

# Арлеверт® – первая линия терапии головокружения

К.Ф. Тринус

Частное высшее учебное заведение «Международная академия экологии и медицины», г. Киев

Головокружение – одна из самых частых жалоб у пациентов разного возраста в практике терапевтов, неврологов, кардиологов и врачей других специальностей. Нарушение вестибулярной функции, которая сопровождается потерей равновесия, существенно ограничивает жизнедеятельность и снижает качество жизни (A. Hahn et al. Clin Drug Investig 2011; 31(6):371–83). Иллюзия вращения или поступательного движения обусловлена патологией периферических или центральных отделов вестибулярного анализатора, что, в свою очередь, может быть следствием целого ряда заболеваний. Для терапии симптомов головокружения применяют препараты разных классов. В течение многих лет в ЕС используют препарат Арлеверт®, рассматриваемый доказательной медициной как препарат первой линии терапии головокружения (D. Shremmer et al., Clin Drug Investig 1999; 18(5):355–368). В Германии Арлеверт® – это препарат №1 (IMS data EUR PPU, MAT/8/2015).

**Ключевые слова:** головокружение, вестибулярные нарушения, Арлеверт®.

## Актуальность проблемы и существующие подходы к терапии

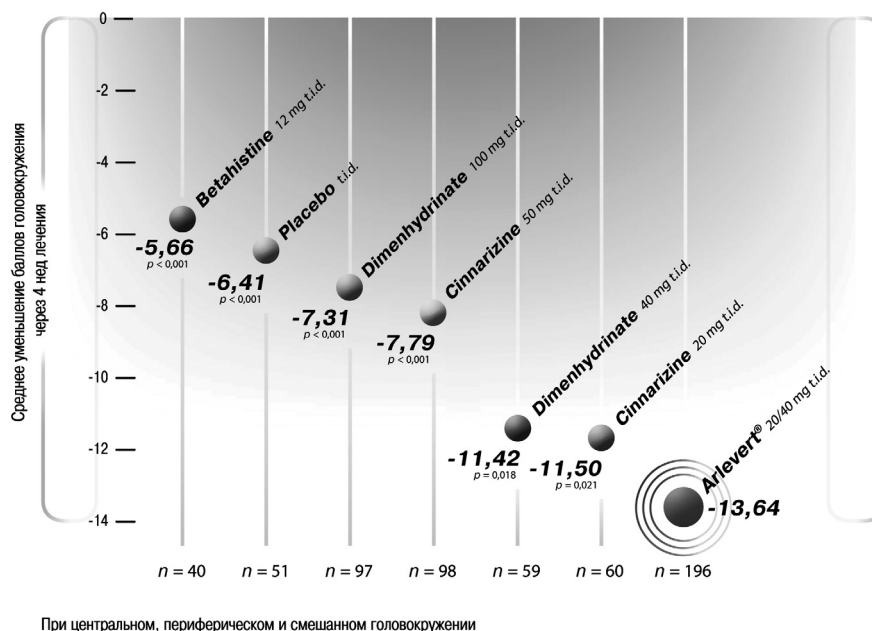
Головокружение (в англоязычной научной литературе – vertigo) определяют как субъективное ощущение движения собственного тела в пространстве (субъективное головокружение) или окружающих предметов (объективное головокружение) при фактическом отсутствии такого движения. Сразу следует отметить некоторые 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 (а в украинском есть – это «запаморочення»). Поэтому в слово «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 (Desmond AL. Vestibular function: evaluation and treatment. Thieme, New York, Stuttgart, 2004, 228 p.). 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 (Lempert T., Neuhauser H., Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. J. Neurol. 2009, 256, 3, 333–338). 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 шум в ушах (H93.1 Tinnitus). Описана форма мигрени, которая также сопровождается вестибулярными нарушениями. В исследовании A.H. Calhoun и соавторов (2011) у пациентов с интенсивностью мигренозной боли  $\geq 7$  баллов по 10-балльной шкале Ликерта почти в половине случаев (47,5%) наблюдали сопутствующие нарушения равновесия или головокружение (Calhoun A.H. et al. Headache 2011; 51(9):1388–92). Показано, что интенсивную мигренозную боль диагностировали у 36% больных с вестибулярными расстройствами, причем



Рис. 1. Двойной механизм действия препарата Арлеверт®



**Рис. 2. Результаты мета-анализа эффективности терапии центрального, периферического и сочетанного вестибулярного головокружения по данным пяти исследований (Schremmer D. et al. Clin Drug Investig 1999 Nov 1;18(5):355–68)**

коррекция вестибулярной функции приводила к выраженному улучшению мигренозной симптоматики в 84% случаев (Trinus K.F. Chornobyl vertigo. 10 years of monitoring. Neurotology Newsletter 1996; Suppl. 1, 140 p.).

От 60% до 80% пациентов, которые переносят хирургические вмешательства на среднем ухе, испытывают в послеоперационный период тошноту, рвоту и приступы головокружения (S. Mukhopadhyay et al. J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2013 Apr-Jun; 29 (2): 205–210.).

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

Важной находкой физиологов был факт, что животные с удаленным лабиринтом не реагируют на препараты, вызывающие рвоту (Money K.E., Cheung B.S. Another function of the inner ear: facilitation of the emetic response to poisons. Aviat. Space Environ. Med. 1983, Vol. 54, № 3, 208–211). Более того, анализ литературных данных свидетельствует, что именно вестибулярный орган наиболее чувствителен к токсинам (Tham R., Bunnfors I., Eriksson B. Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. Acta Pharmacol. Toxicol. 1984, Vol. 54, 58–63).

Чувствительность волосковых клеток преддверия к изменениям окислительно-восстановительного потенциала на 2–5 порядков выше, чем у всех остальных тканей организма (Karlin A. Chemical modification of the active site of the acetylcholine receptor. Gen. Physiol. 1969, Vol. 54, № 1, part 2, 245–254, Torchinski Yu.M. Serum in proteins. Moscow, Nauka. (in Russian). 1977. 302 P.)! Это указывает на дополнительную функцию вестибулярного органа как метаболического датчика. В этой связи становится понятной связь головокружения с сахарным 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 головокру-

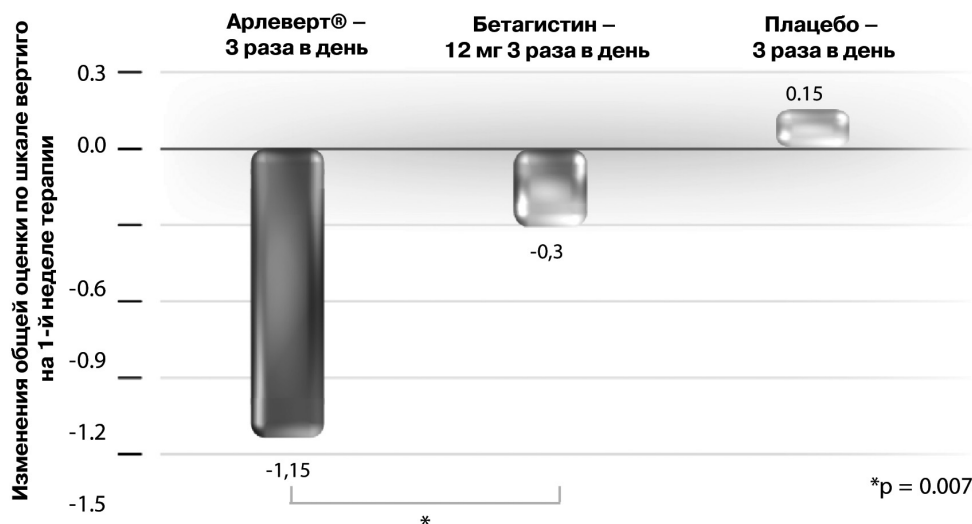
жением (гайдлайны и клинические протоколы) находятся в состоянии разработки. Их утверждение ожидается в 2016 году.

При вестибулярных расстройствах в настоящее время применяют лекарственные средства разных классов: дименгидринат, бетагистин, антагонисты кальция (циннаризин, флунаризин), транквилизаторы и седативные препараты (бензодиазепины, фенobarбитал) 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. Этот же препарат рассматривается доказательной медициной как первая линия терапии головокружения (D. 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).

#### Арлеверт®: активные компоненты и механизмы действия

Два активных компонента данного 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 блокатором гистаминовых рецепторов H1 и холинэргических мускариновых рецепторов на нейронах вестибулярных и вегетативных ядер ствола мозга, что объясняет его центральное действие и противорвотный эффект (Z. Cirek et al. Clin Drug Investig. 2005;25 (6):377–389; E. Soto et al. Curr Neuropharmacol. 2010 March; 8(1): 26–40).

Дименгидринат – антигистаминный агент с антихолинэргическими 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



**Рис. 3. Влияние недельной терапии препаратом Арлеверт® и бетагистином в сравнении с группой плацебо на общий балл по шкале вертиго у пациентов с ВБН**

(Schremmer D. et al. Clin Drug Investig. 1999 Nov 1;18(5):355–68; Z. Cirek et al. Clin Drug Investig. 2005;25(6):377–389). 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 мета-анализах.

#### 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 A. 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 рис. 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 дименгидринатом в дозе 100 мг (Pytel J. et al. Clin Ther. 2007 Jan;29(1):84–98).

В исследовании 2011 года, проведенном А. Hahn и соавторами, 78% пациентов, принимавших Арлеверт®, почувствовали значительное улучшение состояния, а 19% полностью избавились от головокружения (Hahn A. et al. Clin Drug Investig. 2011 Jun 1;31(6):371–83.). Это достоверно лучше результатов монотерапии с назначением 20 мг циннаризина (55%) или 40 мг дименгидрината (43,1%).

A.W. Scholtz и соавторы изучали эффективность и безопасность препарата Арлеверт® в сравнении с монотерапией компонентами у пациентов с острой односторонней потерей вестибулярной функции (Scholtz A.W. et al. Clin Ther. 2004 Jun;26(6):866–77). 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 противотошечную терапию: инфузии 15% маннитола в первые 6 дней лечения. В результате по окончании первой недели Арлеверт® достоверно превосходил монотерапию циннаризином ( $p < 0,001$ ) и дименгидринатом ( $p < 0,01$ ) 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 дименгидринатом – по результатам теста Ромберга ( $p < 0,05$ ). Переносимость фиксированной комбинации препарата Арлеверт® была оценена 100% пациентов как хорошая или очень хорошая (монотерапия циннаризином – 82,4%, дименгидринатом – 94,4%).

В исследовании у пациентов с односторонним вестибулярным невритом Арлеверт® достоверно превосходил терапию бетагистином в дозе 12 мг 3 раза в сутки по эффективно-

сти купирования симптомов головокружения на первой и четвертой неделях (Scholtz A.W. et al. Clin Drug Investig. 2012 Jun 1;32(6):387–99). Динамика вегетативных симптомов и активности в повседневной жизни также была достоверно лучшей в группе больных, которые принимали Арлеверт®. Кроме того, в группе Арлеверт® быстрее восстанавливались параметры спонтанного и ротационно-вызванного нистагма.

При вертебробазилярной недостаточности головокружение – весьма распространенная жалоба. Ее частота достигает 50–80% (R.W. Baloh Postgrad Med 1999; 105:161–172). Установлено отсутствие связи между головокружением и сосудистыми расстройствами, равно как и неэффективностью сосудистых препаратов для лечения головокружения (Claussen C.-F., Kirtane M.V. (eds.), 1986; Claussen C.-F., Kirtane M.V. (eds.) 1986; Boniver R., 1986). Исходя из этого, есть необходимость в отдельной терапии симптоматического головокружения при цереброваскулярных заболеваниях.

Z. Cirek с соавторами исследовали эффективность терапии препаратом Арлеверт® у пациентов с головокружением, ассоциированным с недостаточностью кровообращения в вертебробазилярном бассейне (Z. Cirek et al. Clin Drug Investig. 2005;25(6):377–89.). На рис. 3 продемонстрированы убедительные результаты в пользу фиксированной комбинации препарата Арлеверт® уже на первой 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 установлена сопоставимая эффективность препарата Арлеверт® по сравнению с бетагистином у пациентов с болезнью Меньера (Novotny M., Kostrica R. Int Tinnitus J. 2002;8(2):115–23). Болезнь Меньера – заболевание внутреннего уха, характеризующееся водянкой лабиринта и повышением внутрилабиринтного давления (эндолимфатический гидрос 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 больными тяжелых приступов 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 периоды между приступами.

Тяжестью состояния объясняется продление терапии в рамках исследования до 3 мес. Оба варианта терапии обеспечивали достоверную положительную динамику симптомов

головокружения, шума в ушах (уменьшение на 60%) и вегетативных симптомов (почти полное исчезновение). В группе терапии препаратом Арлеверт® получены достоверно лучшие результаты по влиянию на вестибулоспинальные реакции (проба Унтербергер). У пациентов, которые принимали Арлеверт®, отмечали достоверное улучшение слуха по сравнению с группой бетагистина.

### Безопасность, переносимость и особые указания по 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 желудочным 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, до 4 нед, однако по усмотрению лечащего врача может быть и больше (например при болезни Меньера).

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

Доказательная медицина считает Арлеверт® первой линией терапии головокружения как центрального, так и периферического генеза.

### ВЫВОДЫ

По результатам программы клинических исследований препарата Арлеверт® сделаны следующие выводы:

1. Высокая эффективность препарата Арлеверт® обусловлена двойным механизмом и синергией действия циннаризина и дименгидрината.
2. Арлеверт® можно назначать для лечения симптомов головокружения.
3. Арлеверт® достоверно превосходит по эффективности альтернативные препараты против головокружения, включая бетагистин.
4. Арлеверт® отличается быстрым началом действия, которое уже на первой неделе лечения достоверно лучше бетагистина.
5. Арлеверт® эффективно устраняет не только ощущение головокружения, но и сопутствующие вегетативные симптомы – тошноту и рвоту.
6. Арлеверт® характеризуется сопоставимой или лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами против головокружения.

### Арлеверт® – перша лінія терапії запаморочення К.Ф. Трінус

Запаморочення – одна з найбільш частих скарг у пацієнтів різного віку в практиці терапевтів, неврологів, кардіологів та лікарів інших спеціальностей. Порушення вестибулярної функції, яка супроводжується втратою рівноваги, істотно обмежує життєдіяльність і знижує якість життя (A. Hahn et al. Clin Drug Investig 2011; 31 (6): 371–83). Ілюзія обертання або поступального руху зумовлена патологією периферійних або центральних відділів вестибулярного аналізатора, що, у свою чергу, може бути наслідком цілого ряду захворювань. Для терапії симптомів запаморочення застосовують препарати різних класів. Протягом багатьох років у ЄС використовують препарат Арлеверт®, розглянутий доказовою медициною як препарат першої лінії терапії запаморочення (D. Shremmer et al., Clin Drug Investig 1999; 18 (5): 355–368). У Німеччині Арлеверт® – це препарат № 1 (IMS data EUR PPU, MAT / 8/2015).

**Ключові слова:** запаморочення, вестибулярні порушення, Арлеверт®.

### Arlevert – first line treatment of dizziness K.F. Trinus

Dizziness - one of the most common complaints in patients of all ages in practice of physicians, neurologists, cardiologists and other doctors. Disorders of vestibular function, which is accompanied by loss of balance, restricts livelihoods and reduces quality of life (A. Hahn et al. Clin Drug Investig 2011; 31 (6): 371–83). The illusion of vertigo or translational motion caused by disorders of the peripheral or central parts of the vestibular apparatus, which, in its turn, may be a cause to a number of diseases. For the treatment of symptoms of dizziness used medication of different classes. For years the EU using Arlevert, considered evidence-based medicine as the drug of first-line treatment of dizziness (D. Shremmer et al., Clin Drug Investig 1999; 18 (5): 355–368). In Germany Arlevert - is a medicine number one (IMS data EUR PPU, MAT / 8/2015).

**Key words:** dizziness, vestibular disorders, Arlevert.