

К.Ф. Тринус, д.мед.н., проректор по международным программам Частного высшего учебного заведения «Международная академия экологии и медицины», г. Киев

Арлеверт® — первая линия терапии головокружения

Головокружение – одна из самых частых жалоб пациентов разного возраста в практике терапевтов, неврологов, кардиологов и врачей других специальностей. Это нарушение вестибулярной функции, которое сопровождается потерей равновесия, существенно ограничивает жизнедеятельность и снижает качество жизни (A. Hahn et al., 2011). Иллюзия вращения или поступательного движения обусловлена патологией периферических и центральных отделов вестибулярного анализатора, что, в свою очередь, может быть следствием целого ряда заболеваний. Для терапии симптомов головокружения применяют препараты разных классов. Вот уже много лет в ЕС используется препарат Арлеверт®, который рассматривается доказательной медициной как препарат первой линии терапии головокружения (D. Schremmer et al., 1999). В Германии Арлеверт® – препарат № 1 (IMS data EUR PPU, MAT/8/2015).

Актуальность проблемы и современные подходы к терапии

Головокружение (в англ. науч. лит. – vertigo) определяют как субъективное ощущение движения собственного тела в пространстве (субъективное головокружение) или окружающих предметов (объективное головокружение) при фактическом отсутствии такого движения. Сразу следует отметить некоторые нюансы терминологии. Vertigo (истинное головокружение) означает именно иллюзию движения. Для описания неясного состояния нарушения ориентации, конфузии или предобморочного состояния за рубежом используют термин dizziness, которому нет однозначного аналога в русском языке (в украинском – «запаморочення»). Поэтому в понятие «головокружение» врачи и пациенты могут вкладывать разный смысл, что следует учитывать при сборе анамнеза и жалоб. В клинической практике тяжесть состояния обуславливается не только головокружением или «запамороченням», но и сопутствующими вегетативными симптомами: тошнотой, рвотой, нарушением равновесия, падениями и травмами.

Доказательная медицина определила, что головокружение встречается у 20% населения земного шара. В США это третья по частоте причина обращений к врачу (A.L. Desmond, 2004). В Германии, по данным Кокрановского отчета, при скрининге репрезентативной выборки из 4869 взрослых у 1003 было обнаружено «запаморочення». Дифференциальная диагностика показала, что распространенность «запаморочення» составляет 22,9%, а собственно головокружения – 4,9%. Другие авторы описывают ситуацию еще более пессимистично. На «запаморочення» жаловались 36% женщин и 29% мужчин. После 88 лет эти цифры увеличиваются до 51 и 45% соответственно (T. Lempert, H. Neuhauser, 2009). В связи с пандемической распространенностью сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний

принято полагать, что они же являются наиболее частой причиной «запаморочення». Вместе с тем связь истинного головокружения с сосудистой патологией центральной нервной системы в настоящее время не доказана.

Частыми причинами головокружения являются заболевания внутреннего уха (болезнь Меньера, вестибулярный неврит), а также доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (H81.1 Benign paroxysmal vertigo), которые кодируют в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как отдельные нозологические единицы. При заболеваниях периферического отдела вестибулярного анализатора ощущение головокружения иногда сопровождается нарушением слуха и ушной шум (H93.1 Tinnitus). Описана форма мигрени, которая также сопровождается вестибулярными нарушениями. В исследовании A.H. Calhoun и соавт. (2011) у пациентов с интенсивностью мигренозной боли ≥ 7 баллов по 10-балльной шкале Ликерта почти в половине случаев (47,5%) наблюдали сопутствующие нарушения равновесия или головокружение. Показано, что интенсивные мигренозные боли отмечались у 36% больных с вестибулярными расстройствами, причем коррекция вестибулярной функции приводила к выраженному улучшению мигренозной симптоматики в 84% случаев (K.F. Trinus, 1996).

От 60 до 80% пациентов, которые переносят хирургические вмешательства на среднем ухе, испытывают в послеоперационном периоде тошноту, рвоту и приступы головокружения (S. Mukhopadhyay et al., 2013).

К этому далеко не полному перечню следует добавить такую причину вестибулярных расстройств, как ототоксичность некоторых лекарственных средств.

Важной находкой физиологов явился факт, что животные с удаленным лабиринтом не реагируют на препараты, вызывающие рвоту (K.E. Money, B.S. Cheung, 1983).

Более того, анализ литературных данных указывает, что именно вестибулярный орган наиболее чувствителен к токсинам (R. Tham, I. Bunnfors, V. Eriksson, 1984).

Чувствительность волосковых клеток преддверия к изменениям окислительно-восстановительного потенциала в 2-5 порядков выше, чем у всех остальных тканей организма (A. Karlin, 1969; Yu. M. Torchinski, 1977)! Это указывает на дополнительную функцию вестибулярного органа как метаболического датчика. В связи с этим становится понятной связь головокружения с диабетом, заболеваниями почек, химиотерапией при онкологических заболеваниях. Так, по данным немецких авторов, от 30 до 50% жалоб на головокружение не удается полностью объяснить наличием органической патологии вестибулярного анализатора (G. Schmid et al., 2011). Многие пациенты с головокружением неуточненной этиологии не получают требуемого лечения, существенно дезадаптированы в повседневной жизни вплоть до потери работы.

Общепринятые стандарты ведения пациентов с головокружением (руководства и клинические протоколы) находятся в состоянии разработки. Их утверждение ожидается в 2016 г. При вестибулярных расстройствах в настоящее время применяют лекарственные средства разных классов: дименгидринат, бетагистин, антагонисты кальция (циннаризин, флунаризин), транквилизаторы и седативные препараты (бензодиазепины, фенобарбитал) и даже гомеопатические композиции. Частота применения тех или иных средств

зависит от регистрации, информированности и предпочтений врачей в разных странах. Препаратом против головокружения № 1 в Германии является Арлеверт®, содержащий в одной таблетке 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината, который рассматривается доказательной медициной как препарат первой линии терапии головокружения (D. Schremmer et al., 1999).

Арлеверт®: активные компоненты и механизмы действия

Два активных компонента препарата действуют на уровне разных анатомических структур, вовлеченных в формирование чувства головокружения (рис. 1). Циннаризин – избирательный антагонист кальциевых каналов. Он ограничивает поступление кальция в сенсорные клетки лабиринта, подавляя избыточную возбудимость вестибулярного органа в ответ на обычные стимулы. Также циннаризин является слабым блоком гистаминовых рецепторов H_1 и холинергических мускариновых рецепторов на нейронах вестибулярных и вегетативных ядер ствола мозга, что объясняет его центральное действие и противорвотный эффект (Z. Cirek et al., 2010).

Дименгидринат – антигистаминный агент с антихолинергическими свойствами. Проникает через гематоэнцефалический барьер и действует на структуры ствола мозга: блокирует холинорецепторы, подавляя передачу сигналов в вестибулярных и вегетативных ядрах, что проявляется противорвотным действием и уменьшением чувства головокружения (D. Schremmer et al., 1999; Z. Cirek et al., 2005). Синергия эффектов циннаризина и дименгидрината объясняет более высокую клиническую эффективность препарата Арлеверт® по сравнению с монотерапией компонентами или другими известными препаратами для лечения вестибулярных расстройств, что было убедительно показано в клинических исследованиях и метаанализах.

Продолжение на стр. 6.



Рис. 1. Двойной механизм действия препарата Арлеверт®

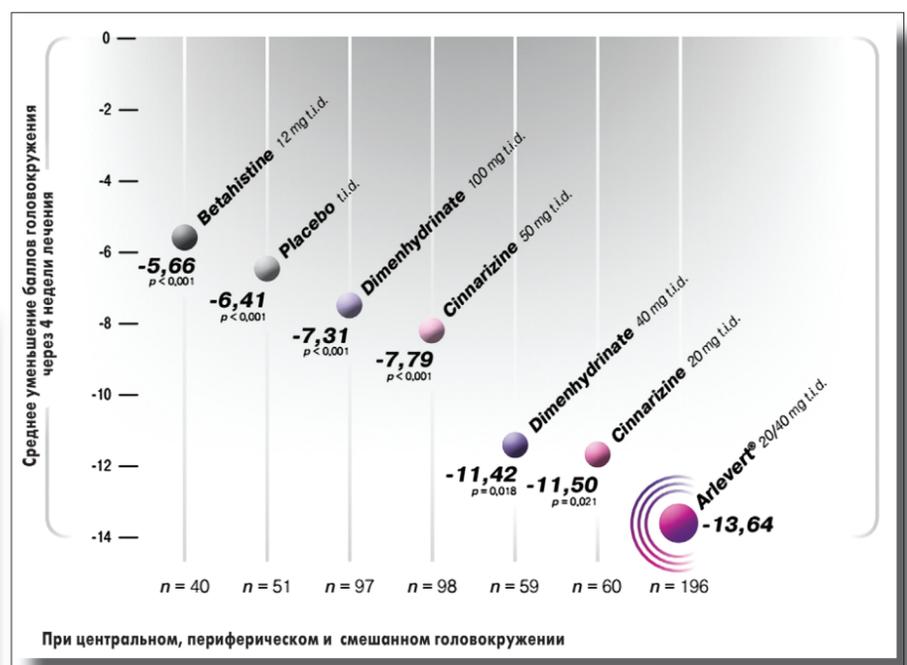


Рис. 2. Результаты метаанализа эффективности терапии центрального, периферического и сочетанного вестибулярного головокружения, по данным мета-анализов – доказательной медицины (D. Schremmer et al., 1999)

Арлеверт[®] — первая линия терапии головокружения

Продолжение. Начало на стр. 3.

Клинические данные

Программа клинического изучения эффективности и безопасности препарата Арлеверт[®] включала серию исследований с участием более 800 пациентов, у которых были диагностированы разные типы головокружения: центральное, периферическое, а также сочетанного происхождения. По дизайну все исследования были рандомизированными двойными слепыми с активным или плацебо-контролем, что соответствует требованиям надлежащей клинической практики (GCP) и уровню доказательности А. В большинстве исследований первичным исходом служило улучшение по шкале симптомов, в которую включали такие проявления, как нестабильность при стоянии и ходьбе, ложное ощущение вращения или перемещения в пространстве, склонность к падениям, обморочные состояния, а также влияние разных триггерных факторов: изменение позы, вставание, движения головы, поездки в транспорте. Каждый из симптомов оценивали по 10-балльной визуальной шкале, после чего выводили общий балл. В качестве вторичных критериев эффективности терапии оценивали динамику нистагма, результаты вестибулоспиальных, вестибулоокулярных проб, улучшение сопутствующих симптомов.

Результаты анализа в отношении купирования симптомов головокружения на 4-й неделе терапии представлены на рисунке 2. Арлеверт[®] в 2,4 раза эффективнее бетагистина, а также эффективнее дименгидрината и циннаризина, применяемых отдельно.

Авторы обзора заключили, что Арлеверт[®] следует рекомендовать в качестве первой линии терапии головокружения. В более позднем исследовании у пациентов с периферическим, центральным или комбинированным головокружением Арлеверт[®] достоверно эффективнее устранял симптомы головокружения, чем монотерапия одним из компонентов препарата в более высоких дозах — циннаризином 50 мг или дименгидрином в дозе 100 мг (J. Pytel et al., 2007).

В исследовании 2011 г., проведенном А. Нahn и соавт., 78% пациентов, принимавших Арлеверт[®], почувствовали значительное улучшение состояния, а 19% полностью избавились от головокружения. Это достоверно лучше результатов монотерапии с назначением 20 мг циннаризина (55%) или 40 мг дименгидрината (43,1%).

А.W. Scholtz и соавт. (2004) изучали эффективность и безопасность препарата Арлеверт[®] в сравнении с монотерапией компонентами у пациентов с острой односторонней потерей вестибулярной функции. Это тяжелое состояние, связанное с травмами или заболеваниями внутреннего уха, сопровождающееся головокружением, нарушением координации, тошнотой и рвотой,

укладывающее человека в постель. Но даже в горизонтальном положении симптомы не проходят сразу. Арлеверт[®] считается наиболее подходящей терапией для пациентов после острой односторонней потери вестибулярной функции, поскольку препарат быстро купирует симптомы головокружения, но не влияет на физиологические компенсаторные процессы в период восстановления. Все пациенты в исследовании также получали противоотечную терапию: инфузии 15% маннитола в первые 6 дней лечения. В результате по окончании первой недели Арлеверт[®] достоверно превосходил монотерапию циннаризином ($p < 0,001$) и дименгидрином ($p < 0,01$) по влиянию на симптомы головокружения, что подтверждает быстрое действие препарата. Скорость купирования симптомов особенно важна в первую неделю — самую тяжелую для пациентов. На 4-й неделе благодаря компенсаторным процессам в ЦНС симптомы почти полностью регрессировали во всех трех группах пациентов, но сохранилась достоверность превосходства препарата Арлеверт[®] над монотерапией циннаризином по влиянию на симптомы вертиго ($p < 0,01$), а также над монотерапией дименгидрином — по результатам теста Ромберга ($p < 0,05$). Переносимость фиксированной комбинации Арлеверт[®] была оценена 100% пациентов как хорошая или очень хорошая (монотерапия циннаризином — 82,4%, дименгидрином — 94,4%).

В исследовании у пациентов с односторонним вестибулярным невритом Арлеверт[®] достоверно превосходил терапию бетагистином в дозе 12 мг 3 раза в сутки по эффективности купирования симптомов головокружения на 1-й и 4-й неделях (A.W. Scholtz et al., 2012). Динамика вегетативных симптомов и активности в повседневной жизни также была достоверно лучше в группе больных, которые принимали Арлеверт[®]. Кроме того, в группе принимавших Арлеверт[®] быстрее восстанавливались параметры спонтанного и ротационновызванного нистагма.

При вертебрально-базилярной недостаточности головокружение — весьма распространенная жалоба. Ее частота достигает 50–80% (R.W. Baloh, 1999). Показаны отсутствие связи между головокружением и сосудистыми расстройствами, равно как и неэффективность сосудистых препаратов для лечения головокружения (С.-F. Claussen, M.V. Kirtane, 1986; R. Boniver, 1986). Исходя из этого, есть необходимость в отдельной терапии симптоматического головокружения при цереброваскулярных заболеваниях.

Z. Cirek и соавт. (2005) исследовали эффективность терапии препаратом Арлеверт[®] у пациентов с головокружением, ассоциированным с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне. На рисунке 3 продемонстрированы убедительные результаты в пользу фиксированной

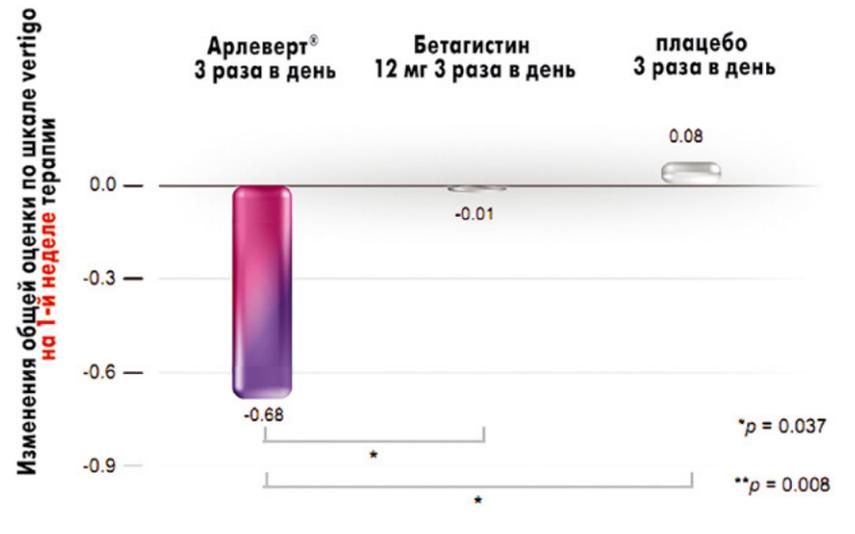


Рис. 3. Влияние недельной терапии препаратом Арлеверт[®] и бетагистином в сравнении с группой плацебо на общий балл по шкале vertigo у пациентов с вертебрально-базилярной недостаточностью

комбинации Арлеверт[®] уже на 1-й неделе терапии. К 4-й неделе лечения эффективность комбинированного препарата в отношении симптомов головокружения по-прежнему была достоверно выше, чем у плацебо и бетагистина.

В 12-недельном многоцентровом исследовании была показана сопоставимая эффективность препарата Арлеверт[®] по сравнению с бетагистином у пациентов, страдающих болезнью Меньера (M. Novotny, R. Kostrica, 2002). Болезнь Меньера — заболевание внутреннего уха, характеризующееся водянкой лабиринта и повышением внутрилабиринтного давления (эндолимфатический гидропс лабиринта), в результате чего возникают рецидивирующие приступы прогрессирующей глухоты, шума в ушах, головокружения с нарушениями равновесия и вегетативными расстройствами. Течение заболевания рецидивирующее, прогрессирующее, длительное и непредсказуемое. Все существующие в настоящее время способы лечения направлены на облегчение переносимости болезненными тяжелыми приступами головокружения, но практически не влияют на течение процесса и не предотвращают развитие тугоухости. Не существует единой, признанной всеми ведущими специалистами лечебной тактики, дискутируется вопрос о поддерживающей терапии в межприступные периоды.

Тяжестью состояния объясняется продление терапии в рамках исследования до 3 месяцев. Оба варианта терапии обеспечивали достоверную положительную динамику симптомов головокружения, ушного шума (уменьшение на 60%) и вегетативных симптомов (почти полное исчезновение). В группе терапии препаратом Арлеверт[®] получены достоверно лучшие результаты по влиянию на вестибулоспиальные реакции (проба Унтербергерта). У пациентов, которые принимали Арлеверт[®], отмечалось достоверное улучшение слуха по сравнению с группой бетагистина.

Безопасность, переносимость и особые указания к применению

За более чем 20 лет применения препаратом Арлеверт[®] пролечено более 10 млн пациентов. За это время клиницисты докладывали всего лишь о 85 случаях побочных эффектов, из них 22 были связаны с желудочно-кишечным дискомфортом, 1 — с двигательным расстройством, 1 — с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом, 1 — с тремором. Таким образом, Арлеверт[®] можно считать безопасным препаратом для лечения головокружения. Режим лечения — по 1 таблетке 3 раза в сутки. Длительность лечения, как правило, составляет до 4 недель, однако по усмотрению лечащего врача может быть больше (например, при болезни Меньера).

Таким образом, Арлеверт[®] за счет синергического действия компонентов обеспечивает выраженный терапевтический эффект при головокружении.

Доказательная медицина считает Арлеверт[®] препаратом первой линии терапии головокружения как центрального, так и периферического генеза.

По результатам программы клинических исследований препарата Арлеверт[®] можно сделать следующие выводы.

- Высокая эффективность препарата обусловлена двойным механизмом и синергией действия циннаризина и дименгидрината.
- Арлеверт[®] можно назначать для лечения симптомов головокружения.
- Арлеверт[®] достоверно превосходит по эффективности альтернативные препараты против головокружения, включая бетагистин.
- Арлеверт[®] отличается быстрым началом действия, которое уже на 1-й неделе достоверно эффективнее бетагистина.
- Арлеверт[®] эффективно устраняет не только ощущение головокружения, но и сопутствующие вегетативные симптомы — тошноту и рвоту.
- Арлеверт[®] характеризуется сопоставимой или лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами от головокружения.



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹



Перша лінія симптоматичного лікування запаморочення³



Значне покращання – через 1 тиждень⁴



№1 у Німеччині²



Ефективніший за бетагістин та інші препарати^{3,4}



Добре переноситься^{3,4}



1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №222 від 16.04.2015. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data EUR PPU, MAT/8/2015.

3. "Фіксована комбінація цинаризину 20 мг + дименгідринату 40 мг тричі на день є ефективним лікуванням запаморочення, яке добре переноситься ... та може бути розглянута як перша лінія лікування". Dieter Shremmer et al., Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate in treatment of Vertigo. Meta-analysis of Five Randomised Double-Blind Clinical Studies. Clin Drug Invest 1999 Nov; 18(5):355-368.

4. Фіксована низькодозова комбінація цинаризину + дименгідринату є ефективною та добре переносимою опцією для симптоматичного лікування ВН. Значно краще зменшує симптоми, аніж бетагістин. Anre-Wulf Scholtz et al., Comparison of the Therapeutic Efficacy of a Fixed Low-Dose Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate with Betahistine in Vestibular Neuritis. A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority study.

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник** .Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №222 від 16.04.2015. Р.П. UA/14331/01/01.

Представник в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

UA_Arl-02-2015_V1_Poster. Затв. до друку 17.11.2015

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я: медичних та фармацевтичних працівників. П.І.Б.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**