



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}



По



1 таб.

3 рази на день¹

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, ніж 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_Ar1-02-2015_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**

Циннаризин/дименгидринат (Арлеверт®) в лечении головокружения в условиях реальной клинической практики

Головокружение – одна из самых частых жалоб в рутинной медицинской практике. Общая распространенность этого расстройства составляет 17-32%, у людей старше 80 лет – до 39%. Распространенность головокружения увеличивается с возрастом, что приводит к глобальному росту его частоты вследствие увеличения ожидаемой продолжительности жизни. Головокружение, особенно у пожилых пациентов, ассоциируется со значительной заболеваемостью вплоть до инвалидизации, что обусловлено падениями и травматизмом. В целом оно оказывает выраженное негативное влияние на способность справляться с повседневными делами и, как следствие, значительно снижает качество жизни. Таким образом, существует огромная потребность в эффективном лечении головокружения как с точки зрения купирования симптомов у пациентов, так и в фармакоэкономическом аспекте.

Головокружение может сопровождаться широким спектром сопутствующих расстройств и поэтому представляет собой непростую терапевтическую проблему как для врачей первичного звена, так и для специалистов. Во многих случаях субъективные симптомы головокружения сложно связать с конкретной органической причиной, что часто приводит к установлению неточных диагнозов. В то же время врачи общей практики должны иметь в своем арсенале эффективное лечение этого заболевания, назначение которого не требует сложного диагностического оборудования, что особенно актуально у пациентов пожилого возраста с многочисленными сопутствующими заболеваниями.

Фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг (Арлеверт®, Германия) на протяжении более 20 лет успешно используется в лечении головокружения различной этиологии. Эффективность препарата обеспечивается двойным механизмом действия: циннаризин как специфический блокатор кальциевых каналов воздействует преимущественно на периферическую вестибулярную систему, тогда как антигистаминный агент дименгидринат в большей степени влияет на центральную вестибулярную систему. **Эффективность и безопасность данной фиксированной комбинации были продемонстрированы в многочисленных рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях в разнообразных популяциях пациентов.** Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность препарата Арлеверт® в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проспективное открытое неинтервенционное исследование проводилось в условиях первичной и вторичной частной медицинской практики Германии с января 1992 по август 2008 года. Врачам, назначающим фиксированную комбинацию циннаризина и дименгидрината пациентам с головокружением в рамках своей обычной профессиональной деятельности, было предложено документировать результаты лечения в стандартизированных отчетных картах, предоставляемых исследователем. Следовательно, еще до включения пациента в исследование лечащий врач на свое усмотрение принимал решение о назначении комбинированного препарата пациентам с головокружением в соответствии с инструкцией по применению. Относительно пациентов каких-либо критериев включения или исключения не было, кроме официальных противопоказаний. Врач определял стартовую дозу (рекомендованная дозировка – по 1 таблетке 3-5 раз в день) и частоту приема с последующей возможной коррекцией, а также длительность лечения.

Во время каждого визита пациента в клинику фиксировали демографические данные, медицинский анамнез, длительность головокружения, прием сопутствующих препаратов и т.д. Пациенты оценивали интенсивность головокружения

и ассоциированных симптомов по 5-балльной вербальной рейтинговой (или визуальной аналоговой) шкале от 0 (головокружение отсутствует) до 4 (очень тяжелое головокружение) до начала лечения и в конце наблюдения. У трети пациентов получали дополнительные данные во время промежуточного визита (примерно через 2 нед от начала лечения). Кроме того, лечащий врач оценивал общую эффективность терапии по 5-балльной вербальной рейтинговой шкале (0 – ухудшение, 1 – отсутствие улучшения, 2 – незначительное улучшение, 3 – значительное улучшение, 4 – практически полное купирование симптомов).

Первичной конечной точкой было изменение оценки по валидированной шкале симптомов головокружения (MVS) в конце наблюдения по сравнению с исходным показателем. Оценка MVS рассчитывается как средняя выраженность следующих 6 неспровоцированных симптомов головокружения: трудности в поддержании вертикального положения тела и нестабильная походка, пошатывание, ощущение вращения, склонность к падениям, ощущение подъема и обморок. Вторичные конечные точки включали изменения ассоциированных симптомов (тошноты, рвоты, повышенной потливости, тахикардии, шума в ушах, снижения слуха) и общую эффективность лечения по мнению врача. Результаты лечения анализировали в целом и в каждой подгруппе пациентов в зависимости от типа головокружения.

Оценка безопасности подразумевала документирование неблагоприятных событий (НС) с указанием их тяжести и потенциальной связи с исследуемым препаратом. Переносимость лечения оценивалась врачом по 4-балльной вербальной рейтинговой шкале (очень хорошая, хорошая, средняя, плохая) на заключительном визите.

Результаты

В исследовании приняли участие 443 частные практики Германии, предоставившие данные по 1275 пациентам. Лечение пациентам с головокружением назначали терапевты, семейные врачи, оториноларингологи, неврологи и другие специалисты (табл. 1). Среди пациентов женщины составили 66%, средний возраст – 61,1 года (от 15 до 99 лет). Средняя продолжительность расстройства до включения составила примерно 1 год (от менее 1 месяца до 20 лет). Около трети пациентов ранее принимали препараты для лечения головокружения; чаще всего это были гомеопатические средства, бетагистин и гинкго билоба (табл. 2). Предполагается, что **в подавляющем большинстве случаев эти препараты были отменены из-за неэффективности, и по этой причине была назначена фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината.**

У 799 пациентов (62,7%) имели место 1476 сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее частыми были эссенциальная (первичная) гипертензия (n=289), хроническая ишемическая болезнь сердца (n=136), сахарный диабет (n=95) и дислипидемия (n=71). В целом 603 пациента (47,3%) получали 1206 сопутствующих препаратов; чаще всего назначались ингибиторы АПФ (в монотерапии:

n=102; в составе комбинаций: n=21), β-блокаторы (n=102), анальгетики и антипиретики (n=88), гипогликемические препараты (кроме инсулина; n=87), вазодилаторы (n=61) и гиполипидемические средства (n=61).

Большинству пациентов (89,1%) исследуемый препарат был назначен в стандартной дозе – по 1 таблетке 3 раза в день; 8,6% больных получали сниженную дозировку – по 1 таблетке 2 раза в день. Изменение дозировки в ходе исследования имело место у 110 пациентов (27 – повышение, 83 – снижение дозы). Средняя длительность лечения составила 8,4±1,5 нед (от 1 до 162 нед).

Дополнительные данные на промежуточном визите (примерно через 2 нед от начала лечения) были получены для 424 пациентов. Досрочно завершили исследование только 21 больной (1,7%), в том числе 7 – по причине полной ремиссии симптомов головокружения до промежуточного визита, 2 – из-за недостаточной эффективности, 3 – вследствие НС и 9 – по неизвестным причинам.

Согласно анализу 1275 пациентов лечение фиксированной комбинацией циннаризина и дименгидрината привело к значительному улучшению оценки MVS в конце периода наблюдения. Средняя оценка MVS снизилась с исходных 1,46 балла до 0,57 балла, или на 61%, и это снижение было статистически значимым (p<0,001) (табл. 3; рис. 1, А). В конце наблюдения у 282 пациентов (22,1%) симптомы полностью отсутствовали. **Даже после относительно короткого периода терапии на промежуточном визите отмечалось статистически значимое снижение оценки MVS на 0,52 балла (p<0,001) (табл. 3; рис. 1, Б).**

Симптомами головокружения, которые до начала лечения характеризовались как тяжелые или очень тяжелые, были ощущение вращения (43,7%), трудности в поддержании вертикального положения тела и нестабильная походка (37,1%), пошатывание (30,6%). В конце наблюдения эти симптомы были полностью купированы или приобрели легкий характер у 78,4; 64,6 и 69,0% пациентов соответственно.

Таблица 1. Распределение пациентов – участников исследования (n=1275) по врачам-специалистам

Специальность	Количество пациентов	%
Терапевты, семейные врачи	729	57,2
Оториноларингологи	419	32,9
Неврологи, психиатры	121	9,5
Другие (например, хирурги)	6	0,4

Таблица 2. Препараты, позиционируемые для лечения головокружения, которые пациенты принимали до включения в исследование (в целом у 375 из 1275 пациентов было идентифицировано 400 препаратов)

Препарат	Количество пациентов	%
Гомеопатическая комбинация	114	28,50
Бетагистин	95	23,75
Гинкго билоба	69	17,25
Дименгидринат	43	10,75
Нафтидрофурил	33	8,25
Сульпирид	27	6,75
Другие (например, циннаризин, меклизин)	19	4,75

Продолжение на стр. 6.

Циннаризин/дименгидринат (Арлеверт®) в лечении головокружения в условиях реальной клинической практики

Продолжение. Начало на стр. 3.

Головокружение периферического или смешанного центрально-периферического происхождения было диагностировано более чем у половины участников исследования; у 28% пациентов тип заболевания определить не удалось. В отношении каждого типа головокружения снижение оценки MVS было статистически значимым ($p < 0,001$) (табл. 3).

Средняя оценка четырех вегетативных сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, повышенной потливости и тахикардии) значительно снизилась с $0,85 \pm 0,80$ до $0,37 \pm 0,69$, или на 56,5% ($p < 0,001$). На промежуточном визите ($n=424$) снижение вегетативных симптомов составило 30,8% и было также статистически значимым ($p < 0,001$).

В частности, на протяжении терапии тошнота и рвота, часто сопровождающие головокружение, уменьшились на 84 и 85% соответственно. До лечения тошнота наблюдалась у 832 (65,3%) больных. Средняя выраженность этого симптома уменьшилась с $1,25 \pm 1,16$ до $0,20 \pm 0,44$, или на 84% (рис. 2). Из 227 пациентов, изначально описывающих тошноту как тяжелую ($n=165$) или очень тяжелую ($n=62$), в конце наблюдения у 197 (86,8%) тошнота полностью отсутствовала ($n=118$) или приобрела легкий характер ($n=79$).

До начала лечения от рвоты страдали 404 пациента (31,7%). В конце наблюдения выраженность этого симптома уменьшилась на 85% (с $0,52 \pm 0,91$ до $0,08 \pm 0,29$) (рис. 2). Из 76 больных с исходно тяжелой ($n=55$) или очень тяжелой рвотой ($n=21$) после лечения симптом отсутствовал у 52 и имел легкий характер у 19 пациентов, что соответствует улучшению на 93,4%.

При включении в исследование шум в ушах отмечался у 666 больных (52,2%); после лечения он уменьшился на 51% – с $1,03 \pm 1,21$ до $0,51 \pm 0,73$ балла (рис. 2). Из 213 пациентов с тяжелым ($n=150$) или очень тяжелым шумом в ушах ($n=63$) этот симптом был полностью купирован у 28 и ослаблен до легкого у 83 участников.

На момент заключительного визита общая эффективность терапии по мнению врачей была оценена как очень высокая (практически полное купирование симптомов) у 40% и высокая (значительное уменьшение

симптомов) у 45% пациентов; незначительное улучшение и отсутствие улучшения было отмечено у 13 и 2% больных соответственно. Ухудшения симптомов не наблюдалось ни у одного пациента.

В целом было зарегистрировано 58 нетяжелых НС у 53 пациентов (4,2%), из которых 51 событие было расценено врачами как потенциально связанное с исследуемым препаратом. Большинство НС были классифицированы по системе SOC (System Organ Class) как гастроинтестинальные расстройства ($n=25$; 1,8% всех пациентов) или расстройства нервной системы ($n=15$; 1,2% всех пациентов). Наиболее частыми НС были сонливость/усталость ($n=8$), сухость во рту ($n=8$), тошнота ($n=6$) и головная боль ($n=6$). Все 51 НС характеризовались как несерьезные, и в большинстве случаев НС имели легкую (45,1%) или умеренно выраженную интенсивность (23,5%). Важно отметить, что лечение фиксированной комбинацией не вызвало повышения артериального давления. Переносимость терапии по мнению врачей была оценена как очень хорошая у 843 (68,5%), хорошая – у 366 (29,7%), средняя – у 15 (1,2%) и плохая – у 7 (0,6%) пациентов.

Обсуждение

Настоящее неинтервенционное исследование показало, что низкодозовая фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината (Арлеверт®) в реальных условиях эффективно устраняет проявления головокружения и ассоциированные симптомы, такие как тошнота и рвота, причем препарат был эффективен при любых типах головокружения. Популяция исследования является в высокой степени репрезентативной в отношении больных, с которыми сталкиваются врачи в повседневной клинической практике. В частности, средний возраст участников исследования составил 61 год, большинство пациентов – женщины, что соответствует типичной популяции больных головокружением.

Сложное строение и функционирование вестибулярной системы человека, а также ограниченная доступность диагностического оборудования часто затрудняют или делают невозможным установление точного диагноза, особенно в условиях первичной

и вторичной медицинской помощи. С другой стороны, головокружение оказывает выраженное негативное влияние на повседневную активность и качество жизни пациентов и при отсутствии надлежащего лечения может приобретать хронический характер. Следовательно, по мнению авторов, безотлагательное назначение быстродействующей эффективной терапии не только возможно, но и настоятельно рекомендуется. С этой точки зрения фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината (Арлеверт®) имеет особые преимущества за счет двойного механизма действия (циннаризин влияет преимущественно на периферическую, а дименгидринат – на центральную вестибулярную систему) и широкого спектра эффективности в лечении головокружения. Благодаря этому данный препарат на протяжении десятилетий является первой линией терапии головокружения в Германии и многих других странах.

Независимо от типа головокружения лечение фиксированной комбинацией обеспечивало значительное уменьшение симптомов на 61%, при этом у 22% пациентов в конце наблюдения симптомы полностью отсутствовали. Такой выраженный терапевтический успех отразился также в оценке врачей, которые охарактеризовали общую терапию как очень высокую или высокую у 85% пациентов. На положительную оценку общей эффективности повлияло значительное уменьшение как собственно проявлений головокружения, так и разнообразных ассоциированных симптомов, в частности тошноты и рвоты.

Оценка безопасности показала очень низкую частоту побочных эффектов. Все НС были несерьезными, и большинство имели легкий или средневыраженный характер. Благоприятный профиль изученной фиксированной комбинации дополнительно подтверждается низкой частотой досрочного прекращения терапии (при этом треть пациентов перестали принимать препарат из-за полной ремиссии головокружения) и положительной оценкой переносимости терапии по мнению врачей.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность в лечении головокружения и благоприятный профиль безопасности фиксированной комбинации циннаризина и дименгидрината (Арлеверт®) в условиях реальной клинической практики. Полученные данные подтверждают результаты многочисленных предыдущих рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследований. Благодаря двойному механизму действия и синергическому эффекту (циннаризин является антагонистом кальция, дименгидринат – антигистаминным агентом) препарат Арлеверт® эффективно купирует не только головокружение, но и ассоциированные симптомы, возникающие вследствие различных вестибулярных и невестибулярных нарушений. Как в первичной медицинской практике, так и в условиях специализированной медицинской помощи фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината обеспечивает быстрое облегчение симптомов и должна рассматриваться в качестве первой линии терапии у пациентов с головокружением различной этиологии.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Scholtz A.W., Ilgner J., Loader B., Pritschow B.W., Weisshaar G. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. Wien Klin Wochenschr. 2015 Dec 11. [Epub ahead of print]

Тип головокружения	Пациенты		MVS		Снижение MVS
	n	%	До лечения	После лечения	
Периферическое вестибулярное	399	31,3	1,46±0,73	0,54±0,82	0,92±1,13
Центральное вестибулярное	113	8,9	1,38±1,33	0,50±0,59	0,88±0,75
Смешанное центрально-периферическое	261	20,5	1,59±0,66	0,74±0,71	0,85±0,82
Шейное	87	6,8	1,42±0,73	0,38±0,52	1,04±0,83
Невестибулярное	55	4,3	1,54±0,76	0,67±0,91	0,87±1,24
Тип не определен	359	28,2	1,38±0,66	0,54±0,74	0,84±0,89
Все пациенты	1274*	100	1,46±0,69	0,57±0,75	0,89±0,97

* Данные для одного пациента отсутствуют.

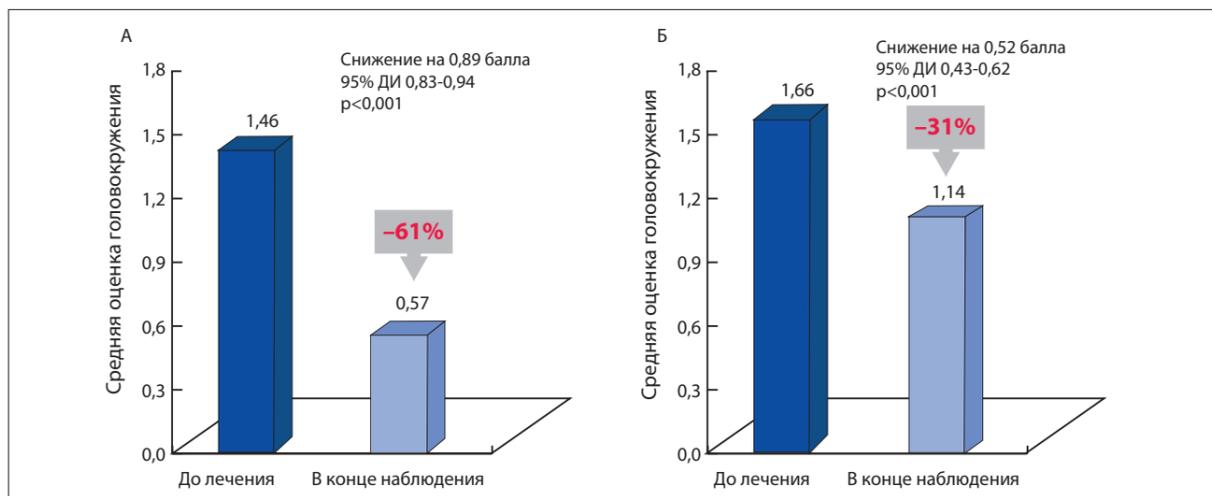


Рис. 1. Снижение средней оценки головокружения (шкала MVS) после лечения фиксированной комбинацией циннаризина 20 мг и дименгидрината 40. А: разница между исходным показателем и оценкой в конце лечения ($n=1275$); симптомы заболевания значительно уменьшились ($p < 0,001$), у 22% пациентов были полностью купированы. Б: разница между исходным показателем и оценкой во время промежуточного визита ($n=424$); после 2 нед лечения симптомы головокружения значительно уменьшились ($p < 0,001$)

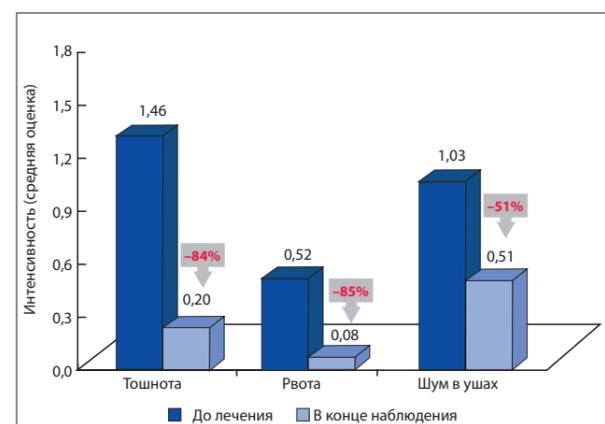


Рис. 2. Уменьшение сопутствующих тошноты, рвоты и шума в ушах при лечении фиксированной комбинацией циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг. Все симптомы уменьшались статистически значимо ($p < 0,01$)

Перевел с англ. Алексей Терещенко

