

К. Адрион, К.С. Фишер, Ю. Вагнер, Р. Гюрков, У. Мансман, М. Струпп, Германия; от имени Рабочей группы исследования BEMED

# Эффективность и безопасность терапии бетагистином у пациентов с болезнью Меньера: первичные результаты исследования BEMED

**Болезнь Меньера (БМ) характеризуется повторяющимися приступами вертиго, флукутуирующей сенсоневральной тугоухостью, заложенностью и шумом в ушах. Отличительным гистопатологическим признаком заболевания является эндолимфатический гидропс. В США распространенность БМ составляет 190 случаев на 100 тыс. населения с соотношением женщин и мужчин 1,89. Пик заболеваемости приходится на возраст 41-59 лет. Наиболее значимым и неприятным симптомом БМ являются непредсказуемые приступы вертиго. Задачи лечения включают прекращение или уменьшение частоты и тяжести приступов вертиго, устранение или уменьшение шума в ушах, предотвращение нарушения вестибулярной функции и потери слуха. Учитывая хроническую природу заболевания, а также флукутуирующий и эпизодический характер симптомов, любой препарат, назначаемый с целью профилактики, должен обладать доказанной долгосрочной эффективностью.**

Для лечения БМ предлагалось использовать различные подходы, такие как низкосолевого диета, диуретики, интратимпантическая аппликация стероидов и миниинвазивные вмешательства (например, имплантация вентиляционной трубки в тимпаническую мембрану, операция на эндолимфатическом мешочке, пульсирующая доставка низкого давления с использованием устройства Меньетта). У пациентов, не отвечающих на эти методы, могут использоваться более агрессивные процедуры, в частности интратимпантическая аппликация гентамицина, закупоривание полукружного канала и невэктомия. Тем не менее эти вмешательства являются необратимыми и могут повреждать кохлеарный и вестибулярный орган; кроме того, недавний Кокрановский обзор не смог продемонстрировать каких-либо преимуществ хирургического подхода.

Бетагистин — лицензированный препарат для лечения БМ-подобных симптомокомплексов, содержащий в качестве действующего вещества бетагистина дигидрохлорид (максимальная суточная доза — 48 мг) или бетагистина димезилат (максимальная суточная доза — 36 мг). Бетагистин является сильным антагонистом H3- и слабым агонистом H1-рецепторов с тремя сайтами связывания. Прежде всего, он дозозависимо повышает кохлеарный кровоток, преимущественно посредством H3-рецепторов (обратный агонизм). Кроме того, бетагистин повышает метаболизм гистамина в центральной и вестибулярной системе (также в основном за счет H3-рецепторов) и снижает вестибулярную стимуляцию периферической вестибулярной системы (вероятно, посредством H3- и H4-рецепторов).

До сих пор не установлено, каким образом бетагистин может проявлять эффективность при профилактическом лечении БМ. Известно, что он может улучшать микроциркуляцию в лабиринте и таким образом нормализовать продукцию и резорбцию эндолимфы. Изначально препарат был одобрен в 1970-х гг. в Европе и с тех пор был назначен более 100 млн пациентов. В Германии бетагистин рассматривается как первая линия терапии БМ. Препарат относительно недорог и хорошо переносится, благодаря чему является одним из наиболее часто назначаемых лекарственных средств при БМ в Европе. Бетагистин не одобрен FDA США.

По результатам ряда клинических исследований, оценивавших влияние бетагистина на вестибулярную систему и в меньшей степени слуховые симптомы, препарат может уменьшать данные симптомы. Тем не менее Кокрановский систематический обзор бетагистина при БМ и синдроме Меньера указал на отсутствие доказательств каких-либо эффектов препарата. Проблемой является недостаток высококачественных рандомизированных контролируемых исследований бетагистина, что обусловлено использованием неадекватных диагностических критериев или методов либо неадекватной оценки влияния терапии бетагистином на вертиго. В целом ограничения доказательной базы превентивных стратегий лечения БМ бетагистином включают:

- преобладание исследований, изучающих краткосрочные эффекты (период лечения 6 мес и меньше);
- неадекватные критерии включения (например, отсутствие дифференциации между пациентами с БМ и пациентами с другими причинами вертиго);

- высокую частоту досрочного выхода из исследования и, соответственно, высокую вероятность систематической ошибки;

- малую выборку, отсутствие плацебо-контроля;
- вариабельность качества итоговых показателей для оценки эффективности.

Доза бетагистина в этих исследованиях варьировала от 16 до 72 мг/сут, что может объяснить наблюдаемые различия в уменьшении симптомов. В небольших сериях случаев эффект отмечался при использовании доз до 480 мг/сут.

Учитывая вариабельное методологическое качество и недостатки предыдущих клинических испытаний, в т. ч. риск систематической ошибки, было спланировано исследование BEMED. Целью данного проспективного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы было оценить долгосрочные профилактические эффекты бетагистина дигидрохлорида в двух суточных дозах. Активный препарат и плацебо применялись непрерывно на протяжении 9 мес, при этом исследователи оценивали влияние терапии на частоту, длительность и тяжесть приступов, вызванных БМ, обусловленное вертиго нарушение качества жизни, вестибулярную и аудиологическую функции. В задачи исследования также входила оценка скорости наступления эффекта, переносимости и профиля побочных эффектов. В настоящей работе приводятся результаты запланированных анализов эффективности и безопасности после 9 мес лечения.

## Методы

Исследование проводилось в 14 специализированных оториноларингологических центрах Германии. Набор пациентов осуществляли с марта 2008 по ноябрь 2012 г. Участие могли принять пациенты в возрасте от 21 до 80 лет с верифицированным диагнозом одно- или двусторонней БМ. Пациентов рандомизировали на три группы для получения плацебо, низкой дозы бетагистина (2x24 мг/сут) или высокой дозы бетагистина (3x48 мг/сут) на протяжении 9 мес. Пациентам разрешалось принимать другие сопутствующие препараты, за исключением антигистаминных.

Первичной конечной точкой было количество приступов за 30 дней, которое оценивалось на основании дневников пациентов в течение 3 мес — с 7-го по 9-й месяц. Вторичные конечные точки включали длительность и тяжесть приступов, изменение показателей качества жизни, а также ряд объективных параметров, оценивающих изменения аудиологической и вестибулярной функций.

## Результаты

Скрининг прошли 1450 пациентов, из них критериям включения соответствовал 221. Этим больных рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения плацебо, низкой или высокой дозы бетагистина. Женщин было примерно половина, средний возраст участников — 56 лет. По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались.

Средняя продолжительность лечения составила 222,5, 225,8 и 215,8 дня в группах плацебо, низкой и высокой дозы бетагистина соответственно без существенного различия между группами.

По частоте приступов, связанных с БМ, три группы терапии статистически не различались

( $p=0,759$ ). По сравнению с плацебо частота приступов составила 1,036 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,942-1,114) и 1,012 (95% ДИ 0,919-1,114) в группах низкой и высокой дозы бетагистина соответственно. Общая частота приступов во всех группах достоверно уменьшилась на 0,758 (95% ДИ 0,705-0,815;  $p<0,001$ ). Средняя частота приступов, рассчитанная за 3-месячный период, составила 2,722 (95 ДИ 1,304-6,309), 3,204 (95% ДИ 1,345-7,929) и 3,257 (95% ДИ 1,685-7,266) в группах плацебо, низкой и высокой дозы бетагистина соответственно. По всем вторичным конечным точкам результаты были аналогичными. После поправки на сопутствующие факторы, такие как пол, возраст, клинический центр и др., отсутствие статистически значимых различий между группами сохранялось. Качество жизни пациентов на протяжении всего исследования оставалось относительно стабильным.

Лечение хорошо переносилось, профиль безопасности был ожидаемым. Наиболее частыми неблагоприятными событиями были головная боль, нарушение равновесия, тошнота, назофарингит, приливы, раздражение глаз и ускоренное сердцебиение. Нарушение равновесия и тошнота чаще наблюдались в группах бетагистина по сравнению с группой плацебо, раздражение глаз и сердцебиение — чаще в группе высокой дозы бетагистина по сравнению с группами плацебо и низкой дозы. Тем не менее разница была небольшой и, вероятно, клинически не значимой. Большинство неблагоприятных событий, по мнению исследователей связанных с получаемым лечением, наблюдались в группе низкой дозы бетагистина. Досрочное прекращение терапии вследствие неблагоприятных событий чаще происходило в группе высокой дозы бетагистина (15%) по сравнению с группами плацебо (7%) и низкой дозы бетагистина (6%). Такими неблагоприятными событиями были шум в ушах, вертиго, дискомфорт в ушах и расстройства нервной системы, и все они чаще регистрировались в группе высокой дозы бетагистина по сравнению с группами плацебо и низкой дозы.

## Обсуждение

У пациентов с БМ непредсказуемые приступы вертиго являются самым неприятным симптомом за счет не только физического, но и психологического напряжения. Клинический опыт и ряд исследований указывают на потенциально благоприятное влияние профилактической терапии бетагистином на приступы вертиго, а также вестибулярный и в меньшей степени аудиологические симптомы. В то же время, согласно Кокрановскому обзору бетагистина при БМ, на сегодня недостаточно доказательств, которые бы свидетельствовали о каком-либо эффекте препарата.

Основные результаты исследования BEMED можно представить следующим образом:

- За 9 мес лечения произошло значительное уменьшение частоты приступов во всех трех группах терапии.
- Эффекты двух доз бетагистина не отличались от эффектов плацебо относительно частоты приступов, вестибулярной и аудиологической функций, а также качества жизни. Это означает отсутствие четких доказательств того, что пациенты получают значимое уменьшение частоты приступов после 9 мес лечения бетагистином в суточной дозе 48 или 144 мг по сравнению с плацебо.
- Бетагистин хорошо переносился даже в группе высокой дозы (144 мг/сут).

Болезнь Меньера отличается высокой вариабельностью у разных пациентов в отношении сочетания специфических симптомов — приступов вертиго, потери слуха, шума и заложенности в ушах, а также сопутствующих симптомов, таких как тошнота и рвота. Клиническое течение БМ является циклическим и непредсказуемым, природа заболевания и причины прогрессирования эпизодов вертиго далеки от понимания. В целом спектр симптомов обычно отражает стадию болезни. У некоторых пациентов развивается двустороннее заболевание и симптомы не прогрессируют.

Продолжение на стр. 8.

## Эффективность и безопасность терапии бетагистином у пациентов с болезнью Меньера: первичные результаты исследования BEMED

Продолжение. Начало на стр. 3.

Также вариabельным является время, необходимое для уменьшения симптомов на фоне лечения. Perez-Garrigues и соавт. продемонстрировали, что даже в отсутствие лечения приступы вертиго уменьшаются по мере угасания вестибулярной функции. Это же могло наблюдаться и у участников исследования BEMED, которые достигли некоторой степени компенсации.

Дифференциация эффекта лечения от естественного циклического течения заболевания является проблемой во всех исследованиях БМ. Поскольку на момент включения пациенты должны иметь активное заболевание, можно ожидать спонтанного уменьшения частоты и тяжести симптомов, что, в свою очередь, может создавать иллюзию терапевтической эффективности. Таким образом, чтобы отличить долгосрочный терапевтический эффект от спонтанного улучшения, в исследовании обязательно должна присутствовать контрольная группа.

Вероятность отсутствия приступов вертиго в течение года возрастает по мере прогрессирования заболевания. Следовательно, при оценке эффективности лечения БМ необходим рандомизированный подход с включением группы плацебо или отсутствия терапии. Следуя концепции, предложенной Perez-Garrigues и соавт., популяция BEMED состояла из пациентов с различными стадиями БМ, что повышает достоверность полученных результатов.

BEMED — первое рандомизированное контролируемое исследование, сфокусированное на оценке способности бетагистина предотвращать приступы, вызванные БМ, с учетом различных типов вертиго. Исследование не спонсировалось фармкомпаниями и проводилось при поддержке немецкого федерального министерства образования и научных исследований, немецкого центра вертиго и нарушений равновесия (DSGZ), Университетского госпиталя Мюнхена и Кампуса Гроссхарен (г. Мюнхен, Германия).

Преимуществами исследования BEMED являются его хорошо спланированный дизайн (проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое), оценка субъективных и объективных проявлений БМ (частота и тяжесть приступов вертиго, скорость

наступления эффекта, вестибулярные и аудиологические симптомы, качество жизни), проведение серии анализов чувствительности для исключения влияния сопутствующих факторов.

Исследования, указывающие на положительный эффект бетагистина при БМ, по большей мере были наблюдательными. Как известно, в нерандомизированных исследованиях имеется тенденция к преувеличению терапевтического эффекта по сравнению с рандомизированными контролируемыми исследованиями.

Популяция исследования BEMED (n=221) была отобрана из 1450 пациентов, прошедших скрининг. Пациенты имели диагноз БМ, установленный согласно критериям руководства ААО-ННС 1995 г., а также новой схеме диагностики БМ, ранее ратифицированной Обществом Vaganu, которая широко используется и отличается высокой диагностической точностью. Среднее количество приступов в первый месяц терапии составило 5,7, что считается репрезентативным для пациентов с БМ, получающих бетагистин.

Продолжительность терапии была одинаковой в трех группах и варьировала от 214 до 224 дней. Девятимесячный период лечения завершили примерно 75% пациентов.

Группа плацебо была включена в исследование BEMED по этическим причинам, а также из соображений комплайенса. Следует отметить, что результаты, полученные в группе плацебо, не могут полностью отражать естественное течение БМ.

Выбор количества приступов вертиго за определенный временной период в качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность (оценивалась по данным дневников пациентов, которые заполнялись в естественной среде), несет в себе риск потери данных или получения неточной информации по сравнению с объективными методами оценки, такими как аудиограмма или опросники. В предыдущих исследованиях частота приступов вертиго документировалась преимущественно посредством отчетной карты симптомов с использованием шкалы Ликерта от 0 (вертиго нет) до 4 (наихудший приступ вертиго).

В исследовании BEMED использовался более сложный дневник симптомов вертиго в качестве инструмента,

позволяющего пациенту проводить дифференциацию между различными типами ощущений, связанных с вертиго, с учетом разносторонней природы симптомов при БМ. Фактически такой дневник является безальтернативным методом для определения эффективности лечения с точки зрения пациента в естественных условиях. Вторичные конечные точки, такие как качество жизни и функциональные нарушения, также оценивались в привычной для пациентов среде.

Результаты исследования BEMED являются валидными для пациентов с установленным диагнозом односторонней или двусторонней БМ, у которых наблюдалось не менее двух приступов вертиго в месяц на протяжении 3 мес до включения и которые будут получать бетагистин в качестве первой линии терапии независимо от того, получали ли они бетагистин ранее. Результаты могут не распространяться на пациентов, которые страдают другими вестибулярными расстройствами или получают более высокие дозы бетагистина.

### Заключение

Приступы вертиго, вызываемые БМ, оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни и общее состояние здоровья пациентов. Естественное течение заболевания включает период обострений и ремиссий. Поскольку для включения в исследование пациенты должны находиться в фазе обострения (иметь активные приступы вертиго), на протяжении наблюдения можно ожидать спонтанного улучшения.

Ранее наблюдательные исследования и рандомизированные контролируемые исследования низкого качества, в которых изучались низкие и средние дозы бетагистина, предоставили противоречивые результаты относительно эффективности лечения, при этом в них не оценивалась эффективность предупреждения приступов вертиго с точки зрения пациента.

Первичные результаты исследования BEMED показали, что длительное профилактическое лечение бетагистина дигидрохлоридом (в суточных дозах 2x24 мг или 3x48 мг) не изменяет течение эпизодов вертиго, связанных с БМ, по сравнению с плацебо. При приеме как плацебо, так и бетагистина наблюдалось одинаковое уменьшение приступов на протяжении 9-месячного периода лечения.

Список литературы находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении.

Adrion C., Fischer C.S., Wagner J. et al., on behalf of the BEMED study group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ* 2016; 352: h6816.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Дж. Харкерт, хирург-оториноларинголог; С. Косентино, медицинский советник Общества болезни Меньера, Великобритания

## Бетагистин неэффективен, пациенты безотлагательно нуждаются в лучшей альтернативе

Редакторский комментарий к статье К. Адрион и соавт.

«Эффективность и безопасность терапии бетагистином у пациентов с болезнью Меньера...»

Публикация очень хорошо спланированного рандомизированного контролируемого исследования бетагистина при БМ подчеркивает отсутствие доказательств эффективности данного препарата как в низкой, так и в высокой дозах. Что это означает для пациентов, которые принимают бетагистин в настоящее время или могут принимать его в будущем?

Болезнь Меньера — один из самых загадочных синдромов внутреннего уха. Как правило, она описывается как сочетание симптомов, не обязательно проявляющихся одновременно у одного пациента. Эти симптомы включают шум в ушах, вертиго, сенсоневральную тугоухость и заложенность в ушах. На сегодня точная этиология заболевания не установлена, несмотря на многочисленные попытки идентифицировать его причины. На основании общих сенсорных и патофизиологических элементов, таких как эндолимфатический гидропс (растяжение мембранозного лабиринта), был предложен ряд этиологических теорий, однако ни одна из них не позволила разработать универсальной терапии.

Общий подход к лечению основывается на тяжести симптомов, профессиональных

навыках и личных предпочтениях врача, комплайенсе пациента и ответе на терапию. Хирургические методы включают удаление вестибулярной системы (лабиринтэктомия) или ее отсоединение от ствола мозга (пересечение вестибулярного нерва), однако обе эти процедуры являются инвазивными и ассоциируются с рисками хирургических вмешательств на височной кости или задней ямке. У 20% пациентов после операции наблюдается хроническое нарушение равновесия. Декомпрессия эндолимфатического мешочка (удаление кости эндолимфатической части внутреннего уха) остается в значительной степени неоднозначной процедурой и, как и в случае с бетагистином, по эффективности не отличается от плацебо.

Инъекции вестибулотоксических субстанций в среднее ухо направлены на абляцию вестибулярной системы без необходимости в открытой операции. Повторные интратимпанические инъекции гентамицина позволяют контролировать приступы вертиго примерно у 90% пациентов с БМ, однако у 20% пролеченных больных развивается потеря слуха и у такого же количества персистирует хроническое вертиго.

Интратимпанические инъекции стероидов лучше переносятся и помогают уменьшить кохлеарный и вестибулярный дефицит; тем менее этот метод пока находится на этапе исследования.

Болезнь Меньера — относительно редкое заболевание. Врач общей практики за год наблюдает в среднем 20 новых больных с вертиго, однако случаи БМ, как правило, встречаются всего несколько раз за всю карьеру. Низкая распространенность БМ и общность симптомов с другими заболеваниями, такими как вестибулярная мигрень, доброкачественное пароксизмальное позиционное вертиго (ДППВ) и вестибулярный неврит (ВН), часто приводят к установлению неправильного диагноза либо плохо подходящему назначению бетагистина. ДППВ и ВН помогает дифференцировать течение вертиго (непродолжительное и позиционное при ДППВ vs длительное и тяжелое при ВН). При БМ приступы вертиго продолжаются по крайней мере 20 мин, но не более 24 ч. При вестибулярной мигрени эпизоды вертиго имеют такой же временной характер, как и при БМ, но сопровождаются признаками мигрени или наличием этого заболевания в анамнезе.

Установление факта неэффективности бетагистина не является чем-то новым для сообщества БМ; в частности в США препарат не был лицензирован по данному показанию вследствие недостатка доказательств. В ряде Кокрановских обзоров был сделан вывод о маловероятности эффективности бетагистина. Тем не менее многие пациенты продолжают принимать, а врачи — выписывать бетагистин, по-видимому, вследствие хорошей переносимости, низких рисков, отсутствия альтернатив и ранних единичных наблюдений положительного эффекта.

Исследование Adrion и соавт. заслуживает особого внимания благодаря его тщательно спланированному дизайну. Возможно, оно послужит триггером для отказа врачей и пациентов от этого популярного, но неэффективного лечения. По крайней мере, это защитит пациентов от побочных эффектов препарата, о которых, хоть и обычно и они имеют легкий характер, часто не сообщается.

Harcourt J., Cosentino S. Betahistine is ineffective, patients urgently need better alternatives. *BMJ* 2016; 352: i46.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



# Арлеверт®


Подвійна дія проти запаморочення<sup>1</sup>



## Перша лінія лікування запаморочення<sup>4</sup>

 Швидка дія<sup>4</sup>

 №1 у Німеччині<sup>2</sup>

 Ефективніший за бетагістин та інші препарати<sup>4</sup>

 Добре переноситься<sup>3,4</sup>



По  
  
**1 таб.**  
3 рази на день<sup>1</sup>



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. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.  
4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.

**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** .Женніг 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-04-2016\_V1\_Postер. Затв. до друку 25.07.2016  
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я: медичних та фармацевтичних працівників.  
П.І.Б.

 **BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**