимущества ризатриптана в лечении мигрени

Ключевые фармакологические характеристики	Предпочтения пациентов	Переносимость	Эффективность	Потенциальные экономические преимущества
Быстрая и полная (≈90%) абсорбция из желудочно-кишечного тракта	Высокая доля пациентов, удовлетворенных результатами терапии, по сравнению с применением других СПЛМ	В целом препарат хорошо переносится	Эффективность препарата доказана в РКИ	Снижение потребности в медицинской помощи по сравнению с предшествовавшей терапией
Более быстрое достижение t_{max} в плазме крови (1–1,5 ч) по сравнению с другими триптанами	Быстрое облегчение боли, простота применения, хорошая переносимость	Общая частота побочных эффектов схожа с таковой других триптанов	Сопоставимая или превосходящая эффективность по сравнению с суматриптаном 50/100 мг, золмитриптаном 2,5/5,0 мг, наратриптаном 2,5 мг, алмотриптаном 12,5 мг, эрготамином/кофеином 2/200 мг	Сокращение производственных затрат по сравнению с обычной терапией
Отсутствие зависимости фармакокинетики от времени появления приступа мигрени		Наиболее частые побочные эффекты – головокружение, сонливость, астения/утомляемость, сухость во рту, тошнота, боль в груди – преимущественно слабой/умеренной интенсивности и имеют преходящий характер	Более быстрое облегчение боли, чем при применении других СПЛМ	Выгодный коэффициент эффективности затрат по сравнению с другими триптанами, в том числе суматриптаном
Повышение концентрации в плазме крови у пациентов, принимающих пропранолол		Преимущества в отношении связанного с мигренью качества жизни сопоставимы с таковыми других триптанов	Последовательная эффективность при применении в течение 6–12 мес	
			Более последовательная индивидуальная эффективность, чем у других триптанов	
			Один из трех триптанов, наиболее приближенных к гипотетически «идеальному»	
			Эффективен при менструальной мигрени	
			Эффективен при слабой боли на раннем этапе приступа мигрени	
			Существуют некоторые свидетельства эффективности применения у подростков	

top R.B. et al., 2002). Опрос американских врачей первичной медицинской помощи показал, что быстрое купирование боли и сохранение устойчивого безболевого статуса рассматриваются ими как наиболее важные атрибуты эффективности лечения триптанами (Cutrer F.M. et al., 2004).

С целью помочь врачам в выборе триптана для наилучшего покрытия потребностей пациентов разработан специальный проект TRIPSTAR, в рамках которого объединили данные, полученные из обобщенных пациентов и врачей об их предпочтениях в лечении, и результаты метаанализа РКИ по ризатриптану. После оценки данных с использованием многофакторной модели TOPSIS (Technique for Order Preference by Similarity to the Ideal Solution) сделан вывод, что ризатриптан (наряду с алмотриптаном и элетриптаном) наиболее приближен к гипотетически «идеальному» триптану (Lipton R.B. et al., 2005).

Потенциальные экономические выгоды от терапии ризатриптаном также могут быть приняты во внимание при выборе лечения. Результаты открытого исследования на рабочем месте (n=259) показали, что лечение препаратом в течение 3 мес привело к значительному сокращению обращений за медицинскими услугами, пропусков работы и потери производительности, а также улучшению качества жизни по сравнению с тремя месяцами до начала терапии (Láinez M.J. et al., 2005). W.C. Gerth и соавторами (2004) также выявлено, что производственные затраты работодателей США можно значительно сократить, при-

меняя ризатриптан вместо существующих методов лечения при мигрени у служащих. Еще один анализ, проведенный в США, показал более высокую экономическую эффективность ризатриптана в лечении острой мигрени, чем суматриптана и эрготамина/кофеина (Zhang L., Hay J.W., 2005). В метаанализе РКИ, в которых применяли одну дозу триптанов, ризатриптан 10 мг имел наиболее выгодный коэффициент эффективности затрат по сравнению с другими триптанами (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, золмитриптан, суматриптан) при сравнении результатов с учетом стоимости препарата в США, Великобритании, Канаде, Германии, Италии и Нидерландах, хотя уровни статистической значимости варьировались между странами (Belsey J.D., 2004).

Заключение

В соответствии с действующими руководящими принципами, пропагандирующими ступенчатый или стратифицированный подходы, триптаны рекомендованы в лечении острой мигрени, плохо реагирующей на менее эффективную терапию. Из доступных сегодня представителей этой группы ризатриптан имеет ряд преимуществ (табл. 2). Препарат характеризуется быстрым достижением t_{max} в плазме крови по сравнению с другими триптанами и способствует быстрому облегчению боли. На начальном этапе лечения мигрени это позволяет быстро облегчить слабую боль перед тем, как она станет умеренной/вы-

раженной. В сравнительных РКИ показано, что при острой мигрени ризатриптан по меньшей мере столь же эффективен или превышает по эффективности другие СПЛМ. Препарат эффективен в течение длительного периода (до 12 мес) в лечении нескольких приступов мигрени с вероятно большей последовательной эффективностью в купировании нескольких атак, чем у других триптанов. Как правило, при хорошей переносимости ризатриптан демонстрирует преимущества в отношении качества жизни, что обуславливает высокую степень удовлетворенности пациентов лечением. Быстрое облегчение боли, простота применения и хорошая переносимость — наиболее важные причины предпочтения препарата пациентами.

Список использованной литературы

- Adelman J.U., Lipton R.B., Ferrari M.D. et al. (2001) Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*, 57: 1377–1383.
- Adelman J.U., Mannix L.K., Von Seggern R.L. (2000) Rizatriptan tablet vs wafer: patient preference. *Headache*, 40: 371–372.
- Ahrens S.P., Farmer M.V., Williams D.L. et al. (1999) Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group*. *Cephalalgia*, 19: 525–530.
- Belsey J.D. (2004) Cost effectiveness of oral triptan therapy: a trans-national comparison based on a meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20: 659–669.
- British Association for the Study of Headache (2004) Guidelines for all doctors in the diagnosis

and management of migraine and tension-type headache, 2nd ed. (<http://www.bash.org.uk/>).

Berg J., Stovner L.J. (2005) Cost of migraine and other headache in Europe. *Eur. J. Neurol.*, 12 Suppl. 1: 59–62.

Bianchi G., Passoni A., Griffini P.L. (1989) Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol. Res.*, 21: 193–200.

Block G.A., Goldstein J., Polis A. et al. (1998) Efficacy and safety of rizatriptan vs standard care during long-term treatment for migraine. *Rizatriptan Multi-center Study Groups. Headache*, 38: 764–771.

Bomhof M., Paz J., Legg N. et al. (1999) Comparison of rizatriptan 10 mg vs naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur. Neurol.*, 42: 173–179.

Bussone G., D'Amico D., McCarroll K.A. et al. (2002) Restoring migraine sufferers' ability to function normally: a comparison of rizatriptan and other triptans in randomized trials. *Eur. Neurol.*, 48: 172–177.

Cady R., Crawford G., Ahrens S. et al. (2001) Long-term efficacy and tolerability of rizatriptan wafers in migraine. *Med. Gen. Med.*, 3(4) (<http://www.medscape.com/viewarticle/408137>).

Ceballos Hermansanz M.A., Sanchez Roy R., Cano Orgaz A. et al. (2003) Migraine treatment patterns and patient satisfaction with prior therapy: a substudy of a multicenter trial of rizatriptan effectiveness. *Clin. Ther.*, 25(7): 2053–2069.

Cheng H., Polvino W.J., Sciberras D. et al. (1996) Pharmacokinetics and food interaction of MK-462 in healthy males. *Biopharm. Drug Dispos.*, 17: 17–24.

Christie S., Gobel H., Mateos V. et al. (2003) Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg vs ergotamine/caffeine in migraine. *Eur. Neurol.*, 49: 20–29.

Cutler N.R., Jhee S.S., Majumdar A.K. et al. (1999) Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*, 39: 264–269.

Cutler F.M., Goadsby P.J., Ferrari M.D. et al. (2004) Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary care physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin. Ther.*, 26: 1533–1545.

Dodick D., Lipton R.B., Martin V. et al. (2004) Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*, 44: 414–425.

Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I. et al. (2002) Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*, 22: 633–658.

Ferrari M.D., Loder E., McCarroll K.A. et al. (2001) Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia*, 21: 129–136.

Gerth W.C., Sarma S., Hu X.H. et al. (2004) Productivity cost benefit to employers of treating migraine with rizatriptan: a specific worksite analysis and model. *J. Occup. Environ. Med.*, 46: 48–54.

Gijsman H., Kramer M.S., Sargent J. et al. (1997) Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*, 17: 647–651.

Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. (2002) Migraine — current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.*, 346: 257–270.

Göbel H., Heinze A., Heinze-Kuhn K. et al. (2001) Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg in migraine: experience with 70527 patient episodes. *Headache*, 41: 264–270.

Göbel H., Heinze A., Heinze-Kuhn K. et al. (2001) Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg in migraine: experience with 70527 patient episodes. *Headache*, 41: 264–270.

Goldberg M.R., Lee Y., Vyas K.P. et al. (2000) Rizatriptan, a novel 5-HT_{1B/1D} agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 74–83.

Goldberg M.R., Sciberras D., De Smet M. et al. (2001) Influence of betaadrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 52: 69–76.

Goldstein J., Ryan R., Jiang K. et al. (1998) Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg vs sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Rizatriptan Protocol 046 Study Group. Headache*, 38: 737–747.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*, 24(Suppl. 1): 9–160.

Hu X.H., Markson L.E., Lipton R.B. et al. (1999) Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch. Intern. Med.*, 159: 813–818.

Jamieson D., Cutler F.M., Goldstein J. et al. (2003) Real-world experiences in migraine therapy with rizatriptan. *Headache*, 43: 223–302.

Kolodny A., Polis A., Battisti W.P. et al. (2004) Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia*, 24: 540–546.

Láinez M.J., Lopez A., Pascual A.M. (2005) Effects on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine: a workplace study. *Headache*, 45: 883–890.

Lee Y., Conroy J.A., Stepanavage M.E. et al. (1999) Pharmacokinetics and tolerability of oral rizatriptan in healthy male and female volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 47: 373–378.

Leira R., Duale E., del Barrio H. et al. (2003) Almotriptan vs rizatriptan in patients with migraine in Spain. *Headache*, 43: 734–741.

Lipton R.B., Bigal M.E. (2005) Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*, 45 Suppl. 1: S3–S13.

Lipton R.B., Bigal M.E., Kolodner K. et al. (2003) The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia*, 23: 429–440.

Lipton R.B., Cutler F.M., Goadsby P.J. et al. (2005) How treatment priorities influence triptan preferences in clinical practice: perspectives of migraine sufferers, neurologists, and primary care physicians. *Curr. Med. Res. Opin.*, 21: 413–424.

Lipton R.B., Hamelsky S.W., Dayno J.M. (2002) What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*, 42(Suppl. 1): 3–9.

Lipton R.B., Pascual J., Goadsby P.J. et al. (2001) Effect of rizatriptan and other triptans on the nausea symptom of migraine: a post hoc analysis. *Headache*, 41: 754–763.

Lipton R.B., Stewart W.F. (1999) Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*, 39(Suppl. 2): S20–S26.

Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. et al. (2001) Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 41(7): 646–657.

Lipton R.B., Stewart W.F., Stone A.M. et al. (2000) Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA*, 284: 2599–2605.

Loder E., Brandes J.L., Silberstein S. et al. (2001) Preference comparison of rizatriptan ODT 10-mg and sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Headache*, 41: 745–753.

Martin V.T., Goldstein J.A. (2005) Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Am. J. Med.*, 118(Suppl. 1): S36–S44.

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

Mathew N.T., Kailasam J., Meadors L. (2004) Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache*, 44: 669–673.

Merck & Co Inc. (2003) Maxalt® (rizatriptan benzoate tablets) and Maxalt-MLT® (rizatriptan benzoate orally disintegrating tablets): United States prescribing information. New Jersey, USA: Merck & Co, Inc.

Musson D.G., Birk K.L., Panebianco D.L. et al. (2001) Pharmacokinetics of rizatriptan in healthy elderly subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 39: 447–452.

Pascual J., Bussone G., Hernandez J.F. et al. (2001) Comparison of preference for rizatriptan 10-mg

wafer vs sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur. Neurol.*, 45: 275–283.

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

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

Santanello N.C., Hartmaier S.L., Epstein R.S. et al. (1995) Validation of a new quality of life questionnaire for acute migraine headache. *Headache*, 35: 330–337.

Santanello N.C., Polis A.B., Hartmaier S.L. et al. (1997) Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia*, 17: 867–872.

Sciberras D.G., Polvino W.J., Gertz B.J. et al. (1997) Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT_{1D} agonist. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 43: 49–54.

Silberstein S.D., for the US Headache Consortium (2000) Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 55: 754–762.

Silberstein S.D., Massiou H., Le Jeune C. et al. (2000) Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet. Gynecol.*, 96: 237–242.

Silberstein S.D., Massiou H., McCarroll K.A. et al. (2002) Further evaluation of rizatriptan in menstrual migraine: retrospective analysis of long-term data. *Headache*, 42: 917–923.

Snow V., Weiss K., Wall E.M. et al. (2002) Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann. Intern. Med.*, 137: 840–849.

Teall J., Tuchman M., Cutler N. et al. (1998) Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. *Rizatriptan 022 Study Group. Headache*, 38: 281–287.

Tfelt-Hansen P., Block G., Dahlof C. et al. (2000) Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*, 20: 765–786.

Tfelt-Hansen P., Saxena P.R., Dahlof C. et al. (2000) Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*, 123: 9–18.

Tfelt-Hansen P., Teall J., Rodriguez F. et al. (1998) Oral rizatriptan vs oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Rizatriptan 030 Study Group. Headache*, 38: 748–755.

Visser W.H., Terwindt G.M., Reines S.A. et al. (1996) Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Dutch/US Rizatriptan Study Group. Arch. Neurol.*, 53: 1132–1137.

Visser W.H., Winner P., Strohmaier K. et al. (2004) Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache*, 44: 891–899.

Vollono C., Capuano A., Mei D. et al. (2005) Multiple attack study on the available triptans in Italy vs placebo. *Eur. J. Neurol.*, 12: 557–563.

Vyas K.P., Halpin R.A., Geer L.A. et al. (2000) Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug Metab. Dispos.*, 28: 89–95.

Winner P., Lewis D., Visser W.H. et al. (2002) Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 42: 49–55.

Zhang L., Hay J.W. (2005) Cost-effectiveness analysis of rizatriptan and sumatriptan vs Cafergot® in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*, 19: 635–642.

Подготовлено по материалам публикации
Láinez M.J. (2006) *Rizatriptan in the treatment of migraine. Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2(3): 247–259.
RIZO-PUB-082016-006