Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 У НІМЕЧЧИНІ[2]

ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення[4]

- *Швидка дія* [4,5,*]
- ***№1** у Німеччині* [2]
- *Ефективніший за бетагістин та інші препарати* [4]
- *Добре переноситься* [3,4]

По

1 таб.

3 рази на день[1]

* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399

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 Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-04-2022_V1_Press останнє оновлення 25.11.2022.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Ефективність і безпека комбінації фіксованих доз при лікуванні пацієнтів із вестибулярним запамороченням

Рівень смертності дорослих із запамороченням подібний до таких за інших провідних причин смерті, як-от серцево-судинні захворювання, рак або діабет (Agrawal et al., 2009; Corrales, Bhattacharyya, 2016). В осіб похилого віку вестибулярні розлади часто призводять до підвищення ризику падінь, які спричиняють серйозні травми. До 40% осіб із запамороченням переривають повсякденну діяльність, а до 20% уникають виходу з дому, що актуалізує питання симптоматичної медикаментозної терапії (Yardley et al., 1998). Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації A.W. Scholtz et al. «Efficacy and safety of a fixed-dose combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg in the treatment of patients with vestibular vertigo: an individual patient data meta-analysis of randomised, double-blind, controlled clinical trials» у виданні Clin Drug Investig (2022; 42: 705-720), що містить метааналіз даних чотирьох клінічних досліджень ефективності та безпеки фіксованої комбінації цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) порівняно з іншими засобами проти запаморочення.

Запаморочення є наслідком дисфункції вестибулярної системи, яка поєднує як центральний, так і периферичний компоненти (Schuller and Schleuning, 1994). Периферичний компонент охоплює лабіринт (напівкружні канали і систему отолітів у внутрішньому вусі) і вестибулярний нерв (вестибулярна частина восьмого черепного нерва). Центральний компонент – вестибулярні ядра та їх зв'язок зі стовбуром мозку, мозочком і півкулями головного мозку. Більшість випадків запаморочення є результатом комбінованої дисфункції, яка залучає як периферичні, так і центральні вестибулярні механізми, оскільки патологія одного неминуче позначається на іншому. Периферичне запаморочення також має центральний компонент, оскільки збій у роботі будь-якого периферичного вестибулярного органа порушує сенсорну відповідність у вищих центрах регуляції рівноваги (Brandt, 2013). Ефективне лікування розладів, що лежать в основі запаморочення, часто неможливе через складність і різноманітність патогенетичних механізмів або через труднощі встановлення діагнозу. Важливим є симптоматичне лікування для забезпечення швидкого та ефективного полегшення симптомів, які часто призводять до інвалідизації пацієнта.

Симптоматичне лікування

Препарати проти запаморочення, які використовують у монотерапії, містять складові, що належать до різні фармацевтичних класів. Це, передусім, селективний антагоніст кальцієвих каналів цинаризин зі слабкими антигістамінними властивостями (Düwel et al., 2005), антигістамінний засіб дименгідринат з антихолінергічними (антимускариновими) властивостями (Soto and Vega, 2010), а також бетагістин, аналог гістаміну, що діє як слабкий H_1-агоніст і потужний H3-антагоніст (Lacour, 2013). Цинаризин і бетагістин переважно діють на периферичну вестибулярну систему, тоді як вплив дименгідринату спрямований на центральну вестибулярну систему. Нині успішно застосовують комбінацію фіксованих доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг), що забезпечує додаткову можливість лікування запаморочення як периферичного, так і центрального походження. Завдяки подвійному механізму дії та синергізму активних речовин таке поєднання допомагає зменшити дози двох компонентів порівняно з їх застосуванням у монотерапії (цинаризин – 50 мг, дименгідринат – 100 мг) і мінімізувати в такий спосіб потенціал побічних реакцій, які є дозозалежними. Ефективність і безпеку зазначеної фіксованої комбінації було продемонстровано у низці рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень (Pytel et al., 2007; Hahn et al., 2011; Scholtz et al., 2019), а також у зведеному аналізі, який охоплює п'ять окремих досліджень (Schremmer et al., 1999). Для подальшого підтвердження результатів окремих досліджень виконано новий метааналіз, у якому вивчали не опубліковані результати, а необроблені індивідуальні дані пацієнтів з окремих досліджень. Цей підхід є ефективнішим порівняно з традиційним метааналізом із використанням сукупних даних публікацій і нині вважається «золотим стандартом» у доказовій медицині (Stewart and Tierney, 2002; Riley et al., 2010).

Пацієнти та методи

До метааналізу увійшли дані рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД), у яких вивчали ефективність комбінації фіксованих доз (КФД) цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) для лікування пацієнтів із різними видами вестибулярного запаморочення. До уваги брали оцінку ефективності та безпеки КФД і принаймні одного препарату порівняння з використанням дизайну рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах і стандартизованої тривалості лікування (одна таблетка тричі на добу протягом 4 тиж.), яке передбачало три візити для обстеження (початковий, проміжний – через тиждень, заключний – через 4 тиж.). Ще однією передумовою відповідності було використання середнього значення оцінювання запаморочення за валідованою комбінованою шкалою (Mean Vertigo Score, MVS) як основної кінцевої точки ефективності (Rahlfs, 2021). Із десяти подвійних сліпих РКД (загалом 1281 пацієнт), у яких досліджували ефективність КФД, чотири РКД із майже ідентичними характеристиками дизайну відповідали визначеним критеріям прийнятності. Поточний метааналіз охоплював 795 пацієнтів, які були рандомізовані (популяція ITT-аналізу) і їх дані використовували для оцінювання безпеки КФД. Популяція пацієнтів, які отримували лікування, налічувала 779 пацієнтів, 30 із них вибули, а 42 мали порушення протоколу. Отже, популяція пацієнтів, що отримували лікування згідно з протоколом (PP-популяція), становила 723 особи. Більшість пацієнтів – жінки (61,1%), середній вік учасників – 52,1 року; без істотних відмінностей між групами лікування. Рівномірний розподіл між групами лікування відбувся за показниками маси тіла (p=0,078) і зросту (p=0,684), але не за індексом маси тіла (ІМТ) (p=0,006). Переважно пацієнти страждали від периферичного вестибулярного запаморочення (57,3%), яке класифікували як «отогенне запаморочення» (Cirek et al., 2005), «комплекс симптомів Меньєра», «інше периферичне запаморочення» або «лабіринтова дисфункція» (Scholtz et al., 2019). У пацієнтів із «центральним запамороченням» (12,9%) діагностували церебральний атеросклероз, транзиторну ішемічну атаку та судинну енцефалопатію. Решта учасників (29,8%) мали ознаки як центральних, так і периферичних вестибулярних розладів, зокрема неуточнених розладів вестибулярної функції та вертебробазилярної недостатності. До участі в дослідженнях пацієнти страждали від запаморочення в середньому протягом 32 місяців (діапазон у групах лікування був широким); 274 пацієнти (35,2%) раніше отримували препарати проти запаморочення; за цими параметрами групи лікування значущо різнилися (p=0,003 і p=0,002 відповідно). Супутні захворювання (артеріальну гіпертензію) мали 43,1% осіб; 37,6% отримували засоби для їх лікування, переважно серцево-судинні препарати (26,7%), як-от β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори кальцієвих каналів.

Ефективність і безпека

Учасники, розподілені на відповідні групи, амбулаторно проходили 4-тижневе лікування КФД (цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг), цинаризином (20 і 50 мг), дименгідринатом (40 і 100 мг), бетагістину димезилатом (12 мг), бетагістину дигідрохлоридом (16 мг) або отримували плацебо.

Первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна валідованого показника MVS, що встановлювався на підставі оцінювання шести неспровокованих (спонтанних) симптомів запаморочення та шести симптомів запаморочення, спровокованих різними рухами тіла (чинники, що зумовлюють запаморочення), від вихідного рівня до 4-го тижня. Інтенсивність кожного симптому запаморочення пацієнт оцінював за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у діапазоні від 0 (немає симптому) до 4 (дуже сильний виразний симптом). Вторинні кінцеві точки ефективності охоплювали середню зміну MVS від базового рівня до тижня 1, частоту респондерів за трьома різними критеріями, яким учасники відповідали після 4 тиж. лікування (MVS=0, MVS≤0,5, зниження MVS на ≥50%), а також загальну оцінку ефективності, яку пацієнти й дослідники визначали за 5-бальною вербальною шкалою оцінювання стану («дуже поліпшився», «значно поліпшився», «трохи поліпшився», «не поліпшився», «погіршився»). Зафіксовано чотири вегетативні супутні симптоми (нудота, блювання, пітливість, тахікардія) та інші супутні симптоми (шум у вухах, погіршення слуху, погіршення зору, повнота слуху, головний біль), кожен із яких пацієнт оцінював за допомогою 5-бальної шкали ВАШ. Чотири вегетативні симптоми об'єднали в середню оцінку вегетативних супутніх симптомів (CSveg). Аналіз підгруп виконували за первинною кінцевою точкою ефективності (зміна MVS через 4 тиж.) щодо категорій вік <65 років / ≥65 років і стать (чоловіки / жінки). Оцінювання безпеки грунтувалося на даних частки пацієнтів, що повідомляли про побічні явища (ПЯ), за якими спостерігали протягом лікування та реєстрували під час проміжних і останніх візитів.

Результати

Загальне зменшення симптомів запаморочення через 4 тиж. коливалося від 73% (фіксована комбінація) до 31% (бетагістину димезилат 12 мг), причому фіксована комбінація сприяла значущому зменшенню, ніж кожен із препаратів порівняння, як через тиждень, так і через 4 тиж. Середнє зниження MVS від початкового рівня до 4-го тижня у групі КФД цинаризину / дименгідринату було значно вищим, ніж у будь-якій групі порівняння. Відмінності за методом найменших квадратів проти КФД коливалися між 0,16 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,03-0,30, p=0,017) для цинаризину 20 мг та 0,60 (95% ДІ 0,42-0,78; p<0,001) для бетагістину димезилату 12 мг на користь КФД. Після 4 тиж. лікування у групі КФД цинаризину / дименгідринату повністю вільними від симптомів (MVS=0) були 74 пацієнти (24,7%), що є значно більшою часткою, ніж у будь-якій групі порівняння. Майже 70% учасників, які отримували фіксовану комбінацію, не мали симптомів запаморочення або вони були незначними (MVS≤0,5) наприкінці терапії, що є суттєво кращим результатом, ніж лише 24,1% у групі плацебо та 29-55% в інших групах лікування (p<0,05 у всіх випадках). Частка пацієнтів, які відчули клінічно значуще зменшення симптомів запаморочення щонайменше на 50%, теж була на користь КФД (майже 79%) порівняно з іншими методами лікування, за винятком цинаризину 20 мг (p=0,132).

За даними аналізу чутливості, базові характеристики, як-от вік, стать, тривалість запаморочення та попереднє лікування засобами проти запаморочення, клінічно мали лише незначний або навіть дуже незначний вплив на результати ефективності. Аналіз підгруп за віком (<65 років та ≥65 років) і статтю не засвідчив суттєвих відмінностей щодо ефективності в жодній із груп лікування. Загальні оцінки ефективності, які визначали пацієнти та дослідники, через 4 тиж. були дуже схожими та переважно відповідали результатам первинного результату. У групі КФД цинаризину / дименгідринату 71,0% пацієнтів оцінили загальну ефективність як «дуже поліпшилася» або «значно поліпшилася» порівняно з групами цинаризину 50 мг (65,4%), цинаризину 20 мг (63,4%), бетагістину дигідрохлориду 16 мг (62,8%), плацебо (51,9%), дименгідринату 40 мг (48,3%), дименгідринату 100 мг (43,6%) і бетагістину димезилату 12 мг (31,0%). Тоді як 30,7% пацієнтів, які отримували КФД, охарактеризували загальну ефективність наприкінці лікування як «дуже поліпшилася», відповідні частки пацієнтів у групах порівняння коливалися від 17,5% (бетагістину дигідрохлориду 16 мг) до 6,9% (дименгідринату 40 мг).

Усі види лікування пацієнти переносили добре. Пацієнти та дослідники визначали переносимість лікування за допомогою 4-бальної вербальної шкали («дуже хороша», «хороша», «помірна», «погана»). Загалом 55 осіб (6,9%) повідомили про 75 несерйозних ПЯ, а 19 (2,4%) – завчасно припинили дослідження через ПЯ. Майже 95% пацієнтів (група цинаризину / дименгідринату: 97,9%) оцінили переносимість досліджуваних препаратів як «хорошу» або «дуже хорошу». Жодних повідомлень про серйозні ПЯ або смертельні випадки не надходило. Найпоширеніші ПЯ: сонливість (3,4%); порушення пам'яті (0,9%); головний біль (0,2%); «шлунково-кишкові розлади», як-от біль у животі (0,5%) та сухість у роті (0,3%). Попарне зіставлення КФД із кожним препаратом порівняння виявило несуттєві відмінності в оцінках цинаризину 20 мг (p=0,098) і бетагістину димезилату 12 мг (p=0,084), але загалом КФД отримала кращі результати, ніж інші препарати порівняння. Ці дані є додатковими доказами успішного лікування запаморочення, спричиненого центральними та/або периферичними вестибулярними розладами, за допомогою фіксованої комбінації низьких доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг).

Обговорення

Лікування препаратом із КФД сприяло ефективному зменшенню симптомів запаморочення, ніж застосування різних стандартних засобів проти запаморочення, використовуваних у монотерапії. КФД містить два активні компоненти: цинаризин і дименгідринат, причому перший є антагоністом кальцію, що діє переважно на вестибулярні волоскові клітини периферичної вестибулярної системи, а другий – антигістамінним препаратом, який переважно діє на вестибулярні ядра, розташовані в довгастому мозку, тобто на центральну вестибулярну систему. Вважається, що цей подвійний спосіб дії відповідає за вищу ефективність КФД порівняно з монотерапією з одним активним компонентом – цинаризином або дименгідринатом, – а також структурним аналогом гістаміну бетагістином, який, як передбачається, має переважно периферично-вестибулярну дію.

Окрім первинного аналізу ефективності, результати, оцінені самими респондерами, свідчили про клінічно значуще зменшення симптомів запаморочення. Лікування КФД сприяло повній ремісії приблизно в одного із чотирьох пацієнтів (24,7%), а ще 45,2% учасників мали лише незначні скарги наприкінці 4-тижневого лікування, що є значно кращими результатами проти застосування будь-якого препарату порівняння.

Висновки

Цей метааналіз надав додаткові докази того, що лікування КФД цинаризину (20 мг) та дименгідринату (40 г) забезпечує ефективне та клінічно значуще зменшення симптомів запаморочення і добре переноситься пацієнтами з різними видами вестибулярних розладів. Зазначену КФД можна розглядати як корисну та навіть кращу терапевтичну альтернативу іншим наявним методам лікування запаморочення.

Підготувала ***Олександра Демецька***