



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. Anne-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 Фльюрсхайм-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**

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации циннаризина и дименгидрината по сравнению с бетагистином в лечении отогенного головокружения

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании препарат Арлеверт (фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг) продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность в лечении вестибулярного головокружения по сравнению с бетагистином. Обоснована рекомендация назначать Арлеверт в качестве первой линии терапии головокружения.

Поддержание равновесия имеет большое значение в повседневной жизнедеятельности человека. Эта сложная физическая функция зависит от точности обработки мозгом сенсорных данных, поступающих в различные системы (вестибулярную, зрительную, проприоцептивную и когнитивную). Несоответствие сигналов, вызванное необычной и неадаптированной стимуляцией интактных сенсорных систем либо патологической дисфункцией любого афферентного компонента или центров головного мозга, обобщающих эти сигналы, приводит к развитию состояния, известного как головокружение.

Головокружение является не только одним из основных симптомов вестибулярных расстройств, оно также может появиться на фоне разнообразной органической патологии или иметь психогенное происхождение. В большинстве случаев патогенез головокружения связан с патологией вестибулярной системы. Последняя состоит из периферического и центрального отделов. Периферический отдел вестибулярного анализатора представлен полукружными каналами, отолитами, волосными клетками и вестибулярным нервом до его входа в ствол головного мозга. Вестибулярные и глазодвигательные ядра, нейронная сеть вестибулоокулярного рефлекса, мозжечок, ретикулярная формация ствола головного мозга, область *area postrema* составляют центральный отдел вестибулярного анализатора. Головокружение может возникнуть при заболеваниях периферического отдела вестибулярного аппарата и патологии центральной нервной системы, но в большинстве случаев имеют место комбинированные формы центрально-периферического происхождения. Симптомы, сопровождающие вертиго, отличаются в зависимости от его генеза и могут иметь диагностическое значение для установления истинной причины заболевания. Сложность и разнообразие основных патогенетических механизмов головокружения, субъективность восприятия ключевых симптомов часто затрудняют диагностику.

Самые распространенные нарушения со стороны периферического отдела вестибулярного анализатора — вестибулярный неврит и вестибулярная нейропатия, бактериальный и вирусный лабиринтит, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, травма лабиринта или вестибулярного нерва, отосифилис, опухоли, отосклероз, перилимфатическая фистула, аутоиммунные заболевания внутреннего уха, васкулиты, а также явления ототоксичности, вызванные воздействием лекарственных средств или вредных химических веществ. Типичной манифестацией периферического вестибулярного расстройства является головокружение (преимущественно ротационное), сопровождающееся тошнотой, рвотой и другими вегетативными симптомами, а также нейросенсорной тугоухостью и звоном в ушах. Вертиго накладывает определенные ограничения на способность пациентов самостоятельно выполнять ежедневные обязанности, тем самым провоцируя снижение качества жизни таких больных. Потеря равновесия при головокружении ассоциирована с высоким риском падений и лечения травмы. В конечном итоге неуверенность при пребывании в положении стоя может привести к вынужденной иммобилизации больного. Социальные последствия головокружения и повышение среднего возраста населения обуславливают целесообразность разработки эффективной терапии вертиго как по индивидуальным, так и по фармакоэкономическим причинам.

Сложность и разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе головокружения, накладывают отпечаток на лечение этого состояния и делают целесообразным применение препаратов разных фармакологических групп (блокаторов кальциевых каналов, антигистаминных средств, гистаминоподобного

препарата бетагистина, диуретиков, антипсихотиков и других психотерапевтических медикаментов, кортикостероидов, а также средств, улучшающих реологические свойства крови).

В этом исследовании показаны эффективность и переносимость фиксированной комбинации (Арлеверт, производство Hennig Arzneimittel, Германия), содержащей блокатор кальциевых каналов циннаризин (20 мг в таблетке) и антигистаминный препарат дименгидринат (40 мг в таблетке), по сравнению с таковыми бетагистина, широко применяющегося в качестве стандартной терапии периферического вестибулярного головокружения. Арлеверт успешно используется в Германии уже на протяжении более 20 лет для лечения вертиго различного генеза, включая периферический, центральный или комбинированный (периферический/центральный) типы головокружения. Основанием для применения препарата Арлеверт является двойной механизм действия: циннаризин благодаря способности блокировать кальциевые каналы регулирует поступление кальция в клетки лабиринта, а при длительном применении улучшает мозговое кровоснабжение; дименгидринат, в свою очередь, преимущественно оказывает регуляторное воздействие на вестибулярные ядра и прилегающие к ним вегетативные центры в стволе головного мозга.

С момента появления Арлеверта на фармацевтическом рынке было проведено в общей сложности 17 контролируемых клинических исследований с использованием этого комбинированного препарата. Превосходная эффективность и отличная переносимость препарата по сравнению с соответствующими показателями различных стандартных лекарственных средств была доказана в 7 индивидуальных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследованиях у пациентов с различными видами головокружений, в том числе при болезни Меньера.

Данное испытание оценивает эффективность и переносимость Арлеверта в лечении головокружения, преимущественно вызванного периферическими вестибулярными расстройствами отогенного происхождения. Комбинированный препарат сравнивался со стандартом лечения данной патологии — бетагистином. В Германии зарегистрированным показанием для приема бетагистина является терапия «состояний, сопровождающихся возникновением головокружений с меньероподобными проявлениями»; этот препарат широко применяется для лечения и профилактики периферического головокружения, включая приступы вертиго, ассоциированные с болезнью Меньера.

В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты обоего пола старше 30 лет, страдающие отогенным головокружением. Специфическими критериями включения были ≥ 1 эпизод головокружения, расцененный пациентом как приступ вертиго средней и выше степени тяжести на основании данных визуальной аналоговой шкалы, градация которой варьировала от показателя «отсутствие симптомов» до показателя «очень тяжелые проявления». Еще одним критерием включения в исследование был патологический двигательный стереотип по данным теста Унтербергера.

Пациенты с болезнью Меньера не принимали участия в исследовании, т. к. лечение данной патологии требует длительной профилактической терапии, продолжительность которой превышает 4-недельный срок, предусмотренный в данном испытании. Больные с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, пациенты с вертиго, вызванным первичной органической патологией (невестибулярного генеза) или двухсторонней калорической арефлексией также исключались из исследования. Помимо этого, в испытании не принимали участие беременные или кормящие

женщины, а также пациентки, не пользующиеся адекватными методами контрацепции. Длительность заболевания, ранее проводимое лечение и наличие сопутствующих заболеваний не являлись препятствиями для включения в исследование, кроме случаев известных противопоказаний к приему используемых лекарственных средств. Участникам, одновременно принимавшим препараты для лечения вертиго и вазоактивные средства, рекомендовали отказаться от их приема за неделю до начала исследования (7-дневный отмывочный период). Применение других лекарственных средств, которые могли бы взаимодействовать с исследуемым препаратом, было запрещено на протяжении всего периода исследования.

Данное клиническое испытание было спланировано как сравнительное рандомизированное двойное слепое одноцентровое в параллельных группах исследование III фазы. Оно было выполнено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и рекомендациями Хельсинской декларации. Документы исследования были рассмотрены и одобрены соответствующим локальным этическим комитетом и Национальным фармацевтическим институтом. Перед началом исследования всем больным предоставлялась детальная информация (устно и письменно) о ходе испытания; письменное согласие оформлялось до включения пациента в исследование.

Пациентов рандомизировали для 4-недельного приема фиксированной комбинации, содержащей 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината (1 таблетка 3 р/сут), или препарата сравнения (12 мг бетагистина димезилата, 1 таблетка 3 р/сут). Рандомизацию осуществляли при помощи компьютерной программы, позволившей обеспечить равномерное распределение пациентов по группам в соответствии с рекомендациями Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA). Списки рандомизации хранились у спонсора данного исследования и не были доступны исследователям. С целью обеспечения надлежащих мер при возникновении ситуаций, требующих оказания неотложной медицинской помощи, и поддержания целостности двойного слепого дизайна исследования в отношении участников, не принимавших исследуемый препарат, исследователи получили запечатанные конверты, содержавшие декодирующую информацию для каждого пациента.

Исследуемый препарат произведен компанией Hennig Arzneimittel (Германия) в соответствии с принципами Надлежащей производственной практики (GMP). Для обеспечения двойного слепого дизайна исследования внешний вид, вкус, масса, форма и упаковка исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения были совершенно одинаковы. Качество различных партий препаратов, использованных в исследовании, было гарантировано соответствующими сертификатами.

Всем пациентам были проведены инициальный осмотр (перед началом лечения), промежуточное обследование (после 7 ± 2 дней лечения) и заключительный осмотр (после 28 ± 2 дней лечения). На каждом визите фиксировались наличие/отсутствие симптомов головокружения, регистрировались сопутствующие признаки и любые другие проявления заболевания. Анализировались результаты вестибулоспиальных (Унтербергера и Ромберга) и вестибулоокулярных (спонтанный, позиционный и калорический нистагм) проб. Острота слуха определялась посредством аудиометрии в ходе инициального и заключительного осмотров. Нежелательные реакции фиксировались на протяжении всего периода наблюдения, а также в ходе заключительного визита; их возникновение устанавливали в процессе непосредственного опроса пациента или в ходе анализа медицинских данных. В случае появления побочных эффектов на протяжении испытания пациентам рекомендовали незамедлительно обратиться к исследователю. Общая эффективность и переносимость лечения оценивались как исследователями, так и пациентами на промежуточном и заключительном визитах. Приверженность к лечению определялась на основании подсчета количества таблеток, возвращенных пациентами в конце исследования.

В исследовании участвовали больные (n=61), которых рандомизировали для приема Арлеверта (n=30) или бетагистина (n=31). Среди включенных пациентов не выявлено статистически значимых межгрупповых различий в демографических показателях; длительность терапии была сопоставимой между группами.

У всех пациентов диагностировано периферическое головокружение вестибулярного происхождения (так называемое отогенное головокружение) различной этиологии: отосклеротическое заболевание внутреннего уха (n=9); некомпенсированный вестибулярный неврит (n=7); состояние после стапедэктомии (n=1) или мiringопластики (n=1); кохлеовестибулярные заболевания (вертебробазилярная недостаточность, иммуноопосредованная, метаболическая или эндокринная дисфункция структур внутреннего уха, n=20); дегенеративные процессы во внутреннем ухе, обусловленные заболеваниями сосудистого генеза, например атеросклерозом (n=23).

Два пациента из группы бетагистина по неизвестным причинам досрочно (после включения) прекратили участие в исследовании и были исключены из дальнейшего наблюдения. Оставшиеся 59 пациентов завершили испытание по протоколу и были включены в анализ эффективности.

Симптомы головокружения

Первичной конечной точкой эффективности в данном исследовании являлось уменьшение симптомов головокружения по завершении 4-недельного периода лечения. Арлеверт превосходил препарат сравнения бетагистин в нивелировании симптомов головокружения (нестабильности, шаткости, ощущения вращения, склонности к падениям, ощущения подъема, кратковременной потери сознания). Значительное уменьшение симптомов головокружения уже после 1-й недели лечения зарегистрировано в группе пациентов, получавших Арлеверт (p=0,002). Четырехнедельный прием исследуемого препарата способствовал 2-кратному снижению интенсивности головокружения по сравнению с соответствующим показателем для бетагистина (p=0,002).

Исходные значения выраженности симптомов головокружения в группе Арлеверта были сопоставимы с аналогичными данными в группе сравнения (тест Даннета; p=0,337). Перед началом терапии средние значения интенсивности головокружения у пациентов, получавших циннаризин и дименгидринат, составили 1,61±0,39 балла, а у больных, принимавших бетагистин, – 1,54±0,37 балла. Каждый из назначенных препаратов уменьшал выраженность симптомов головокружения через 4 нед лечения по сравнению с исходными показателями. После 4 нед терапии 9 (36,67%) из 30 пациентов основной группы не предъявляли жалоб на головокружение (количество баллов по шкале оценки головокружения равнялось 0), тогда как в группе сравнения головокружение не беспокоило только 2 (6,9%) из 29 участников.

Арлеверт не только эффективнее, чем бетагистин, уменьшал выраженность головокружений, но и превосходил препарат сравнения в снижении интенсивности 4 из 6 симптомов головокружения, а также в ослаблении интенсивности головокружения, спровоцированного 4 из 6 триггерных факторов.

Вегетативные и сопутствующие симптомы

Исходная выраженность сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, потливости, тахикардии, шума в ушах, снижения остроты слуха) в обеих группах была сопоставимой. Препарат Арлеверт достоверно превосходил бетагистин в уменьшении выраженности сопутствующих симптомов спустя 4 нед после начала терапии. Например, такие часто встречающиеся при головокружении вегетативные симптомы, как тошнота и рвота, были практически полностью купированы после 4 нед приема Арлеверта. По истечении 4-недельной терапии исследуемый препарат эффективнее, чем бетагистин, нивелировал проявления тошноты (p=0,02).

Вестибулоспиальные тесты

В динамике лечения наблюдалось уменьшение средних значений углового, латерального и продольного отклонений, однако достоверных межгрупповых отличий не зафиксировано. Проводимая терапия не оказала значимого влияния на значения индекса «переднее/заднее отклонение» ни в одной из групп, тогда как показатели «боковое отклонение» прогрессивно уменьшались по сравнению с исходными данными в каждой группе.

Вестибулоокулярные тесты

У 5 пациентов был диагностирован спонтанный нистагм (3 случая в группе Арлеверта, 2 – в группе

бетагистина). У одного пациента из группы бетагистина выявлен позиционный нистагм в левом и правом положениях. За исключением одного случая, эти симптомы персистировали на протяжении всего периода исследования.

Оба вида лечения воздействовали на калорический нистагм. Первоначально относительно высокая частота калорического нистагма значительно уменьшилась в динамике лечения, но достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Оценка эффективности лечения исследователями и пациентами

Уже через неделю терапии пациенты и исследователи дали высокую оценку эффективности Арлеверта по сравнению с соответствующим показателем для препарата сравнения (пациенты: p=0,006; врачи: p=0,008). Спустя 4 нед терапии эффективность Арлеверта превосходила результативность бетагистина как по ощущениям пациентов, так и по мнению исследователей, однако межгрупповые различия уже не были достоверными.

Оба вида лечения хорошо переносились пациентами. Во время исследования не было зафиксировано серьезных нежелательных реакций. Два пациента из группы бетагистина завершили исследование досрочно по неизвестным причинам и были исключены из наблюдения. Кроме того, еще 2 пациента, получавших бетагистин, сообщили о появлении нежелательных реакций легкой степени тяжести (по одному случаю головной и абдоминальной боли соответственно). После 1-й и 4-й недели лечения все пациенты и исследователи оценили переносимость обоих препаратов как очень хорошую или хорошую.

Артериальное давление

Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли в рамках каждого визита при помощи метода Рива-Роччи. Значения САД колебались в пределах от 90 до 180 мм рт. ст.; средние значения САД в группе бетагистина и фиксированной комбинации составили соответственно 124,50±18,86 и 126,83±20,23 мм рт. ст. Исходные значения ДАД варьировали от 60 до 110 мм рт. ст.; средние значения этого показателя в группе сравнения и основной группе равнялись соответственно 83,17±10,04 и 85,33±11,21 мм рт. ст. Таким образом, исходные значения САД и ДАД были сопоставимыми в обеих группах. Прием как Арлеверта, так и бетагистина не вызывал статистически или клинически значимых изменений уровня АД.

Обсуждение результатов

Оценка эффективности лечения у пациентов с головокружением несколько затруднена сложностью самого заболевания и отсутствием однозначных инструментальных критериев. Основным критерием оценки эффективности терапии является динамика субъективной выраженности симптомов головокружения, беспокоящих пациента; однако необходимо инструментальное подтверждение диагноза головокружения. В данном исследовании для определения эффективности терапии использовались 2 метода: субъективный, основанный на оценке симптомов пациентом, и инструментальный. Поскольку средние значения выраженности головокружения представляют собой параметр для общей оценки степени тяжести вертиго и характеризуют интенсивность ощущений каждого пациента независимо от типа головокружения, этот показатель является эффективным способом оценки терапевтической эффективности обоих препаратов.

Два активных компонента, содержащихся в фиксированной комбинации, – циннаризин (20 мг в таблетке) и дименгидринат (40 мг в таблетке) – имеют различные фармакологические свойства, синергично дополняющие друг друга. В то время как циннаризин влияет преимущественно на периферический отдел вестибулярного анализатора (лабиринт), регулируя локальный приток ионов кальция, дименгидринат преимущественно воздействует на центральные структуры: вестибулярные ядра и прилегающие к ним вегетативные центры в продолговатом мозге. Таким образом, эти 2 активных компонента симптоматически воздействуют на структуры, вовлеченные в патогенез головокружения. Кроме того, циннаризин подобно бетагистину увеличивает приток крови в скомпрометированные интра- и экстракраниальные области. Недавно было показано, что циннаризин непосредственно воздействует на поток ионов кальция в кальциевых каналах вестибулярных наружных волосковых клеток. Учитывая сложную патофизиологию головокружения, одновременное воздействие на периферические и центральные отделы является выгодным преимуществом для достижения быстрого контроля над рассматриваемым нарушением различной этиологии.

При вестибулярных расстройствах отогенного происхождения центральные симптомы часто возникают вследствие нарушения обработки импульсов в головном мозге (сенсорные нарушения). Следовательно, препараты, обладающие центральным механизмом действия, могут быть полезны в лечении таких периферических вестибулярных расстройств. В данном исследовании фиксированная комбинация не только эффективно купировала проявления головокружения, но еще и статистически значимо снижала выраженность сопутствующих вегетативных проявлений. Например, такие неприятные симптомы, как тошнота и рвота, были практически полностью купированы спустя 4 нед приема Арлеверта. Данный факт, вероятно, обусловлен антиэметическими свойствами дименгидрината, который воздействует на вестибулярные ядра и анатомически связанный с ними рвотный центр, расположенный в стволе мозга. Как и следовало ожидать в случае использования средств для лечения вертиго, ни один из исследуемых препаратов не способствовал улучшению остроты слуха или уменьшению шума в ушах.

Действие бетагистина в отношении купирования головокружений связывают с улучшением микроциркуляции во внутреннем ухе. Бетагистин преимущественно используется для лечения периферических вестибулярных расстройств, в частности, для длительной терапии болезни Меньера. Улучшение микроциркуляции способствует уменьшению выраженности головокружений и сопутствующих симптомов; этот эффект развивается относительно медленно после начала приема препарата. Таким образом, бетагистин является оптимальным препаратом для длительной интервальной терапии, но не для контроля острых приступов головокружения – таков вывод, отражающий результаты данного исследования. По сравнению с бетагистином действие фиксированной комбинации не только выражено сильнее, но и наступает значительно быстрее, что может объясняться совместным действием 2 компонентов: краткосрочным влиянием циннаризина на поток ионов кальция в вестибулярной области и продолжительным воздействием на мозговую сосудистую систему, а также активностью дименгидрината в отношении ствола головного мозга.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что препарат Арлеверт высокоэффективен в лечении периферического вестибулярного головокружения. Эти данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, доказавших высокую активность использованного препарата в лечении пациентов с периферическим головокружением вестибулярного происхождения (болезнь Меньера, вестибулярная нейропатия, комбинированное головокружение периферического/центрального происхождения). В этом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании эффективность и переносимость Арлеверта превосходили таковые стандартной терапии бетагистином. Двойной (центральный и периферический) механизм действия препарата представляет собой уникальное терапевтическое преимущество, позволяющее достичь высокой эффективности лечения.

В данном исследовании не было зафиксировано никаких серьезных нежелательных реакций, подавляющее большинство пациентов в обеих группах оценили переносимость препарата как очень хорошую. Только 2 участника из группы бетагистина сообщили о появлении нежелательных реакций легкой степени тяжести. Это доказывает, что комбинация двух активных компонентов не приводит к снижению переносимости препарата, а наоборот, делает данный параметр сопоставимым с таковым для монокомпонентного бетагистина. Высокая эффективность Арлеверта сочетается с благоприятным профилем безопасности, благодаря чему соотношение «польза/риск» при применении данного препарата значительно превосходит этот показатель для бетагистина.

В настоящем исследовании препарат Арлеверт доказал высокую результативность в лечении вестибулярного головокружения отогенного происхождения. Разнообразные способы оценки эффективности терапии продемонстрировали значительное уменьшение выраженности симптомов вертиго при применении Арлеверта по сравнению со стандартной терапией бетагистином (12 мг 3 р/сут). Таким образом, препарат Арлеверт может применяться в качестве терапии первой линии в лечении отогенного головокружения.

Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate Versus Betahistine in the Treatment of Orogenic Vertigo: A Double-Blind, Randomised Clinical Study. Clin Drug Invest. 2005; 25 (6): 377-389.

Перевела с англ. Лада Матвеева

