

Клинический потенциал и перспективы применения препарата римегепант в терапии и профилактике мигрени

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО,
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Терапевтическая стратегия лечения мигрени направлена как на купирование приступов головной боли и сопутствующих симптомов, так и на снижение их частоты (профилактическая терапия) [1]. Однако, несмотря на наличие достаточного количества широко применяемых препаратов, до настоящего времени существует значительная неудовлетворенная потребность в эффективной и удобной для пациентов терапии мигрени. Триптаны могут быть эффективным вариантом лечения приступов мигрени, но до 40 % пациентов отмечают их недостаточную эффективность; 20–34 % испытывают потребность в дополнительном обезболивании (например, сочетают триптан с нестероидными противовоспалительными препаратами); не менее 30 % отказываются от триптанов из-за побочных эффектов или противопоказаний. Кроме этого, триптаны обладают повышенным риском развития лекарственно-индуцированной головной боли [1–5].

В апреле 2025 г. на территории РФ и в Казахстане зарегистрирован препарат Нуртек® (римегепант) — это первый таблетированный антагонист рецепторов кальцитонин-ген-связывающего пептида (CGRP), который способен не только купировать приступы мигрени, но и применяться в профилактическом режиме [11]. CGRP — это нейропептид, который высвобождается во время приступа мигрени, вызывая нейровоспаление и запуск других патофизиологических процессов, ответственных за развитие головной боли и других мигрень-ассоциируемых симптомов [2].

Эффективность и безопасность римегепанта доказана в крупномасштабной программе клинических исследований его применения как в режиме купирования приступов, так и профилактики. Римегепант 75 мг применяется в удобной лекарственной форме в виде

таблеток, быстро растворимых (диспергируемых) в полости рта [25–28]. Приём одной таблетки римегепанта в начале приступа мигрени обеспечивает пациентам быстрое (в течение первых 60 мин) избавление от боли, сопутствующих симптомов и возврат к нормальному функционированию: по данным клинических исследований 22 % и 38 % пациентов полностью вернулись к нормальному функционированию, соответственно, через 1 и 2 часа после приёма римегепанта [25].

На фоне применения римегепанта в режиме профилактической терапии наблюдалось значительное уменьшение среднего числа дней с мигренью в месяц по сравнению с группой, принимавшей плацебо [39]. Уже в первые 4 недели терапии на 30 % снижается количество дней с приступами мигрени и еще на 20 % в течение следующих 8 недель. Эффективность римегепанта в режиме профилактического лечения сохранялась в течение 1 года терапии, среднее снижение количества дней мигрени в месяц относительно исходного уровня составило 6,2 дня, а 49 % пациентов достигли полного отсутствия приступов мигрени через год терапии римегепантом в режиме профилактики [45]. Римегепант продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у пациентов с мигренью и сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, сахарный диабет) [48–51].

Римегепант открывает новые возможности для пациентов, в том числе не отвечающих или плохо переносящих стандартную терапию мигрени. Внедрение препарата в клиническую практику позволит улучшить качество оказания медицинской помощи, повысить качество жизни пациентов, а также снизить бремя нетрудоспособности, связанное с мигренью.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — первичная форма головной боли, которая проявляется приступами интенсивной односторонней боли в сочетании с неврологическими и вегетативными симптомами [1–3].

Терапевтическая стратегия лечения мигрени направлена как на купирование приступов головной боли и сопутствующих симптомов, так и на снижение их частоты и тяжести (профилактическая терапия) [1]. Для купирования приступов мигрени обычно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие анальгетики [2–3]. Триптаны являются специфичными для мигрени препаратами и долгое время считались золотым стандартом терапии [1–4]. Однако примерно треть пациентов не отвечает на терапию триптанами должным образом [1, 5], а у $\geq 20\%$ пациентов имеются сердечно-сосудистые противопоказания к их применению [6]. Для профилактического лечения мигрени могут применяться антигипертензивные, противосудорожные препараты и антидепрессанты [1, 3]. Некоторые из этих препаратов могут иметь противопоказания, серьезные лекарственные взаимодействия, ограниченную или не достаточную эффективность, а также достаточно высокую частоту нежелательных явлений (НЯ), что ограничивает их применение [1, 7].

Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) играет ключевую роль в патофизиологии мигрени [2], поэтому его блокирование представляет собой новый целенаправленный подход как для купирования приступов, так и для профилактического лечения мигрени [2]. Антагонисты рецепторов CGRP первого поколения (гепанты) показали многообещающую эффективность, однако их дальнейшая разработка была прекращена из-за проявлений гепатотоксичности [2, 8, 9]. В настоящее время разработаны гепанты второго поколения, которые лишены риска гепатотоксичности [2, 9].

В апреле 2025 г. на территории РФ и в Казахстане зарегистрирован препарат Нуртек® (римегепант) — это пероральный препарат второго поколения из группы гепантов, одобренный как для купирования приступов мигрени с аурой или без ауры у пациентов старше 18 лет, так и для профилактического лечения эпизодической мигрени [11]. Римегепант — единственный представитель группы гепантов, который выпускается в виде быстрорастворимой в полости рта таблетки (ODT), специально разработанной для повышения удобства применения и быстрого развития терапевтического эффекта [11–12].

В данном обзоре рассматриваются данные о терапевтической эффективности и безопасности применения римегепанта, а также обобщаются его фармакологические свойства.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РИМЕГЕПАНТА

Низкомолекулярный антагонист рецепторов CGRP (малая молекула), римегепант обладает высокой аффинностью к человеческому рецептору CGRP, блокируя его активность [10–12]. Связь между фармакодинамической активностью римегепанта и точными механизмами, определяющими его терапевтический эффект, пока остаётся не до конца изученной. В экспериментах *in vitro* римегепант эффективно блокировал активность CGRP как на рецепторе CGRP, так и на структурно родственном рецепторе амилина 1 (AMY1), но примерно в 30 раз эффективнее ингибировал именно CGRP-рецептор [13, 14]. Римегепант подавлял индуцированные CGRP потоки с показателями ингибирования ($plC50$): 11,30 для CGRP-рецептора и 9,91 для AMY1-рецептора [14].

В доклинических исследованиях римегепант препятствовал вызванному CGRP увеличению кровотока в области лица (маркер дилатации внутричерепных артерий), обеспечивая 75 % ингибирование при концентрации около 700 нмоль/л [15, 16]. Константа ингибирования (K_i) римегепанта для CGRP-рецептора составила 0,027 нмоль/л (6,9 % несвязанной фракции) [15]. В концентрациях до 10 мкмоль/л римегепант не проявлял вазоконстрикторных свойств в *ex-vivo* моделях коронарных или церебральных артерий человека [17]. В отличие от этого, суматриптан вызывал прогрессивное, дозозависимое сужение сосудов — известное ограничение препаратов триптанового класса. Отсутствие вазоконстрикции под действием римегепанта не было связано с дефектом сосудистой стенки, так как при добавлении 10 мкмоль/л серотонина сосуды реагировали сужением [17]. У приматов даже при воздействии высоких концентраций римегепанта (в 10 раз превышающих наблюдаемые у человека при рекомендованной дозе 75 мг) не отмечалось изменений гемодинамических и электрокардиографических показателей [18]. Также не выявлено изменений сердечно-сосудистых параметров после 9 месяцев ежедневного введения римегепанта в дозе 50 мг/кг (примерно в 20 раз выше терапевтической для человека) [18]. У здоровых добровольцев однократное применение терапевтической (75 мг) или супратерапевтической (300 мг) дозы римегепанта не приводило к клинически значимому удлинению интервала QT [19]. Даже при совместном приеме римегепанта и суматриптана (две таблетки по 6 мг с интервалом 1 час) не отмечено клинически значимых различий в показателях артериального давления по сравнению с приемом одного только суматриптана [20].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РИМЕГЕПАНТА

ODT (orally disintegrating tablet; таблетки, диспергируемые в полости рта) лекарственная форма римегепанта, принимаемая под язык, оказалась биоэквивалентной традиционной таблетированной форме римегепанта в рандомизированном открытом исследовании I фазы с участием здоровых добровольцев ($n = 35$) [21]. 90 % доверительные интервалы (ДИ) для среднегеометрических отношений между площадью под кривой «концентрация — время» (AUC) за интервал дозирования ($AUC_0 - \tau$), AUC от нуля до бесконечности ($AUC_0 - \infty$), а также максимальной концентрацией в плазме (C_{max}) находились в установленном диапазоне биоэквивалентности (80–125 %). Среднее значение времени достижения C_{max} (T_{max}) составило 1,48 ч для ODT-формы и 1,92 ч для обычной таблетированной формы ($p = 0,0021$), различие составило 26 мин [21].

Римегепант демонстрирует доза-пропорциональную линейную фармакокинетику после однократного приёма, его концентрация в крови изменяется прямо пропорционально увеличению дозы, что свидетельствует о предсказуемости его эффекта при увеличении или уменьшении дозы препарата [10, 11]. Абсолютная пероральная биодоступность римегепанта составляет примерно 64 % [10, 11]. При приёме римегепанта с богатой жирами пищей T_{max} увеличивалось примерно на 1–1,5 ч, C_{max} снижалась на 42–53 %, а AUC уменьшалась на 32–38 %. Клиническое значение уменьшения экспозиции римегепанта при приёме с пищей неизвестно. Однако в клинических исследованиях препарат назначали независимо от приема пищи. Римегепант характеризуется объемом распределения в равновесном состоянии 120 л и высокой (около 96 %) степенью связывания с белками плазмы [10, 11].

Метаболизм римегепанта происходит преимущественно с участием CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9; в плазме не обнаружено основных метаболитов [10, 11]. Препарат в основном (примерно 77 % дозы) выводится в неизменном виде: 78 % дозы обнаруживается в кале (42 % в неизменном виде) и 24 % — в моче (51 % в неизменном виде). Период полувыведения римегепанта составляет примерно 11 часов.

Фармакокинетика римегепанта не зависела от пола, возраста [22], расы / этнической принадлежности [23], массы тела, статуса мигрени, генотипа CYP2C9, нарушений функции почек или легкой / умеренной печёночной недостаточности [10, 11].

Римегепант является субстратом для CYP3A4, CYP2C9, P-gp и BCRP, а также слабым ингибитором CYP3A4. Совместное применение римегепанта

с сильными ингибиторами CYP3A4, а также с сильными или умеренными индукторами CYP3A4 не рекомендуется [10, 11].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИМЕГЕПАНТА

Применение римегепанта для купирования приступов мигрени

Эффективность римегепанта для купирования приступов мигрени была изучена в 4-х рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [25–28]. В одном из исследований 3-й фазы оценивалась эффективность и безопасность ODT-формы римегепанта [25], тогда как в трех других изучалась эффективность и безопасность обычной таблетированной формы римегепанта 75 мг [26–28]. В исследования были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет [25–27] или 18–65 лет [28] с мигренью с аурой или без ауры, продолжительностью не менее 1 года [25–28], частотой приступов мигрени от 2 до 8 в месяц и интенсивностью головной боли от умеренной до интенсивной [25–27]. В целом, по всем исследованиям средний возраст пациентов составлял 38–42 года, и большинство (81–89 %) участников были женщины. Среднее количество приступов умеренной и выраженной интенсивности в месяц составляло 3,6–4,7, а средняя продолжительность приступов — 20,0–32,5 часа [25–28].

После скринингового периода длительностью от 3 до 28 дней пациенты были рандомизированы для приема римегепанта в дозе 75 мг или плацебо и должны были принять препарат при первом приступе мигрени в течение 45 дней [25–28]. Пациенты получали электронный дневник и должны были фиксировать данные о купируемом приступе с момента до приема и до 48 часов после приема дозы. Первичные конечные точки включали отсутствие головной боли через 2 часа после приема дозы римегепанта или плацебо и отсутствие наиболее беспокоящего мигрень-ассоциированного симптома (фоно-фотофобия, тошнота) также через 2 часа после приема препарата. Вторичные конечные точки включали снижение интенсивности головной боли и восстановление нормального функционирования в различных временных точках после приёма препарата, отсутствие необходимости в приёме дополнительного анальгетического препарата в течение 24 часов, а также устойчивое отсутствие головной боли [25–28].

В рандомизированном двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании однократная доза римегепанта ODT 75 мг обеспечила более высокую эффективность по сравнению с плацебо для купирования приступов мигрени [25]. По первичным конечным точкам через 2 часа после приёма римегепант

Таблица 1. Результаты эффективности применения римегепанта ODT 75 мг в режиме купирования приступов мигрени

Критерии эффективности (конечные точки)	Римегепант ODT 75 мг (n = 669)	Плацебо* (n = 682)	P
Купирование головной боли через 2 часа, % пациентов (первичная конечная точка)	21	11	< 0,001
Купирование головной боли через 90 минут, % пациентов	15	7	< 0,0001
Купирование головной боли через 1 час, % пациентов	10	—	—
Снижение интенсивности головной боли через 1 час, % пациентов	37	21	< 0,001
Снижение интенсивности головной боли через 2 часа, % пациентов	59	43	< 0,0001
Устойчивое избавление от головной боли в течение 24-х часов, % пациентов	48	28	< 0,0001
Устойчивое избавление от головной боли в течение 48-х часов, % пациентов	42	25	< 0,0001
Восстановление нормального функционирования через 1 час, % пациентов	22	16	0,0025
Восстановление нормального функционирования через 2 часа, % пациентов	38	26	< 0,001

* Пациентам, рандомизированным в группу плацебо, было разрешено принимать аспирин, ибупрофен, ацетоминифен, напроксен и антимиометики; кроме триптанов.

продемонстрировал лучшие результаты по сравнению с плацебо по отсутствию боли (21 % против 11 %, $p < 0,0001$; разница в риске 10, 95 % ДИ 6–14) и по отсутствию самого неприятного симптома (35 % против 27 %, $p = 0,0009$; разница в риске 8, 95 % ДИ 3–13). Полное купирование головной боли в течение двух часов отмечалось у каждого 5-го пациента в группе терапии римегепантом. Римегепант был также эффективнее плацебо по всем вторичным конечным точкам, включая снижение интенсивности головной боли и восстановление нормального функционирования через 60 минут после приёма препарата, отсутствие необходимости в приёме дополнительного анальгетического препарата в течение 24 часов, а также устойчивое отсутствие головной боли до 48 часов после приёма римегепанта (табл. 1). Безопасность римегепанта оказалась абсолютно сопоставимой с плацебо. Наиболее частыми НЯ были тошнота (11 [2 %] из 682 пациентов) и инфекции мочевыводящих путей (10 [1 %] из 682 пациентов). Серьёзных НЯ у пациентов, получавших римегепант, не было.

Объединённый анализ данных по эффективности ODT и обычной таблетированной формы римегепанта

Результаты объединённых (post hoc [29–31]) анализов рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований III фазы применения римегепанта в режиме купирования приступов мигрени оказались сопоставимы с результатами других исследований применения римегепанта у пациентов с мигренью независимо от частоты приступов и для купирования приступов мигрени у пациентов, принимающих сопутствующие традиционные препараты профилактической терапии мигрени [32, 33]. Римегепант (в форме ODT или обычной таблетированной таблетки) показал большую эффектив-

ность по сравнению с плацебо в режиме купирования приступов мигрени, что выражалось в быстром (≤ 2 ч) и продолжительном (2–48 ч) облегчении боли и возвращении к нормальной активности [34], отсутствии тошноты через 2 часа после приёма [31] и уменьшении потребности в дополнительном обезболивании в течение 2–24 часов после приёма [35]. Римегепант также был значительно эффективнее плацебо независимо от частоты приступов мигрени (≤ 4 или > 4 приступов в месяц) [32], у пациентов с неэффективностью к терапии триптанами (неэффективность 1 или ≥ 2 триптанов) [30], а также вне зависимости от того, принимали ли пациенты препараты профилактической терапии мигрени [33].

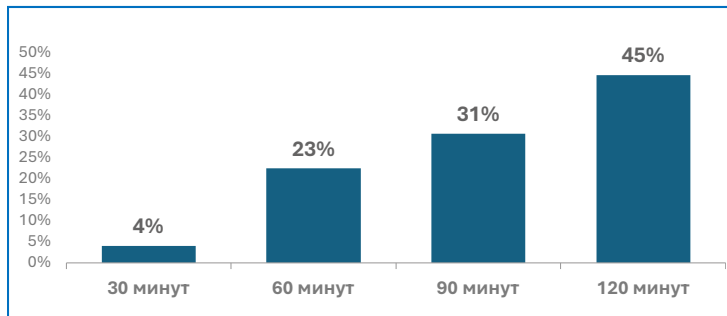
Применение римегепанта в реальной клинической практики

Римегепант уже более 5 лет применяется в реальной клинической практике. В анализе данных из крупной исследовательской базы в США была выявлена связь между применением римегепанта для купирования приступов мигрени и снижением использования опиоидов [36]. В исследовании были изучены пациенты с мигренью, имевшие в анамнезе опыт применения опиоидов для купирования приступов мигрени ($n = 16\,639$). После назначения им римегепанта среднее ежемесячное количество принимаемого эквивалента морфина снизилось на 3,17 %, а среднее ежемесячное количество рецептов на опиоиды уменьшилось на 16,11 % ($p < 0,000001$). Кроме того, 40,1 % пациентов прекратили использование опиоидов после начала терапии римегепантом [36].

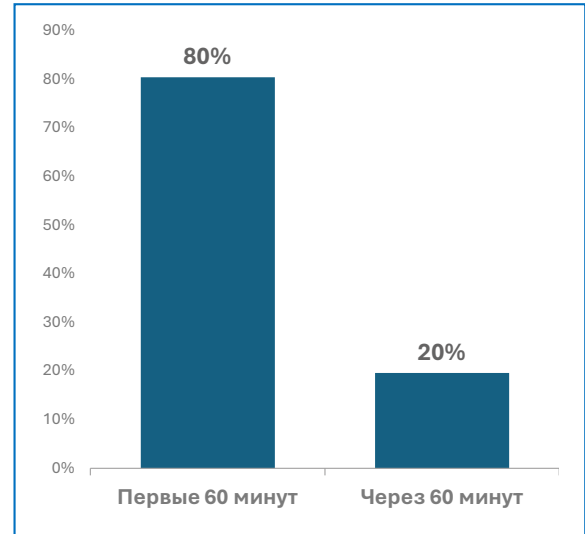
В другое исследование применения римегепанта в реальной клинической практике, проведённое итальянскими учёными, было включено 103 пациента с мигренью как с аурой, так и без ауры (74,8 % женщин, средний возраст 44,4 лет); 24,3 % пациентов

Рис. 1.

Полное купирование головной боли через 30, 60, 90 и 120 минут после приёма Римегепанта



Эффективность Римегепанта в зависимости от времени принятия препарата: в течение первых 60 минут (71 пациент), в течение 120 минут (32 пациента)

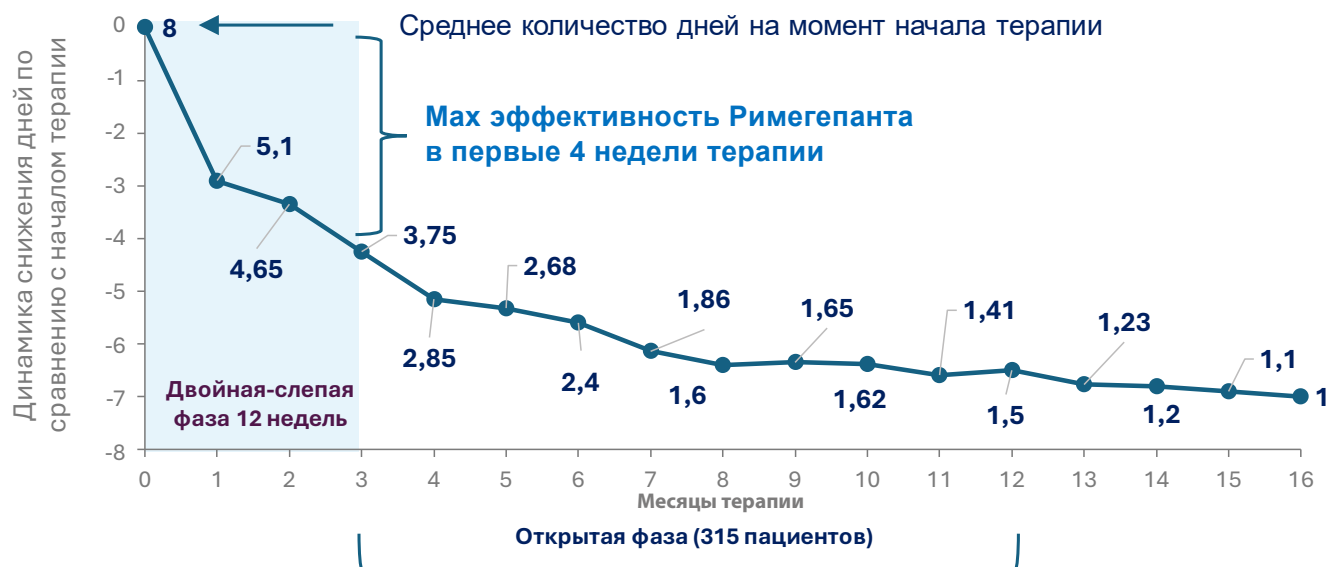


были с хронической мигренью, из которых 44,0 % имели сопутствующий диагноз лекарственно-индуцированной головной боли. В исследуемой когорте пациентов было в среднем по 9,6 приступов мигрени в месяц; 84,5 % пациентов для купирования приступов мигрени принимали триптаны с различной степенью их эффективности: хорошая / очень хорошая эффективность в 42,7 % случаев, плохая эффективность в 40,0 %, отсутствие эффективности в 17,3 % случаев [37]. Пациентам было рекомендовано принимать римегепант как можно раньше от начала приступа мигрени. В среднем, пациенты принимали римегепант через 63,6 [49,9–77,4] минуты с момента начала головной боли. 71 пациент (68,9 %) приняли римегепант в течение первых 60 минут с момента начала головной боли. Через 2 часа после приема римегепанта 44,7 % пациентов достигли полного избавления от головной боли (% пациентов с положительным терапевтическим ответом оказался в 2 раза выше, чем в клиническом исследовании [25]. 80 % пациентов достигли полного купирования головной боли через 2 часа после приема римегепанта в течение первых 60 минут после начала приступа (рис. 1). Купирование головной боли с римегепантом было связано с временем приема, с более высокими шансами на освобождение от боли через 2 часа после приема дозы при приеме римегепанта в течение первого часа от начала боли. Как полное купирование головной боли, так и снижение интенсивности боли не зависели от интенсивности боли на исходном уровне, что свидетельствует об универсальности римегепанта при различной интенсивности приступов мигрени.

Исследование, выполненное канадско-американской группой учёных, стало первым, демонстрирующим профилактический терапевтический потенциал римегепанта [38]. Было проанализировано 1044 пациента (средний возраст 43 года); 424 пациента — мигрень с аурой; 10,9 приступов мигрени в месяц на момент включения; для купирования приступов пациенты принимали римегепант 75 мг в течение 52 недель. Снижение количества приступов оценивалось через 4 недели приёма римегепанта в режиме купирования; в среднем, пациенты приняли 15 таблеток римегепанта в первые 4 недели (3,75 таблетки в неделю). На 52-й неделе 78,6 % участников достигли 30 % снижения, а 63,3 % участников достигли 50 % снижения приступов мигрени в месяц. Таким образом, впервые было показано, что приём препарата для купирования приступов мигрени снижает их частоту при длительном применении и улучшает прогноз течения мигрени в дальнейшем [38].

Применение римегепанта в режиме профилактики приступов мигрени

Эффективность римегепанта для профилактического лечения мигрени была оценена в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании II/III фазы [39]. Схема исследования включала скрининговый этап (включая 4-недельный период наблюдения) и 12-недельный двойной слепой этап лечения, и последующий 52-недельный открытый период наблюдения. В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с мигренью (с аурой или без ауры) и от 4 до 15 приступов мигрени средней или тяже-

Рис. 2. Длительная эффективность Римегепанта у пациентов с эпизодической мигренью в режиме профилактики

лой степени в месяц. Средний возраст пациентов на исходном уровне составлял 41 год, большинство (83 %) — женщины. У 40 % пациентов была мигрень с аурой, у 60 % — без ауры, и у 23 % — хроническая мигрень в анамнезе. Среднее количество приступов средней или тяжелой степени в месяц составляло 7,8 [39]. После 4-недельного периода наблюдения пациенты были рандомизированы для приема римегепанта внутрь по 75 мг или плацебо через день в течение 12 недель. Электронный дневник использовали для фиксации возникновения и тяжести приступов мигрени. Первичной конечной точкой было изменение по сравнению с 4-недельным периодом наблюдения среднего количества дней с мигренью в последние 4 недели двойного слепого этапа лечения (недели 9–12). Римегепант, принимаемый через день, оказался более эффективным, чем плацебо, для профилактики мигрени [39]. Римегепант превосходил плацебо по первичной конечной точке — снижению количества дней с приступами мигрени в месяц в течение 12 недель: в группе терапии римегепантом среднее снижение количества дней с приступами мигрени составило 4,3 дня, тогда как в группе плацебо — 2,7. Римегепант, принимаемый в режиме профилактики, продемонстрировал очень быстрое развитие терапевтического эффекта: сразу на 30 % снизилось количество дней с мигренью в течение первых 4-х недель терапии и еще на 20 % в течение следующих 8 недель (рис. 2). Эффективность римегепанта в режиме профилактического лечения сохранялась в течение 1 года терапии, среднее снижение количества дней мигрени в месяц относительно исходного уровня составило 6,2 дня, а 49 % пациентов достигли полного отсутствия приступов мигрени че-

рез год терапии римегепантом в режиме профилактики (рис. 3). Большинство пациентов, получавших римегепант в течение длительного времени для профилактического лечения мигрени, предпочли римегепант своим предыдущим препаратам и для купирования приступов мигрени [40, 41] и отказались от использования НПВП, традиционных анальгетиков и противорвотных препаратов [42].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РИМЕГЕПАНТА

Профиль безопасности и переносимости римегепанта (в форме ODT или обычной таблетки) сопоставим с плацебо [25–28]. В объединённом анализе исследований 3-й фазы применения как ODT-формы, так и обычной таблетки римегепанта 75 мг для купирования приступов мигрени ($n = 3553$) общая частота НЯ составила 14,2 % при приеме римегепанта и 11,7 % при приеме плацебо [43]. Большинство НЯ были легкой или средней степени выраженности, купировались самостоятельно и не требовали дополнительной терапии. Наиболее частыми НЯ были тошнота (1,5 % при римегепанте против 0,8 % при плацебо) и инфекция мочевыводящих путей (ИМП; 1,1 % против 0,6 %). НЯ, связанные с лечением (НЯ, связанные с терапией), отмечались у 6,4 % пациентов, принимавших римегепант, и у 4,8 % пациентов, принимавших плацебо, а частота серьезных НЯ была низкой (0,2 % против 0,2 %). Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы (ВГН) наблюдалось у 2,7 % пациентов, принимавших римегепант, и у 2,9 % пациентов, принимавших плацебо [43].

Объединённый анализ также не выявил значимых различий в переносимости римегепанта по возрасту (<40, ≥40, <65, ≥65 лет), полу или расе [44].

Профиль переносимости римегепанта также был сопоставим с плацебо при приёме через день для профилактического лечения мигрени [39]. В исследовании 3-й фазы применения римегепанта 75 мг в режиме профилактики общая частота НЯ составила 36 % в обеих группах лечения. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми (≥2 %) НЯ были назофарингит (4 % при римегепанте против 2 % при плацебо), тошнота (3 % против 1 %), ИМП (2 % против 2 %) и инфекция верхних дыхательных путей (2 % против 3 %). НЯ, связанные с лечением, отмечались у 11 % принимавших римегепант и у 9 % принимавших плацебо, а серьёзные НЯ возникали у 1 % пациентов в обеих группах. Немногие пациенты прекратили лечение из-за НЯ (2 % при римегепанте против 1 % при плацебо). Повышение уровней АЛТ или АСТ более чем в 3 раза выше ВГН отмечалось у 1 % пациентов обеих групп [39].

Римегепант противопоказан пациентам с анамнезом гиперчувствительности к римегепанту или любому из его компонентов. В случае возникновения реакций гиперчувствительности приём римегепанта следует прекратить и начать соответствующую терапию [10, 11].

Римегепант, применяемый через день для профилактического лечения мигрени, в целом также хорошо переносился и в исследовании открытой фазы, длительностью 52 недели [45]. В долгосрочной перспективе профиль безопасности римегепанта оставался сопоставимым с результатами предыдущих клинических исследований, и признаков гепатотоксичности выявлено не было [46, 47]. Подгрупповой анализ показал, что римегепант был безопасным и хорошо переносимым при длительном профилактическом и/или симптоматическом лечении мигрени у пациентов с неэффективностью терапии одним триптаном (n = 546) или двумя и более триптанами (n = 246) [48], у пациентов с депрессией (n = 426) или тревогой (n = 417) [49], при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (n = 181) или других антидепрессантов (n = 195) [50], а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска (n = 735) [51].

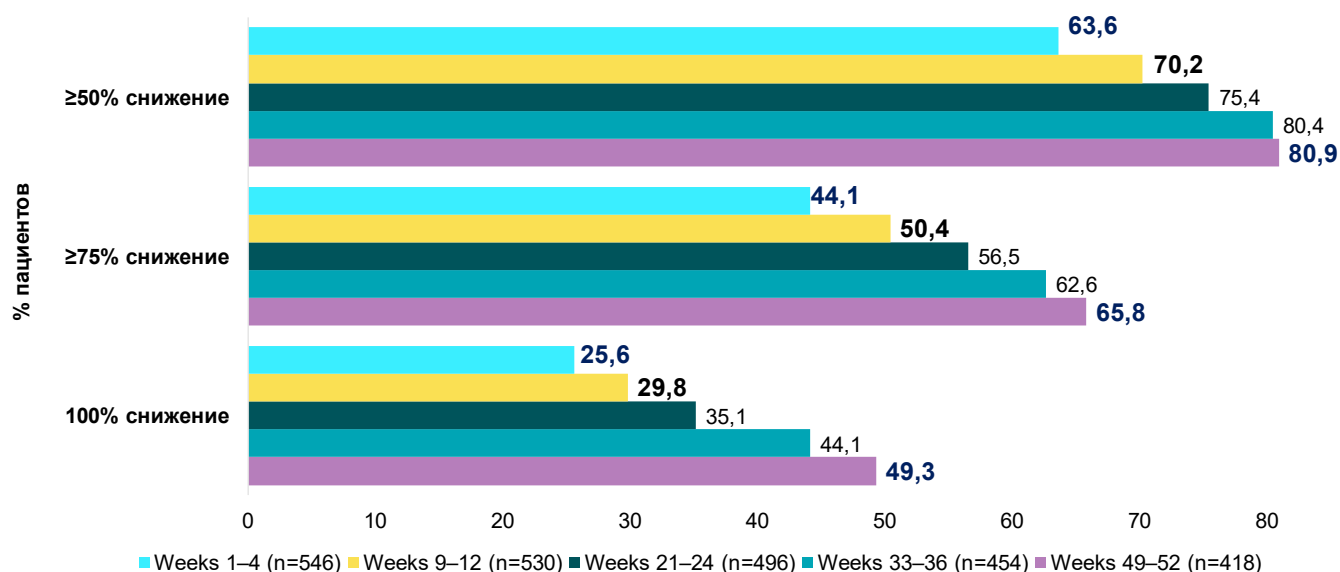
МЕСТО РИМЕГЕПАНТА В СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЕ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ И ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ

Важными целями купирования приступов мигрени являются стойкое избавление от головной боли и сопутствующих неприятных, мигрень-ассоциированных симптомов, восстановление способ-

ности нормально функционировать и снижение потребности в дополнительном обезболивании [1]. Эффективная терапия приступа мигрени определяется достижением (в течение 2 часов после приема препарата) и поддержанием (на протяжении ≥24 часов) состояния благополучия, включающего отсутствие головной боли или существенное снижение её интенсивности, минимальные или отсутствующие нарушения, вызванные сопутствующими мигрень-ассоциированными симптомами, и отсутствие значимых НЯ, связанных с препаратом [5]. Основные задачи профилактического лечения мигрени — снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов, улучшение нормального функционирования и бремени заболевания [1]. Для профилактики мигрени применяются препараты с доказанной эффективностью [3]. Выбор терапии индивидуализируется с учётом анамнеза пациента, сопутствующих заболеваний, одновременно принимаемых препаратов и предпочтений пациента [3]. Препараты с бимодальным действием, эффективные как для купирования приступов мигрени, так и для профилактического лечения, могут представлять новый подход к ведению пациентов с мигренью [52]. Такой интегрированный подход способствует достижению целей, общих для терапии и профилактики заболевания [39]. Низкомолекулярный антагонист рецепторов CGRP римегепант — первый препарат двойного действия, показанный как для купирования приступов, так и для профилактического лечения мигрени [9–11].

В ключевых исследованиях III фазы римегепант продемонстрировал достаточную эффективность в купировании приступов мигрени [25–28]. ODT-форма римегепанта значительно превосходила плацебо по избавлению от головной боли и наиболее римегепанта беспокоящего мигрень-ассоциированного симптома через 2 часа после приема препарата [25]. Быстрорастворимая таблетка обладает улучшенным всасыванием и более коротким временем достижения максимальной концентрации, что способствует быстрому началу действия римегепанта [12]. Длительный период полувыведения римегепанта обеспечивает стойкий эффект до 48 часов после приема [25]. Удобство применения таблетки, которую можно принимать без воды и вне зависимости от приема пищи, особенно важно для пациентов с тошнотой и рвотой во время мигрени [12].

Римегепант существенно снижал частоту приступов мигрени при приеме через день для профилактического лечения [39]. По сравнению с плацебо, препарат значительно уменьшал количество дней с мигренью на 9–12 неделях. Улучшения отмечались уже в первые 4 недели приема, указывая на быстрое

Рис. 3. Эффективность римегепанта в длительной профилактике мигрени (52 недели терапии)*

* Пациенты с $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% снижением количества дней с мигренью в месяц

начало профилактического действия и примерно половина пациентов, принимавших римегепант, достигла уменьшения количества дней с мигренью на $\geq 50\%$. Примерно половина пациентов, принимавших римегепант, достигла уменьшения количества дней с мигренью на $\geq 50\%$.

Положительная эффективность римегепанта сохранялась и в долгосрочной перспективе, в том числе и в исследовании открытой фазы применения в режиме профилактики [45]. В течение 52 недель римегепант был эффективен при профилактическом лечении (через день) и/или по требованию для купирования острого приступа мигрени. Препарат также способствовал улучшению качества жизни по сравнению с плацебо. Примерно половина пациентов достигла полного отсутствия приступов мигрени через год терапии римегепантом. Большинство пациентов, использовавших римегепант длительно, предпочли его предыдущим препаратам и были удовлетворены лечением.

Римегепант хорошо переносился как для купирования приступа, так и для профилактики (по требованию или через день) [25–28, 39]. Большинство НЯ были легкой или средней степени, и лишь немногие пациенты прекратили лечение из-за них. Наиболее частыми побочными явлениями были тошнота, инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхних дыхательных путей. Не было выявлено признаков гепатотоксичности, что является важным различием по сравнению с препаратами первого поколения группы гепантов. Долгосрочные данные также подтвердили благоприятный профиль безопасности римегепанта, сопоставимый с результатами предыдущих исследований [45].

На сегодняшний день не проводилось прямых сравнительных исследований римегепанта с другими препаратами для лечения мигрени. Некоторые систематические обзоры и мета-анализы показали незначительные различия по эффективности и переносимости между римегепантом и другими препаратами для купирования мигрени, а также между римегепантом, атогепантом и моноклональными антителами к CGRP для профилактики [53–57]. Однако результаты таких непрямых сравнений следует трактовать с осторожностью. Требуются будущие прямые сравнительные исследования для четкого определения роли римегепанта относительно других препаратов от мигрени [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Римегепант эффективен, безопасен и хорошо переносится как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени. Уникальная лекарственная форма препарата в виде быстрорастворимой в полости рта таблетки, обеспечивает удобство приёма и более быстрый ответ.

Римегепант рекомендован для купирования приступов мигрени с аурой или без ауры у пациентов старше 18 лет, а также для профилактического лечения эпизодической мигрени у взрослых (у которых ≥ 4 приступов мигрени в месяц) [10, 11]. Рекомендуемая доза римегепанта для купирования приступа мигрени составляет 75 мг и должна приниматься как можно раньше, от начала приступа [10, 11]. Для профилактического лечения мигрени рекомендовано принимать 75 мг через день. Максимальная доза римегепанта в течение 24 часов — 75 мг. Римегепант выпускается в форме таблетки, раство-

римой в полости рта, таблетка может приниматься как на язык, так и под язык и не требует приёма дополнительной жидкости.

Как первый препарат, имеющий два показания (купирование приступов и профилактика мигрени), римегепант открывает новые возможности для пациентов, в том числе не отвечающих на стандартную терапию или плохо переносящих традиционные средства от мигрени. Внедрение препарата в клиническую практику позволит улучшить качество оказания медицинской помощи, повысить качество жизни пациентов, а также снизить бремя нетрудоспособности, связанное с мигренью.



Литература

- Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61 (7):1021–39.
- de Vries T, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*. 2020;211: 107528.
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17 (8):501–14.
- Robbins MS. Diagnosis and management of headache: a review. *JAMA*. 2021;325 (18):1874–85.
- 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;23 (1):133.
- Dodick DW, Shewale AS, Lipton RB, et al. Migraine patients with cardiovascular disease and contraindications: an analysis of real-world claims data. *J Prim Care Community Health*. 2020. <https://doi.org/10.1177/2150132720963680>.
- Martelletti P, Luciani M, Spuntarelli V, et al. Deprescribing in migraine. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20 (6):623–5.
- Lionetto L, Capi M, Curto M, et al. Rimegepant. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist: treatment of migraine. *Drugs Future*. 2019;44 (8):635.
- Negro A, Martelletti P. Rimegepant for the treatment of migraine. *Drugs Today (Barc)*. 2020;56 (12):769–80.
- Biohaven Pharmaceuticals. NURTEC ODT (rimegepant) orally disintegrating tablets, for sublingual or oral use: US prescribing information. 2022.
- Инструкция по медицинскому применению препарата римегепант (Нуртек®), 29 апреля 2025;
- Edvinsson L. Rimegepant oral disintegrating tablet for migraine. *Lancet*. 2019;394 (10200):711–2.
- Pan KS, Siow A, Hay DL, et al. Antagonism of CGRP signaling by rimegepant at two receptors. *Front Pharmacol*. 2020; 11:1240.
- Hage La Cour S, Juhler K, Kogelman LJA, et al. Characterization of erenumab and rimegepant on calcitonin gene-related peptide induced responses in *Xenopus laevis* oocytes expression calcitonin gene-related peptide receptor and the amylin-1 receptor. *J Headache Pain*. 2022;23 (1):59.
- Conway C, Dubowchik G, Croop R, et al. Phase 1 and 2 safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple dose rimegepant as compared to the predicted clinically efficacious dose range [abstract no. 2145 plus poster P13.004]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Tong G, Savant I, Jariwala N, et al. Phase I single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BMS-927711 in healthy subjects. *J Headache Pain*. 2013;14 (Suppl. 1): P118.
- Conway C, Dubowchik GM, Coric V. Rimegepant and BHV3500, small molecule CGRP receptor antagonists, exhibit no active vasoconstrictive properties in ex-vivo human coronary or cerebral arteries [abstract no. LBOR-08 plus poster]. *Headache*. 2018;58 (8):1295.
- Conway C, Croop R, Dubowchik GM, et al. Cardiovascular safety of rimegepant 75 mg in 3 randomized clinical trials and systematic evaluations from in vitro, ex vivo, and in vivo nonclinical assays [abstract no. P237LB plus poster]. *Headache*. 2019;59 (Suppl. 1):176.
- Hanna M, Coric V, Stringfellow J, et al. Rimegepant has no clinically relevant effect on ECG parameters at therapeutic and supratherapeutic doses: a thorough QT study versus placebo and moxifloxacin in healthy subjects [abstract no. 2117 plus poster P6.003]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.): 2117.
- Croop R, Ivans A, Anderson MS, et al. A phase 1 randomized study of hemodynamic effects and pharmacokinetic interactions during concomitant use of rimegepant and sumatriptan in healthy adults. *Cephalalgia Rep*. 2021; 4:1–10.
- Croop R, Ivans A, Anderson M, et al. A phase 1 study to evaluate the bioequivalence of oral tablet and orally dissolving tablet formulations of rimegepant, a small molecule CGRP receptor antagonist [abstract no. poster MTIS2018-170]. In: 17th Biennial Migraine Trust International Symposium. 2018.
- Ivans A, Stringfellow J, Coric V, et al. Rimegepant 75 mg exposure, safety, and tolerability are similar in elderly and nonelderly adults: a phase 1, open-label, parallel-group, single-dose study [abstract no. 2101]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Li Y, Wang X, Ballesteros-Perez A, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, single-and multiple-dose, double-blind study to evaluate the pharmacokinetics and safety of rimegepant orally disintegrating tablets 75 mg in healthy Chinese adults [abstract no. poster LB-P-19]. *Headache*. 2022;62 (7):922.
- Ivans A, Stringfellow J, Coric V, et al. Results of a phase 1, open label, single-dose, parallel-group study of rimegepant 75 mg in subjects with hepatic impairment [abstract no. 2126 plus poster P1.006]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394 (10200):737–45.
- Lipton RB, Conway CM, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [abstract no. P5123LB plus poster]. *Headache*. 2018;58 (8):1336–7.
- Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381 (2):142–9.
- Yu S, Kim B-K, McGrath D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in adults from China and Korea [abstract no. LB-P-20 plus poster]. In: The American Headache Society's Annual Scientific Meeting. 2022.
- Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014; 34 (2): 114–125.
- Jensen C, Lipton R, Blumenfeld A, et al. Rimegepant for the acute treatment of migraine in patients with a history of triptan treatment failure: pooled results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 4914]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
- McAllister P, Berman G, Kudrow D, et al. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. 2402]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Levin M, Buse D, Blumenfeld A, et al. Rimegepant 75 mg is effective for the acute treatment of migraine regardless of attack frequency: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 1212]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Pavlovic J, Dodick D, Newman L, et al. Rimegepant is effective for the acute treatment of migraine in subjects taking concurrent preventive medication: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 2091]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Pavlovic J, Dodick D, Friedman D, et al. Rimegepant 75 mg provides early and sustained relief of migraine with a single dose: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2366]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Smith T, McAllister P, Berman G, et al. Low rates of rescue medication usage in subjects treated with a single dose of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2342 plus poster]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
- Mohajer A, Scripture J, Harris L, et al. Decreased opioid use in migraine patients following rimegepant initiation: a real-world analysis [abstract no. POSC170 plus poster]. *Value Health*. 2022;25 (Suppl. 1): S134.
- Effectiveness and tolerability of rimegepant in the acute treatment of migraine: a real-world, prospective, multicentric study (GAINER study). Iannone et al. *The Journal of Headache and Pain* (2025) 26:4: 1–11;
- L'italien et al. Rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine is associated with significant reduction in monthly migraine days: Results from a long-term, open-label study. *Cephalalgia Reports*; 2022; Volume 5: 1–11;
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397 (10268):51–60.
- Mullin K, Pavlovic JM, Hutchinson S, et al. Medication preference, satisfaction, and clinical improvement among adults receiving long-term treatment with rimegepant for migraine [abstract no. P-130]. *Headache*. 2022;62 (Suppl. 1):114.
- Turner IM, Pavlovic JM, Lipton RB, et al. Preference for rimegepant and improved clinical global impression of change among adults with a history of triptan treatment failure: results from a long-term open-label safety study [abstract no. P147]. *Headache*. 2021;61 (Suppl. 1):137–8.
- Kudrow D, Mullin K, Berman G, et al. Long-term use of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine reduces use of analgesics and antiemetics [abstract no. 5072 plus poster]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
- Hutchinson S, Lipton R, Stock E, et al. Three phase 3 trials show the safety and tolerability profiles of rimegepant 75 mg were like placebo [abstract no. poster IP21]. In: Headache Cooperative of the Pacific Winter Conference. 2020.

44. Schim J, Hutchinson S, Lipton R, et al. Rimegepant 75 mg demonstrates safety and tolerability similar to placebo with no effects of age, sex, or race in 3 phase 3 trials [abstract no. 1609]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
45. Lipton RB, Kudrow D, Smith TR, et al. Safety and tolerability of rimegepant every other day for preventive treatment of migraine plus as-needed for acute treatment of migraine: results from a 52-week, open-label extension study [abstract no. IOR09]. *Headache*. 2022;62 (Suppl. 1).
46. Croop R, Shiovitz T, Khan A, et al. An open-label, intermediate sized, expanded access protocol of rimegepant in the acute treatment of migraine [abstract no. P2–2.006 plus poster 874]. *Neurology*. 2022;98 (18 Suppl.).
47. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. Long-term safety of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine (study 201) [abstract no. 4829]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
48. Mullin K, Hutchinson S, Smith T, et al. Long-term safety of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine in adults with a history of triptan treatment failure [abstract no. 5142 plus poster]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
49. Buse DC, Baskin SM, Lipton RB, et al. Rimegepant 75 mg is safe and well tolerated for the acute treatment of migraine in adults with a history of depression or anxiety: results from a long-term open-label safety study (study 201) [abstract plus poster]. *Headache*. 2020;60 (Suppl. 1):120–1.
50. Baskin SM, Buse DC, Jensen CM, et al. Rimegepant 75 mg is safe and well tolerated for the acute treatment of migraine in adults using selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressants: results from a long-term, open-label safety study (study 201) [abstract no. plus poster]. *Headache*. 2020;60 (Suppl. 1):120.
51. Hutchinson S, Schim J, Lipton R, et al. Oral rimegepant 75 mg is safe and well tolerated in adults with migraine and cardiovascular risk factors: results of a multicenter, long-term, open-label safety study. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3: 873179.
52. Johnson B, Freitag FG. New approaches to shifting the migraine treatment paradigm. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3: 873179.
53. Johnston K, Popof E, Deighton A, et al. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogepant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: a network meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22 (1):155–66.
54. Polavieja P, Belger M, Venkata SK, et al. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. *J Headache Pain*. 2022;23 (76):1–14.
55. Singh A, Gupta D, Singh A. Ditans vs gepants: a systematic review and indirect network meta-analysis for comparative analysis of efficacy and safety. *Neurol India*. 2021;69 (Suppl. 1): S43–50.
56. Yang CP, Liang CS, Chang CM, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4 (10): e2128544 (1–15).
57. Popof E, Powell L, Rahim T, et al. Rimegepant versus atogepant and monoclonal antibody treatments for the prevention of migraine: a systematic literature review and network meta-analysis [abstract no. P-145 plus poster]. *Headache*. 2021;61 (Suppl. 1):145–6.
58. Berger AA, Winnick A, Carroll AH, et al. Rimegepant for the treatment of migraine. *Health Psychol Res*. 2022; 10 (5): 38534;