ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА комбінації фіксованих доз у лікуванні пацієнтів із вестибулярним запамороченням

Істинне запаморочення (яке називають ще вестибулярним), або вертиго, крім низки клінічних симптомів, пов'язане з порушенням повсякденної та професійної діяльності, а також підвищеним ризиком падінь і загальної захворюваності, що зумовлює актуальність пошуку ефективного лікування. До вашої уваги представлено огляд метааналізу 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», опублікованого у виданні *Clin Drug Investig* (2022 Sep; 42 (9): 705–720). Отримані у метааналізі дані свідчать, що застосування фіксованої комбінації цинаризин / дименгідринат є ефективнішим за монотерапевтичні підходи.

Вестибулярне запаморочення (вертиго) — наслідок дисфункції вестибулярної системи, яка охоплює як центральні, так і периферичні компоненти (Schuller and Schleuning, 1994).

Периферичний компонент — це лабіринт (напівкруглі канали й система отолітів у внутрішньому вусі) і вестибулярний нерв (вестибулярна частина восьмого черепного нерва); центральний — вестибулярні ядра та їх зв'язок зі стовбуром мозку, мозочком і великим мозком. Здебільшого вертиго, ймовірно, є наслідком комбінованої дисфункції, що залучає до цього процесу як периферичні, так і центральні вестибулярні механізми, оскільки патологія одного неминуче позначається на іншому. До того ж будь-яке запаморочення периферичної природи має також центральний компонент, оскільки збій у роботі будь-якого периферичного вестибулярного органа зумовлює сенсорну невідповідність у вищих центрах регуляції рівноваги; цей «конфлікт даних» призводить до вестибулярного запаморочення (Brandt et al., 2013).

Як відомо, вертиго передбачає гетерогенну групу симптомів, які часто описують як «відчуття руху себе чи навколишнього середовища», причому кожен із них дає підказки щодо етіології, яка лежить в основі клінічних ознак запаморочення (Hanley et al., 2001). Окрім того, запаморочення суттєво перешкоджає повсякденній та професійній діяльності (Kroenke and Price, 1993; Yardley et al., 1998).

H.K. Neuhauser et al. (2008) у масштабному дослідженні продемонстрували, що до 40 % осіб із запамороченням мали переривання повсякденної діяльності, а до 20 % — уникали виходу з дому. Порушення вестибулярного апарату, особливо в осіб похилого віку, нерідко призводять до значного підвищення ризику падінь, що потенційно можуть спричинити серйозні травми, а також до підвищення рівня захворюваності загалом та смертності (Agrawal et al., 2009). Запаморочення належать до так званих «геріатричних гігантів» (хронічних порушень старіння, зумовлюючи несприятливі наслідки для здоров'я), а рівень смертності дорослих пацієнтів із цим діагнозом подібний до такого за інших провідних причин смерті, як-от серцево-судинні захворювання, рак або цукровий діабет (Corrales and Bhattacharyya, 2016).

Оскільки ефективне лікування розладів, що лежать в основі вертиго, часто неможливе через складність і різноманітність патогенних механізмів або через особливі труднощі у встановленні однозначного діагнозу, зростає важливість симптоматичної терапії для забезпечення швидкого та ефективного зменшення проявів, які часто призводять до інвалідності.

Препарати, які нині застосовують в монотерапії, належать до різних фармацевтичних класів. Найчастішими є цинаризин, селективний антагоніст кальцієвих каналів зі слабкими антигістамінними властивостями; дименгідринат, антигістамінний засіб з антихолінергічними (антимускариновими) властивостями; бетагістин, аналог гістаміну, який, імовірно, діє як слабкий агоніст H1- і потужний антагоніст H3-рецепторів (Arab et al., 2004; Düwel et al., 2005; Soto and Vega, 2010; Lacour, 2013).

Цинаризин і бетагістин переважно діють на периферичну вестибулярну систему, тоді як вплив дименгідринату

переважно спрямований на центральну вестибулярну систему. У багатьох країнах світу для лікування пацієнтів із запамороченням як периферичного, так і центрального ґенезу успішно застосовують у клінічні практиці комбінацію фіксованих доз — 20 мг цинаризину та 40 мг дименгідринату.

Завдяки подвійному механізму дії та синергізму активних речовин таке поєднання допомагає зменшити дозу обох компонентів порівняно з відповідними засобами монотерапії (як-от цинаризин 50 мг, дименгідринат 100 мг). Це також дає змогу мінімізувати потенціал пов'язаних із препаратом побічних реакцій, які є дозозалежними. Ефективність і безпеку фіксованої комбінації продемонстровано у щонайменше десяти рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, а також в об'єднаному аналізі даних п'яти окремих досліджень (Schremmer et al., 1999).

A.W. Scholtz et al. здійснили мета-аналіз для подальшого підтвердження даних окремих досліджень із залученням більшої популяції пацієнтів. Хоча результати кожного окремого дослідження були представлені раніше, цей аналіз базується не на опублікованих відомостях, а на використанні вихідних індивідуальних даних пацієнтів з окремих досліджень (перший рівень об'єднання) (Cirek et al., 2005; Pytel et al., 2007; Hahn et al., 2011; Scholtz et al., 2019).

Цей підхід є ефективнішим за традиційний метааналіз і наразі вважається «золотим стандартом» у доказовій медицині (Stewart and Tierney, 2002; Riley et al., 2010).

Матеріали та методи дослідження

Метааналіз охоплює дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), виконаних до червня 2020 року, у яких вивчали ефективність комбінації фіксованих доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) у лікуванні пацієнтів із різними видами вестибулярного запаморочення. Критерії прийнятності: оцінка ефективності та безпеки комбінації фіксованих доз і принаймні одного препарату порівняння з використанням дизайну рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах і стандартизованою тривалістю лікування (приймання однієї таблетки тричі на добу протягом 4 тижнів), упродовж якого були три візити для обстеження (візит включення, проміжний — через один, заключний — через чотири тижні). Необхідною умовою відповідності було також використання середнього значення бальної оцінки запаморочення за валідованою комбінованою шкалою (Mean Vertigo Score, MVS) як основної кінцевої точки ефективності (Rahlfs, 2021).

Якість окремих досліджень і ризик упередженості (внутрішня валідність) визначали на підставі інструменту оцінювання ризику упередженості Кокранівської співпраці (Higgins et al., 2011).

Оцінка ефективності й безпеки

Первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна валідованого показника MVS, за яким оцінювали шість неспровокованих (спонтанних) симптомів запаморочення та шість симптомів, спровокованих різними рухами тіла (тригерами вертиго), від вихідного рівня до 4-го тижня. Інтенсивність кожного симптому пацієнти оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у діапазоні від 0 (симптом відсутній) до 4 балів (дуже інтенсивно виразний симптом).

Вторинні кінцеві точки ефективності — середня зміна MVS від базового рівня до кінця 1-го тижня, частота відповіді на основі трьох різних критеріїв, яким відповідав стан пацієнта після 4 тижнів лікування (MVS = 0, MVS ≤ 0,5 і зниження MVS на ≥ 50 %), а також загальна ефективність, на думку пацієнтів і дослідників за вербальною оцінною шкалою (стан поліпшився дуже, значно, трохи, не поліпшився, погіршився). До того ж чотири вегетативні супутні симптоми (нудота, блювання, пітливість, тахікардія) та інші супутні симптоми (шум у вухах, погіршення слуху, погіршення зору, відчуття закладеності вух, головний біль) пацієнти оцінювали за 5-бальною ВАШ, як і симптоми запаморочення.

Чотири вегетативні симптоми об'єднували у середню оцінку вегетативних супутніх симптомів (CSveg). Аналіз у підгрупах виконували для первинної кінцевої точки ефективності (зміна MVS через 4 тижні) щодо категорій віку (< 65 років / ≥ 65 років) і статі (чоловіки / жінки).

Оцінювання безпеки ґрунтувалася на частці пацієнтів, які повідомляли про побічні реакції. Крім того, пацієнти та дослідники визначали переносимість лікування за допомогою 4-бальної вербальної оцінної шкали (як дуже хороша, хороша, помірна, погана).

Статистичний аналіз

Дослідження ефективності загалом ґрунтувалося на популяції пацієнтів, що мали намір лікуватися (ITT): усі рандомізовані пацієнти, які брали участь у дослідженні принаймні до 1-го контрольного візиту. Первинну кінцеву точку ефективності (зміна MVS після 4-тижневого лікування) також проаналізували для протокольної популяції (PP): пацієнтів, що не порушували жодних умов протоколу дослідження, які могли б мати значущий вплив на результат. Безпеку аналізували за даними всіх рандомізованих пацієнтів, які приймали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Для кількісних первинних і вторинних змінних ефективності виконували коваріаційний аналіз (ANCOVA), щоб визначити попарні відмінності між групами лікування. Аналіз підгруп теж виконували за допомогою ANCOVA (із поправкою на базове значення MVS).

Значення *p* розраховували для відмінностей між підгрупами в кожній групі лікування за допомогою критерію *xi*-квадрат.

Результати дослідження

Вибір і характеристики досліджень

Із десяти подвійних сліпих РКД (за участю 1281 пацієнта), у яких досліджували ефективність комбінації фіксованих доз, чотири відповідали визначеним критеріям прийнятності. Поточний метааналіз загалом охоплював дані 795 пацієнтів (популяція ITT-аналізу), які використовували для оцінювання безпеки комбінації фіксованих доз. Популяція пацієнтів, що отримували лікування згідно з протоколом, налічувала 779 осіб, 30 із них вибули, а 42 мали порушення протоколу. Отже, PP-популяція становила 723 особи.

Власне, усі чотири дослідження виконували із січня 1993 р. до квітня 2015 р. у 15 центрах і мали майже ідентичний дизайн порівняння ефективності та безпеки комбінації фіксованих доз (20 мг цинаризину / 40 мг дименгідринату) і цинаризину (50 мг), дименгідринату (100 мг) або плацебо (Pytel et al., 2007); цинаризину (20 мг) або дименгідринату (40 мг) (Hahn et al., 2011); бетагістину димезилату (12 мг) (Cirek et al., 2005); бетагістину дигідрохлориду (16 мг) (Scholtz et al., 2019).

Учасники дослідження, виключно амбулаторні пацієнти, були відібрані відповідно до дуже схожих критеріїв включення та виключення й отримували одну таблетку досліджуваного препарату тричі на добу протягом 4 тижнів. Пацієнти проходили обстеження перед початком лікування, через 1 і 4 тижні відповідно.

Популяція пацієнтів

Популяція пацієнтів у чотирьох дослідженнях охоплювала дорослих чоловіків та жінок європеоїдної раси із центральним та/або периферичним вестибулярним запамороченням, які оцінили інтенсивність принаймні одного із шести спонтанних симптомів запаморочення як середню або вищу (≥ 2 бали за 5-бальною ВАШ).

Істотних відмінностей між групами лікування не виявлено. В усіх залучених до дослідження групах більшість учасників — жінки (61,1 %), середній вік пацієнтів становив 52,1 року; між групами відбувався рівномірний розподіл за показниками маси тіла (p = 0,078) і зросту (p = 0,684), але не за індексом маси тіла (ІМТ) (p = 0,006). Більшість учасників до залучення до окремих досліджень у середньому впродовж 32 місяців страждали від периферичного вестибулярного запаморочення (57,3 %), яке класифікували як «отогенне запаморочення» (Cirek et al., 2005), «комплексу симптомів Мен'єра», «інших периферичних запаморочень» або «лабіринтової дисфункції» (Scholtz et al., 2019).

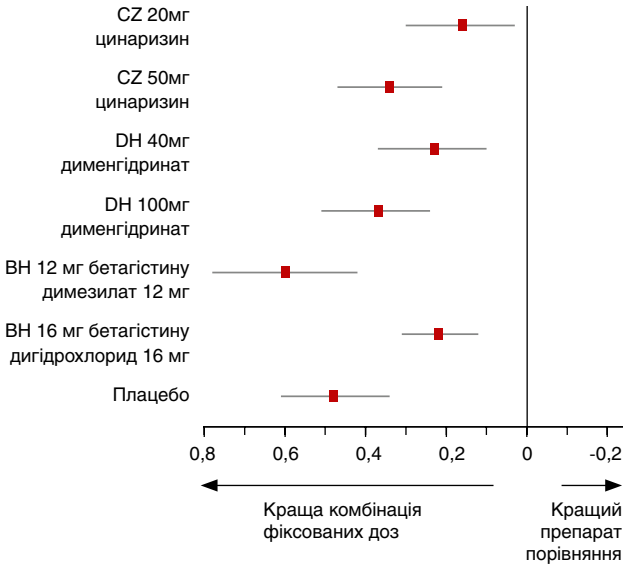
Зокрема, у пацієнтів із «центральним запамороченням» (12,9 %) було діагностовано церебральний атеросклероз, транзиторну ішемічну атаку та судинну енцефалопатію. У решти пацієнтів (29,8 %) спостерігалися ознаки як центральних, так і периферичних вестибулярних розладів, як-от неуточнених розладів вестибулярної функції та вертебробазилярної недостатності.

Раніше отримували препарати проти запаморочення 274 пацієнти (35,2 %). Супутні захворювання (переважно артеріальну гіпертензію) мали 43,1 % пацієнтів, 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 лікування

Загальне зменшення симптомів запаморочення через 4 тижні коливалося приблизно від 73 % (фіксована комбінація) до 31 % (бетагістину димезилат 12 мг).

Комбінація фіксованих доз була значуще ефективнішою, ніж кожен із препаратів порівняння, як через один, так і через чотири тижні. Відмінності у скоригованих зважених середніх значеннях зміни MVS від початкового рівня до 4-го тижня для комбінації фіксованих доз проти кожного окремо препарату порівняння разом із 95 % ДІ зображено на рисунку.



Примітки: MVS — середнє значення бальної оцінки запаморочення за валідованою комбінованою шкалою; відрізки біля квадратів — 95 % довірчі інтервали.

Рисунок. Скориговані зважені середні значення зміни MVS від початкового рівня до 4-го тижня для комбінації фіксованих доз проти монотерапії

Адаптовано згідно з 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. *Clin Drug Investig*. 2022 Sep. Vol 42, № 9. P. 705–720.

Середнє зниження MVS від початкового рівня до 4-го тижня у групі застосування комбінації фіксованих доз цинаризину / дименгідринату виявилося значно вищим, ніж у будь-якій групі порівняння. Відмінності за методом найменших квадратів порівняно з комбінацією фіксованих доз коливалися від 0,16 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,03–0,30; p = 0,017) для цинаризину (20 мг) до 0,60 (95 % ДІ 0,42–0,78; p < 0,001) для бетагістину димезилату (12 мг) на користь комбінації. Крім того, після 4 тижнів лікування у групі застосування комбінації фіксованих доз повністю звільнилися від симптомів (MVS = 0) 74 пацієнти (24,7 %), що є значно більшою часткою, ніж у будь-якій групі порівняння.

Майже 70 % пацієнтів, які отримували комбінацію фіксованих доз, наприкінці терапії не мали ознак запаморочення (або вони були лише незначними) (MVS ≤ 0,5). Цей результат значуще кращий, ніж лише 24,1 % у групі застосування плацебо та 29–55 % в інших групах лікування (p < 0,05 у всіх випадках). Крім того, частка пацієнтів зі значущою редукцією симптомів запаморочення (щонайменше на 50 %) також була вищою для комбінації фіксованих доз (майже 79 %) проти інших методів лікування (за винятком цинаризину 20 мг, p = 0,132).

Аналіз у підгрупах за віком (< 65 / ≥ 65 років) і статтю виконували, щоб дослідити можливий вплив цих демографічних параметрів на ефективність лікування запаморочення. Зокрема, не виявлено суттєвих відмінностей щодо ефективності в жодній із груп лікування.

Середня оцінка вегетативних супутніх симптомів (CSveg) (нудота, блювання, пітливість, тахікардія) помітно поліпшилася під час 4-тижневого лікування комбінацією фіксованих доз (скориговане зважене середнє

значення зміни MVS проти початкового рівня -0,95, ДІ від -1,0 до -0,9). За цим показником не було суттєвих відмінностей для дименгідринату 40 мг (-0,96, ДІ від -1,07 до -0,84) і бетагістину дигідрохлориду (16 мг) (-0,88, ДІ від -0,95 до -0,80), але отримано значущі відмінності порівняно з усіма іншими препаратами ($p < 0,001$).

Загальні оцінки ефективності лікування через 4 тижні переважно відповідали результатам для первинної кінцевої точки. У групі застосування комбінації фіксованих доз цинаризину / дименгідринату 71,0 % пацієнтів мали оцінку «стан дуже поліпшився» або «стан значно поліпшився» порівняно з групами приймання 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 %).

Наприкінці лікування 30,7 % пацієнтів, які отримували комбінації фіксованих доз, мали оцінку «стан дуже поліпшився»; відповідні частки пацієнтів у групах порівняння коливалися від 17,5 % (для бетагістину дигідрохлориду 16 мг) до 6,9 % (для дименгідринату 40 мг).

Безпека й переносимість

Усі досліджувані препарати учасники дослідження переносили добре. Із 795 рандомізованих осіб лише 55 (6,9 %) повідомили про 75 несерйозних побічних ефектів. Жодних серйозних небажаних явищ не виявлено.

Найпоширенішими побічними реакціями були: сонливість (3,4 %), погіршення пам'яті (0,9 %), головний біль (0,2 %), біль у животі (0,5 %) і сухість у роті (0,3 %). Передчасно припинили дослідження через побічні ефекти 19 пацієнтів (2,4 %). Близько 95 % учасників (група застосування цинаризину / дименгідринату — 97,9 %) оцінили переносимість досліджуваних препаратів як «хорошу» або «дуже хорошу».

Обговорення

На думку A.W. Scholtz et al., отримані дані є додатковими доказами успішного лікування запаморочення, спричиненого центральними та/або периферичними вестибулярними розладами, за допомогою комбінації фіксованих низьких доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг).

Лікування такою комбінацією сприяло значно ефективнішій редукції симптомів запаморочення, ніж різні стандартні засоби, які нині використовують у монотерапії тричі на добу, як-от цинаризин (50 мг), дименгідринат (100 мг) і дві різні форми бетагістину (димезилат 12 мг, дигідрохлорид 16 мг).

Фіксована комбінація 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 (у довгастому мозку) центральної вестибулярної системи. Вважається, що цей подвійний спосіб дії відповідає за вищу ефективність фіксованої комбінації порівняно з монотерапією одним активним компонентом — цинаризином або дименгідринатом, — а також структурним аналогом гістаміну бетагістином, який, як передбачається, має переважно периферично-вестибулярну дію. Вік і стать пацієнтів, тривалість запаморочення та попереднє лікування не мали суттєвого впливу на ефективність застосованої терапії.

Окрім первинного аналізу ефективності, результати аналізу відповіді продемонстрували клінічно значущі покращення симптомів запаморочення за допомогою трьох різних категорій. Терапія комбінацією фіксованих доз сприяла повній ремісії приблизно в одного із чотирьох пацієнтів (24,7 %), а ще 45,2 % учасників цієї когорти мали лише незначні скарги наприкінці 4-тижневого лікування (результати значуще кращі, ніж для будь-якого з компараторів).

Клінічну значущість поліпшення стану також відображають загальні оцінки ефективності лікування. Зокрема, 71,0 % учасників групи застосування комбінації цинаризину / дименгідринату сприймали терапевтичний ефект як «значне поліпшення стану» або «дуже значне поліпшення стану». Це значуще кращий показник, ніж для більшості препаратів порівняння (за винятком цинаризину 20 мг).

A.W. Scholtz et al. зазначають, що досліджувана популяція була досить гетерогенною і охоплювала пацієнтів із центральним, периферичним або комбінованим центральним / периферичним запамороченням.

У разі відомої етіології лікування основного вестибулярного розладу (розладів), безумовно, є найкращим варіантом терапії. Проте часто це неможливо через складність основної патології та неможливість встановлення точного діагнозу.

Симптоматичне лікування є важливим і єдиним варіантом терапії за невідомої етіології, і засобом підтримувальної терапії на додаток до специфічного лікування у разі відомої етіології. Воно має першочергове значення для полегшення повсякденної діяльності та забезпечення відповідних реабілітаційних заходів.

Особливо актуально це для осіб похилого віку, які часто мають багатофакторні розлади і високий ризик падіння з потенційно серйозними травмами, підвищений рівень захворюваності та смертності.

Вирішити ці питання допомагає застосування комбінації фіксованих дозувань цинаризину / дименгідринату, яка сприяє зменшенню симптомів запаморочення завдяки регуляції передачі вестибулярного сигналу, значною мірою незалежно від основного вестибулярного розладу, і до того ж добре переноситься.

Висновки

За результатами метааналізу, здійсненого A.W. Scholtz et al., отримано додаткові доказові дані того, що лікування комбінацією фіксованих доз цинаризину та дименгідринату сприяє ефективному та клінічно значущому поліпшенню стану пацієнтів із запамороченням, спричиненим різними видами вестибулярних розладів.

Крім того, завдяки хорошій переносимості таку комбінацію можна розглядати як корисну (навіть кращу) терапевтичну альтернативу іншим застосовуваним нині препаратам проти запаморочення.

Підготувала ***Наталія Купко***