

Эффективность и безопасность препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у пациентов с функциональным головокружением: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы

Замерград М.В.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Агафьина А.С.⁴, Лямина Н.В.⁵, Гаврик М.М.⁶,

Кучумова Л.Р.⁷, Баранцевич Е.Р.⁸, Краснов В.С.⁸, Иванова А.А.⁹, Владыкин А.Л.¹⁰, Ищенко К.А.¹⁰

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва; ²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», Санкт-Петербург;

⁵ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново; ⁶СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург; ⁷СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №8», Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург;

¹⁰АО «Валента Фарм», Москва, Россия

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16;

³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1; ⁴Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9; ⁵Россия, 153040, Иваново, ул. Любимова, 1; ⁶Россия, 196601, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Госпитальная, 7/2 литера А; ⁷Россия, 193149, Санкт-Петербург, ул. Русановская, 17, к. 2;

⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁹Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4; ¹⁰Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

Функциональное головокружение (ФГ) представляет собой одну из наиболее частых причин хронического головокружения, для которого не существует эффективной лекарственной терапии, что аргументирует актуальность поиска новых лечебных технологий.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг¹ (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с плацебо (ПЛ) в терапии пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся ФГ.

Материал и методы. Всего в клиническое исследование (КИ) включено 268 больных с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся ФГ и баллом по Шкале оценки головокружения (The Dizziness Handicap Inventory, DHI) от 36 до 52 включительно, которые были случайным образом распределены на две группы и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=135) получали препарат Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, в дозе 15 мг (1 таблетка) 1 раз в день в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=133) получали ПЛ в таком же режиме дозирования. Лечение проводилось на фоне выполнения упражнений вестибулярной гимнастики. Первичным критерием эффективности в КИ была оценка частоты ответа пациентов на терапию (доля респондеров) в виде снижения суммарного балла по шкале оценки головокружения DHI на 50% и более во время визита 5 (день 28±1) по сравнению с исходным уровнем (визит 1, день 1). Вторичные критерии эффективности включали оценку: 1) частоты ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1) во время визитов 2, 3 и 4; 2) суммарного балла по шкале DHI во время визитов 2, 3, 4 и 5; 3) изменения суммарного балла по шкале DHI к визитам 2, 3, 4 и 5 по сравнению с визитом 1; 4) доли пациентов с уменьшением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением к визитам 2, 3, 4, 5; 5) времени, прошедшего до снижения общего балла по шкале

¹Торговое наименование препарата буспирон — Веспирейт®. Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(002822)-(РГ-РУ) от 20.07.2023.

DHI на 50% и более по сравнению с исходным значением; 6) времени, прошедшего до снижения общего балла по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением; 7) изменения балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4, 5; 8) балла по ЦРШ во время визитов 2, 3, 4, 5; 9) доли пациентов с различным ответом на терапию по шкале Ликерта во время визитов 2, 3, 4 и 5. Также оценивались дополнительные вторичные критерии эффективности: суммарный балл по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) во время визитов 4 и 5; изменение суммарного балла по шкале Гамильтона к визитам 4 и 5 по сравнению с визитом 1. В качестве критерия безопасности в КИ проводилась оценка мониторинга нежелательных явлений (НЯ), клинически значимых отклонений жизненно важных показателей, лабораторных показателей, параметров ЭКГ.

Результаты. Доля ответивших на терапию пациентов (респондеров) со снижением суммарного балла по шкале оценки головокружения DHI на 50% и более во время визита 5 (день 28 ± 1) по сравнению с исходным уровнем (визит 1, день 1) составила 68,7% ($n=92$) в 1-й группе, что на 52,9% больше, чем во 2-й группе (15,8%; $n=21$; $p<0,0001$). Оценка всех вторичных (в том числе дополнительных) критериев эффективности также показала статистически значимое преимущество терапии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p<0,0001$). Всего было зарегистрировано 61 НЯ у 46 (17,2%) пациентов: 30 НЯ у 21 (15,6%) пациента в 1-й группе и 31 НЯ у 25 (18,8%) пациентов во 2-й группе. Не выявлено значимой разницы между группами терапии по числу пациентов с НЯ ($p=0,5196$). В обеих группах не было пациентов с НЯ со степенью тяжести ≥ 3 , с серьезными НЯ (СНЯ), с СНЯ с летальным исходом, с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии. Не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных и лабораторных показателей и параметров ЭКГ.

Заключение. Подтверждено превосходство терапии препаратом Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, над ПЛ в снижении ФГ у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, аналогичный таковому ПЛ.

Ключевые слова: головокружение; функциональное головокружение; персистирующее постурально-перцептивное головокружение; хроническое субъективное головокружение; постуральная фобическая неустойчивость; буспирон; Веспирейт®; таблетки с пролонгированным высвобождением; клиническое исследование.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для ссылки: Замерград МВ, Парфенов ВА, Агафьина АС, Лямина НВ, Гаврик ММ, Кучумова ЛР, Баранцевич ЕР, Краснов ВС, Иванова АА, Владыкин АЛ, Ищенко КА. Эффективность и безопасность препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у пациентов с функциональным головокружением: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования фазы III. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):20–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-20-34

Efficacy and safety of Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets (PR) 15 mg in the therapy of patients with functional dizziness: results of the double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase 3 clinical trial

Zamergrad M.V.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Agafina A.S.⁴, Lyamina N.V.⁵, Gavrik M.M.⁶,

Kuchumova L.R.⁷, Barantsevich E.R.⁸, Krasnov V.S.⁹, Ivanova A.A.⁹, Vladyskin A.L.¹⁰, Ishchenko K.A.¹⁰

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴City Hospital Forty of Kurortny District, St. Petersburg, Sestroretsk; ⁵Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo; ⁶N.A. Semashko City Hospital Thirty-Eight, St. Petersburg, Pushkin; ⁷City Ambulatory Clinic Eight, St. Petersburg; ⁸Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁹City Hospital Fifteen, St. Petersburg; ¹⁰JSC "Valenta Pharm", Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow, 129226, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴9, Borisova St., St. Petersburg, Sestroretsk 197706, Russia; ⁵1, Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia; ⁶7/2 litera A, Gospital'naya St., St. Petersburg, Pushkin 196601, Russia; ⁷17, Rusanovskaya St., Build. 2, St. Petersburg 193149, Russia; ⁸6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁹4, Avangardnaya St., St. Petersburg 198205, Russia; ¹⁰26, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

Functional dizziness (FD) is one of the most common causes of chronic dizziness for which there is no effective drug therapy, highlighting the importance of searching for new treatment technologies.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Vespireit® (INN buspirone) prolonged-release tablets 15 mg² (JSC "Valenta Pharm", Russia) compared with placebo in the treatment of patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by FD.

Material and methods. The clinical trial (CT) included a total of 268 patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by FD and a DHI (The Dizziness Handicap Inventory) dizziness scale score of 36 to 52 inclusive, who were randomly divided into 2 groups and treated in a double-blind fashion. 135 patients (Group 1) received Vespireit® prolonged-release tablets 15 mg at a dose of 15 mg (1 tablet) once daily for 28 days. 133 patients (Group 2) received placebo at the same dosage regimen. Treatment was given against a background of vestibular gymnastic exercises. The primary outcome of the clinical trial was assessment of patient response rate (proportion of responders), i.e., a $\geq 50\%$ reduction in total DHI for dizziness score at Visit 5 (day 28 ± 1) compared with baseline (Visit 1, day 1). Secondary efficacy measures included assessment of: 1) treatment response rates ($\geq 50\%$ reduction in DHI total score compared to Visit 1) at Visits 2, 3, and 4; 2) DHI total score

²Trade name of buspirone — Vespireit®. Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets 15 mg. Marketing authorization number: ЛПН-№(002822)-(ПГ-РУ), registration date 20.07.2023.

at Visits 2, 3, 4, and 5; 3) changes in DHI total score at Visits 2, 3, 4, and 5 compared to Visit 1; 4) proportion of patients with a 30% or greater reduction in DHI scale dizziness compared with baseline at Visit 2, 3, 4, and 5; 5) time elapsed until total DHI score decreased by $\geq 50\%$ compared to baseline; 6) time elapsed until total DHI score decreased by $\geq 30\%$ compared to baseline; 7) changes in Digital Rating Scale (DRS) score from Visit 1 to Visit 2, 3, 4, 5; 8) scores on the DRS at Visits 2, 3, 4, 5; 9) proportion of patients with different response to treatment on the Likert scale at Visits 2, 3, 4, and 5. Additional secondary criteria of efficacy were also assessed: total Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score at Visits 4 and 5; change in total Hamilton scale score at Visits 4 and 5 compared to Visit 1. The safety criterion assessed in the clinical trial was monitoring of adverse events (AEs), clinically significant deviations in vital signs, laboratory parameters, and ECG parameters.

Results. The proportion of responders with a $\geq 50\%$ reduction in DHI total score at Visit 5 (Day 28 ± 1) compared to baseline (Visit 1, Day 1) was 68.7% ($n=92$) in Group 1, which was 52.9% more than in Group 2 – 15.8% ($n=21$) ($p<0.0001$). Evaluation of all secondary (including additional) efficacy criteria also showed a statistically significant benefit of therapy in Group 1 compared to Group 2 ($p<0.0001$). A total of 61 AEs were recorded in 46 (17.2%) patients: 30 AEs in 21 (15.6%) patients in Group 1 and 31 AEs in 25 (18.8%) patients in Group 2. There was no significant difference between treatment groups in the number of patients with AEs ($p=0.5196$). In both groups, there were no patients with AEs with severity ≥ 3 , serious AEs (SAEs), SAEs with fatal outcome, or SAEs that led to discontinuation of study therapy. No clinically significant abnormalities were noted during assessment of vital signs, laboratory parameters, or ECG parameters.

Conclusion. The superiority of Vespireit® prolonged-release tablets (PR) 15 mg therapy over placebo in reducing FD in patients with autonomic dysfunction syndrome was confirmed. The drug demonstrated a favorable safety profile comparable to placebo.

Keywords: dizziness; functional dizziness; persistent postural-perceptual dizziness; chronic subjective dizziness; phobic postural vertigo; buspirone; Vespireit®; prolonged-release tablets; clinical trial.

Contact: Maxim Valeyrevich Zamergrad; zamergrad@gmail.com

For reference: Zamergrad MV, Parfenov VA, Agafina AS, Lyamina NV, Gavrik MM, Kuchumova LR, Barantsevich ER, Krasnov VS, Ivanova AA, Vladykin AL, Ishchenko KA. Efficacy and safety of Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets (PR) 15 mg in the therapy of patients with functional dizziness: results of the double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase 3 clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):20–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-20-34

Функциональное головокружение (ФГ) представляет собой хроническое функциональное расстройство (хроническое головокружение, ХГ), характеризующееся персистирующими вестибулярными симптомами: ложным или искаженным ощущением движения, нестационарностью (чувством качания), ощущением неупорядоченной пространственной ориентации (без ощущения движения). ФГ включает, в частности, персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ), постуральную фобическую неустойчивость, хроническое субъективное головокружение и соматоформное головокружение [1].

Распространенность ФГ в общей популяции пациентов с жалобами на головокружение составляет 15–23% [2, 3]. Среди пациентов моложе 45 лет ФГ занимает первое место среди причин жалоб на головокружение, на его долю приходится до 38% случаев. Различают первичное и вторичное ФГ. Первичное ФГ развивается вне связи с каким-либо вестибулярным или неврологическим расстройством и встречается несколько реже вторичного. Вторичное ФГ – частое осложнение таких распространенных вестибулярных заболеваний, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и вестибулярный нейронит. ФГ существенно снижает качество жизни пациентов, так как затрудняет профессиональную деятельность, влияет на ежедневную двигательную активность и может стать причиной возникновения тревожных расстройств, вызванных страхом падения [1, 4–6]. О вторичном ФГ говорят в тех случаях, когда вестибулярное расстройство в его дебюте полностью обратимо или его последствия не могут объяснить сохраняющихся у пациента симптомов.

Лечение ФГ – комплексная задача, требующая междисциплинарного взаимодействия невролога, отоневролога, психотерапевта, психиатра и врача-реабилитолога.

Для лечения ФГ применяют психотерапию (рациональную и когнитивно-поведенческую), вестибулярную реабилитацию и, в ограниченном объеме, медикаментозную терапию. Среди средств медикаментозной терапии до настоящего времени отсутствовали препараты с доказанными на должном методологическом уровне эффективностью и безопасностью, в ряде случаев эмпирическими средствами выбора являлись антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты, в том числе в сочетании с короткими курсами транквилизаторов [1, 4, 5, 7]. При этом ключевыми недостатками этих групп средств, закономерно ограничивающими возможность их широкого применения в фармакотерапии ФГ, являются необходимость длительного титрования дозы, медленное наступление терапевтического эффекта, частое усиление симптомов заболевания в начале лечения, сравнительно большое количество дозозависимых побочных эффектов, негативное влияние этих препаратов на процессы вестибулярной компенсации: вестибулярная компенсация замедляется при использовании антигистаминных средств, ГАМК-ергических препаратов (бензодиазепинов), средств с антихолинэргической активностью (дименгидринат) [8–12]. Недостатки существующих подходов обуславливают потребность в поиске новых методов фармакотерапии ФГ. При этом в научном поле как перспективные для лечения ФГ агенты рассматриваются модуляторы серотонинергической системы [3, 13–15]. Известно, что серотониновые рецепторы (5-НТ-1, -2 и -7) экспрессируются в области вестибулярных ядер [16], 5-НТ_{1A}-рецепторы участвуют в регуляции функционирования нейрональных кругов ствола мозга, отвечающих за позу и равновесие [17], а резкая отмена

СИОЗС нередко сопровождается отчетливым и выраженным головокружением, по своим характеристикам очень напоминающим проявления ФГ [16]. Имеются данные, что агонисты рецепторов серотонина (и в частности 5-НТ_{1А}-рецепторов) могут предотвращать укачивание [18], стимулируя определенные механизмы вестибулярной компенсации.

В арсенале врача среди модуляторов серотонинергической системы примечательным является анксиоселективное средство буспирон. Буспирон в форме таблеток немедленного высвобождения одобрен для медицинского применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1986 г. для лечения пациентов с генерализованным тревожным расстройством и стал одним из наиболее широко назначаемых анксиолитических препаратов благодаря доказанной безопасности и эффективности, а также меньшему седативному эффекту и потенциалу к физической зависимости в сравнении с бензодиазепинами [19]. Дополнительными преимуществами буспилона являются относительно управляемый характер титрования дозы и благоприятный профиль безопасности препарата [20–25].

Механизм действия буспилона основан на сложных взаимодействиях действующего вещества и его метаболитов с различными нейротрансмиттерными системами центральной нервной системы (ЦНС). Буспирон является агонистом пресинаптических и частичным агонистом постсинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов и способен связываться с ними [20, 26–29]. Он действует как полный агонист серотониновых 5-НТ_{1А}-ауторецепторов, расположенных на поверхности дендритных нейронов ядер шва. Препарат снижает активность 5-НТ-рецепторов нейронов и таким образом подавляет высвобождение серотонина, тем самым реализуя анксиолитический эффект [30–33]. Кроме того, буспирон связывается и с постсинаптическими 5-НТ_{1А}-рецепторами гиппокампа [29]. Буспирон в качестве частичного агониста постсинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов снижает нейрональное возбуждение (эффект умеренной, комфортной для пациента и не вызывающей дополнительного головокружения седации), обуславливая тревожно-модулирующий эффект [34–36]. Буспирон проявляет свойства блокатора рецепторов дофамина 2-го типа (антагонист D2-рецепторов). Препарат увеличивает активность нейронов, расположенных в области голубого пятна, что указывает на вовлечение норадренергических систем в механизм действия буспилона: это позволяет ожидать также противоболевого эффекта и положительного влияния на уровень внимания и мотивацию [26–29]. Дофаминовые D1- и D2-рецепторы обнаружены в волосковых клетках внутреннего уха [37], а также в вестибулярных ядрах [38]. В эксперименте показано, что дофамин и агонисты D1- и D2-рецепторов вызывают дозозависимое и обратимое снижение частоты разрядов вестибулярных афферентов [39]. По-видимому, дофаминовые D1- и D2-рецепторы модулируют глутаматергические рецепторы, тем самым регулируя вестибулярный афферентный контроль. В клинической практике блокаторы D2-рецепторов (например, метоклопрамид) используются для лечения укачивания и приступов вестибулярного головокружения [16]. Механизм действия буспилона отличается от механизма действия противотревожных средств бензодиазепинового ряда. Буспирон не связывается с бензодиазепиновыми сайтами рецепторов гамма-ами-

номасляной кислоты (ГАМК) и не подавляет связывание бензодиазепинов с указанными рецепторами в условиях *in vitro*. Также в условиях *in vitro* буспирон не оказывает влияния на связывание или захват ГАМК, меченной радиоактивным изотопом ³H. В отличие от диазепама, буспирон способен увеличить норадренергическую активность клеток голубого пятна головного мозга и повысить метаболизм норадреналина *in vitro*. Буспирон и его метаболит – 1-(2-пиримидинил)-пиперазин (1-ПП) – проявляют высокую аффинность к серотониновым рецепторам (в том числе гиппокампа), 1-ПП к α_2 -адренорецепторам, и 1-ПП в низких концентрациях вытеснял серотонин, меченный радиоактивным изотопом ³H, из связи с рецепторами [20]. Характеристика нейрорецепторного профиля буспилона J.S. New и соавт. [40] показала, что препарат не оказывал влияния на обратный захват дофамина, норадреналина, серотонина и ГАМК, что не предполагает его нейрорептических, антидепрессивных, миорелаксирующих, выраженных седативных и снотворных свойств. В отличие от бензодиазепинов, буспирон не вызывает и моторную дискоординацию [41].

Уменьшение головокружения при применении буспилона может происходить как за счет снижения тревоги, страха и других аффективных проявлений, а также вегетативных нарушений, так и за счет прямого вестибулолитического действия в результате модуляции серотониновых 5НТ1-рецепторов и блокады дофаминовых D2-рецепторов. Выявленные у буспилона свойства воздействовать на серотонинергическую систему, являющуюся ключевой в звеньях реализации вестибулярных рефлексов, а также на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и голубое пятно ствола мозга (в том числе через α_2 -адренорецепторы) с увеличением периферической концентрации адреналина и норадреналина свидетельствуют, что буспирон влияет на вестибулярные функции в нескольких точках приложения на всем протяжении вестибулоспинального и вестибулоокулярного рефлекса. Это дает основания полагать, что буспирон может оказывать стимулирующее воздействие на процессы вестибулярной компенсации, что, впрочем, требует дальнейших исследований.

Приведенные характеристики рецепторного профиля буспилона и дополнительные преимущества могут способствовать широкому клиническому применению, а также создали научные предпосылки к репозиционированию молекулы и разработке препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, для применения при ФГ. Позитивные данные разработки и результатов клинического исследования (КИ) I фазы стали базисом к продолжению изучения препарата в КИ II фазы, и в 2020 г. было проведено проспективное двухэтапное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое КИ в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности, переносимости препарата Веспирейт® у пациентов с ФГ. В КИ подтвержден фармакодинамический эффект и показано достоверное превосходство препарата Веспирейт® в дозах 15 и 30 мг над плацебо (ПЛ) в редукции симптомов ФГ. Установлено, что буспирон уменьшает проявления головокружения у пациентов со всеми формами ФГ (ПППГ, хроническое субъективное головокружение, постуральная фобическая неустойчивость), а также обладает хорошей переносимостью. Изуче-

на дозозависимость эффектов, и сделан вывод, что в клинической практике обоснованно применение препарата Веспирейт® в дозе 15 мг/сут [42].

Целью данного КИ III фазы, которое продолжило программу изучения препарата, было оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с ПЛ у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся ФГ [43].

Материал и методы. По дизайну КИ являлось двойным слепым плацебоконтролируемым многоцентровым рандомизированным сравнительным исследованием в параллельных группах. В КИ были включены 268 пациентов, женщин и мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет включительно, подписавших форму информированного согласия, с подтвержденным диагнозом «Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90.8) или «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9), а также наличием головокружения и общим баллом по Шкале оценки головокружения (The Dizziness Handicap Inventory, DHI) от 36 до 52 баллов включительно (нарушения средней степени тяжести). Нозологический критерий включения в рамках регистрационного КИ II и III фазы сформулирован на дату проведения в соответствии с формальными принципами классификации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), при этом портрет пациента по диагностическому подходу следовал критериям определения ФГ [1, 4, 5].

Пациенты были случайным образом распределены на две группы в соотношении 1:1 и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=135) получали препарат Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, по 1 таблетке 1 раз в день (в одно и то же время утром сразу после приема пищи) в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=133) получали соответствующее ПЛ в таком же режиме дозирования (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 28 дней). Применение препарата или ПЛ должно было осуществляться на фоне ежедневного проведения упражнений вестибулярной гимнастики. КИ проводилось в восьми исследовательских центрах Российской Федерации, лечение осуществлялось амбулаторно. Распределение пациентов представлено на рис. 1.

В КИ было запланировано шесть визитов, включая визит 0 – скрининг (длительность – не более 7 дней) и визит 1 – рандомизации (день 1). После рандомизации (распределения на группы) пациенты проходили визиты 2 (день 7±1), 3 (день 14±1), 4 (день 21±1), 5 (день 28±1) – период лечения (длительность – 28±1 день) и визит 6 (визит последующего наблюдения, через 7±1 день; день 35±1). Таким образом, продолжительность КИ с момента скрининга составила не более 43 дней, из которых период терапии продолжался не более 29 дней. В ка-

честве первичного критерия эффективности в данном КИ была принята оценка частоты ответа пациентов на терапию (доля респондеров) в виде снижения суммарного балла по шкале DHI на 50% и более к визиту 5 по сравнению с визитом 1. Этот показатель был выбран по аналогии с КИ II фазы и другими КИ в области ФГ [42, 44]. В них основные проявления головокружения (способность сохранять равновесие; различные трудности и ограничения, в том числе при ходьбе, на высоте; раздражение; беспокойство; страх; нарушение концентрации внимания и различных видов функционирования и др. из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия, а также ухудшение головокружения или способности сохранять равновесие во время ходьбы, наклонов, поворотов, движений головой, различных дел, физических усилий и др.) оценивались с помощью общепринятой методики – по шкале DHI.

Вторичные критерии эффективности включали оценку следующих показателей:

1. Частота ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1) во время визитов 2, 3 и 4.
2. Суммарный балл по шкале DHI во время визитов 2, 3, 4 и 5.
3. Изменение суммарного балла по шкале DHI к визитам 2, 3, 4 и 5 по сравнению с визитом 1.
4. Доля пациентов с уменьшением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением к визитам 2, 3, 4, 5.
5. Время, прошедшее до снижения общего балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с исходным значением.
6. Время, прошедшее до снижения общего балла по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением.
7. Изменение балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4, 5.
8. Балл по ЦРШ во время визитов 2, 3, 4, 5.
9. Частота пациентов с ответом на терапию по шкале Ликерта во время визитов 2, 3, 4 и 5: полным (очень хорошо), значительным облегчением, умеренным облегчением, незначительным облегчением и отсутствием ответа (очень плохо).

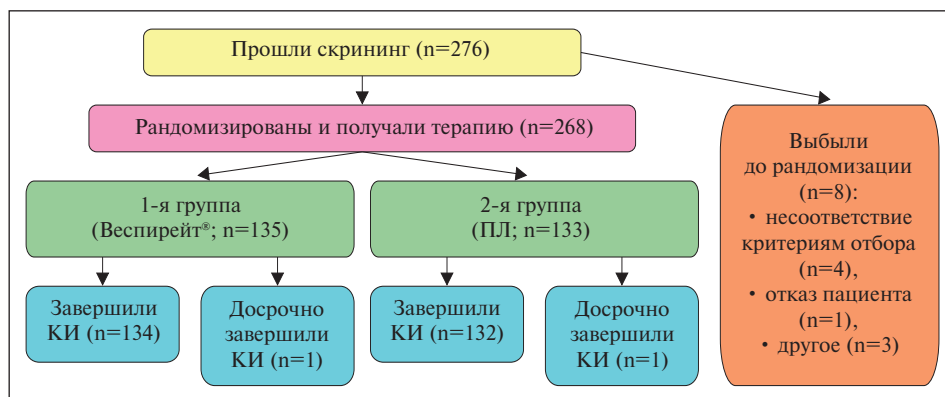


Рис. 1. Распределение пациентов в динамике в ходе исследования
Fig. 1. Distribution and dynamics of patients in the clinical trial

Дополнительные вторичные критерии эффективности в КИ: суммарный балл по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) во время визитов 4 и 5; изменение суммарного балла HDRS к визитам 4 и 5 по сравнению с визитом 1.

В качестве критериев безопасности в КИ была принята оценка мониторинга нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ): частота НЯ за период лечения, стратифицированных по тяжести и частоте; частота СНЯ; частота НЯ и СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата / ПЛ; доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Клиническая значимость изменений оценивалась исследователем в популяции безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу препарата). Фиксировались все НЯ и СНЯ, которые произошли с пациентом после применения первой дозы исследуемого препарата или ПЛ и до окончания КИ, а также оценка клинически значимых отклонений: жизненно важных показателей, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела, во время каждого визита; лабораторных показателей (данных клинического и биохимического анализа крови и анализа мочи) во время визита 5 по сравнению с исходными показателями; результатов физического и неврологического осмотров, параметров стандартной ЭКГ в 12 отведениях (визиты 0 и 5). На рис. 2 представлена общая схема КИ.

КИ проводилось согласно Протоколу (№ БУСП-03-03-2021, идентификатор [clinicaltrials.gov NCT05430217](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05430217)) [45], было одобрено регуляторными органами, в том числе Минздравом России, Советом по этике при Минздраве России и локальными этическими комитетами.

Исходным основанием для определения размера выборки для ожидаемого различия в частоте снижения балла головокружения на 50% и более по шкале ДНН между группами явились результаты исследования II фазы.

Статистический анализ проведен с учетом преждевременно выбывших пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности для хотя бы одного визита (анализ согласно назначенному лечению; Intent-to-treat, ИТТ) и в популяции безопасности. Кроме того, проводился анализ распределения следующих признаков в группах рандо-

мизированных пациентов: пол, возраст, длительность симптомов к моменту скрининга, тяжесть состояния к моменту скрининга. Пропущенные значения были восстановлены при помощи метода переноса последнего наблюдения (Last Observation Carried Forward, LOCF). Все показатели проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении использовались параметрические методы, при ненормальном распределении — непараметрические. Использовались U-критерий Манна–Уитни, тест Фишера. Для описательной статистики использовались доли и среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение. При расчете вторичных показателей эффективности для анализа выбывания пациентов построены кривые выживаемости Каплана–Майера. При ответе на терапию в группах КИ было оценено отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Количество скринированных пациентов составило 276, рандомизированных — 268 [135 пациентов в 1-й группе (Веспирейт®) и 133 пациента во 2-й группе (ПЛ)]; завершили КИ 266 (99,3%) пациентов, из них 134 (99,3%) в 1-й группе и 132 (99,2%) во 2-й группе. Досрочно завершили КИ две пациентки (0,7%): 1 (0,7%) — в 1-й группе (пациентка пожелала досрочно завершить участие) и 1 (0,8%) — во 2-й группе (у пациентки диагностирована инфекция COVID-19, что являлось критерием исключения). По анализируемым популяциям пациенты распределились следующим образом: в популяцию всех включенных пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности хотя бы для одного визита (ИТТ), вошли 268 (100%) пациентов, в популяцию безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата) — 268 (100%) пациентов. В популяцию ИТТ было включено 268 пациентов в возрасте от 19 до 66 лет. Средний возраст ($M \pm \sigma$) составил $40,5 \pm 13,2$ года в 1-й группе и $39,4 \pm 12,4$ года во 2-й группе. Преобладали пациенты женского пола: 86 (63,7%) женщин и 49 (36,3%) мужчин в 1-й группе и 74 (55,6%) женщины и 59 (44,4%) мужчин во 2-й группе. В 1-й группе 134 пациента (99,3%) принадлежали к европеоидной расе и один (0,7%) — к другой, во 2-й группе 132 пациента (99,2%) принадлежали к европеоидной расе и один (0,8%) — к другой. По демографическим данным группы сравнения не имели значимых различий ($p > 0,05$). Средний индекс массы тела

(ИМТ) составил $24,91 \pm 3,70$ кг/м² в 1-й группе и $24,39 \pm 4,19$ кг/м² во 2-й группе. По показателю ИМТ группы сравнения не имели значимых различий ($p > 0,05$). В 1-й группе 73 пациента (54,1%) были с диагнозом G90.8 «Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы» и 62 (45,9%) — с диагнозом G90.9 «Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное». Время с момента постановки диагноза составило в среднем $27,4 \pm 59,7$ мес (min — 0, max — 303 мес). Во 2-й группе было 73 пациента (54,9%) с диагнозом G90.8 и 60 (45,1%) — с диагнозом G90.9. Время с момента

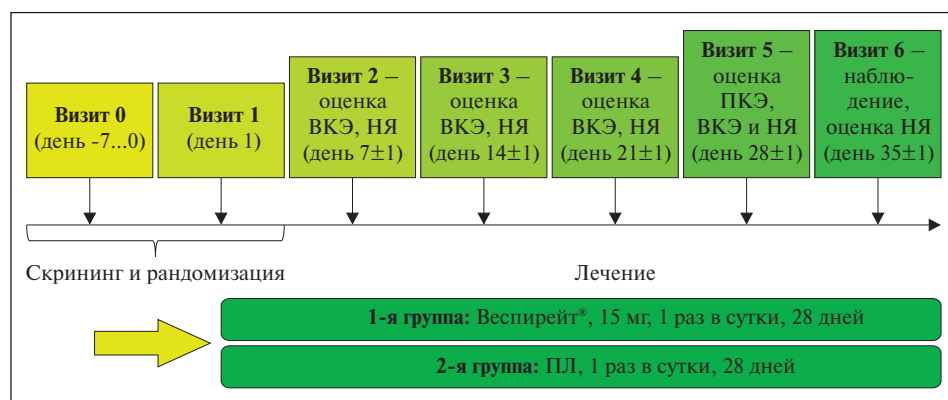


Рис. 2. Схема проведения КИ.

ВКЭ — вторичные критерии эффективности; ПКЭ — первичный критерий эффективности

Fig. 2. Clinical trial scheme

постановки диагноза составило в среднем $29,4 \pm 64,2$ мес (min – 0, max – 346 мес). По среднему суммарному баллу шкалы DHI на скрининге (визит 0) и рандомизации (визит 1) значимых различий между группами не выявлено (соответственно $p=0,1840$ и $p=0,4118$; см. далее – табл. 2 и 5). Предшествующие заболевания зарегистрированы у 34 (25,2%) пациентов 1-й группы и у 33 (24,8%) пациентов 2-й группы. Сопутствующие заболевания (состояния) зарегистрированы у 66 (48,9%) пациентов 1-й группы и у 60 (45,1%) пациентов 2-й группы. Демографические характеристики пациентов, анамнез заболеваний и исходные значения по шкале DHI представлены в табл. 1 и 2. Предшествующая те-

Таблица 1. Демографические и биометрические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and biometric characteristics of patients

Параметр	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
Пол, n (%):		
женский	86 (63,7)	74 (55,6)
мужской	49 (36,3)	59 (44,4)
Возраст пациентов, годы:		
$M \pm \sigma$	$40,5 \pm 13,2$	$39,4 \pm 12,4$
min–max	19–65	19–66
ИМТ:		
$M \pm \sigma$	$24,91 \pm 3,70$	$24,39 \pm 4,19$
min–max	18,8–41,4	16,7–44,6

Таблица 2. Анамнез заболеваний и средний исходный балл по шкале DHI

Table 2. Medical history and DHI baseline score

Параметр	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
«Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90), n (%):		
«Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90.8)	73 (54,1)	73 (54,9)
«Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9)	62 (45,9)	60 (45,1)
Время от постановки диагноза, мес:		
$M \pm \sigma$	$27,4 \pm 59,7$	$29,4 \pm 64,2$
min–max	0–303	0–346
Предшествующие заболевания, n (%)	34 (25,2)	33 (24,8)
Сопутствующие заболевания, n (%)	66 (48,9)	60 (45,1)
Балл по шкале DHI:		
на скрининге (визит 0):		
$M \pm \sigma$	$43,5 \pm 4,0$	$42,9 \pm 4,1$
min–max	36–52	36–52
$p=0,1840$		
при рандомизации (визит 1):		
$M \pm \sigma$	$43,7 \pm 4,0$	$43,3 \pm 3,9$
min–max	36–54	36–52
$p=0,4118$		

рапия зарегистрирована у 55 (40,7%) пациентов 1-й группы и у 58 (43,6%) пациентов 2-й группы. Сопутствующая терапия зарегистрирована у 23 (17,0%) пациентов 1-й группы; наиболее часто применялись бисопролол – у 5 (3,7%) пациентов, эналаприл – у 4 (3,0%), комбинации – 4 (3,0%), амлодипин – 3 (2,2%), периндоприл – 3 (2,2%). Среди 21 пациента (15,8%) 2-й группы, получавших сопутствующую терапию, наиболее часто применялись эналаприл – у 3 (2,3%) пациентов, комбинации – у 2 (1,5%), нимесулид – у 2 (1,5%), ибупрофен – у 2 (1,5%), мелоксикам – у 2 (1,5%), ацетилсалициловая кислота – у 2 (1,5%).

Итоговая средняя приверженность лечению (комплаентность) во время визитов 2–5 составила $100,3 \pm 2,7\%$ (среднее количество принятых таблеток – $28,01 \pm 0,92$) в 1-й группе и $100,0 \pm 3,0\%$ (среднее количество принятых таблеток – $27,98 \pm 0,79$) во 2-й группе.

Оценка первичного критерия эффективности. Оценка первичного критерия эффективности в КИ показала (популяция ИТТ; табл. 3), что число ответивших на терапию пациентов (доля респондеров, со снижением суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1) во время визита 5 было статистически значимо выше ($p < 0,0001$) в 1-й группе (Веспирейт®) по сравнению со 2-й группой (ПЛ); оно составило 92 пациента (68,7%) и 21 пациент (15,8%) соответственно (разница между группами – 52,9% пациентов). Таким образом, в КИ подтверждено превосходство терапии препаратом Веспирейт® над ПЛ в отношении снижения балла по шкале DHI на 50% и более. ОШ для ответа на терапию в 1-й группе по сравнению со 2-й группой составило 25,246 (95% ДИ 11,656–54,681). Значение 95% ДИ лежит выше единицы и значение p меньше порога значимости 0,05 (см. табл. 3).

Оценка вторичных критериев эффективности. Результаты анализа вторичного критерия эффективности № 1 показали (табл. 4), что во время визита 3 частота ответа на терапию была статистически значимо ($p < 0,0001$) выше в 1-й группе – 31 пациент (23,0%), по сравнению со 2-й группой – 15 (11,3%).

Таблица 3. Первичный критерий эффективности. Частота ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1 к визиту 5). Популяция ИТТ

Table 3. Primary criteria of efficacy. The response rate to the therapy (reduction of Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) total score by $\geq 50\%$ at Visit 5 in comparison to Visit 1). ITT population of patients

Группа пациентов	Отвечали на терапию, n (%)	Значение p^*	ОШ* (95% ДИ)
1-я (n=135)	92 (68,7)	$<0,0001$	25,246 (11,656–54,681)
2-я (n=133)	21 (15,8)		

Примечания. 1. Для заключения о превосходстве препарата над ПЛ требуется, чтобы 95% ДИ для ОШ лежал выше единицы. 2. Процент рассчитан относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. 3. В случае отсутствия оценки во время визита 1 использовалось значение визита 0. * – логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр».

пой — 7 (5,3%) пациентов. Во время визита 4 частота ответа на терапию была также статистически значимо выше в 1-й группе ($p<0,0001$) — 62 пациента (45,9%), по сравнению со 2-й группой — 15 (11,3%) пациентов (см. табл. 4).

Результаты анализа *вторичных критериев эффективности № 2 и 3* представлены в табл. 5. На протяжении всех дней терапии (визиты 2–5) по сравнению с исходным статусом (визит 1) наблюдалось снижение среднего суммарного балла по шкале DHI как в 1-й, так и во 2-й группе, однако статистически значимо — в пользу терапии препаратом ($p<0,0001$). Таким образом, терапия в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения всех симптомов головокружения (по шкале DHI). Динамика среднего суммарного балла по шкале DHI во время визитов 2–5 по сравнению с исходным уровнем (визит 1) в 1-й группе составила соответственно $-6,5\pm 7,1$; $-13,7\pm 10,6$; $-21,5\pm 11,8$; $-26,7\pm 12,5$ балла, во 2-й группе — соответственно $-1,8\pm 5,2$; $-4,4\pm 8,2$; $-7,5\pm 11,2$; $-9,7\pm 13,1$ балла ($p<0,0001$; см. табл. 5).

Результаты анализа *вторичного критерия эффективности № 4* представлены в табл. 6. Подтверждено статистически значимое превосходство терапии в 1-й группе над 2-й группой в отношении увеличения доли пациентов со снижением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более от исходного значения (доли респондеров) к визитам 2, 3, 4 и 5 ($p=0,0006$ и $p<0,0001$; см. табл. 6). Динамика доли пациентов со снижением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более от исходного значения (доли респондеров) к визитам 2, 3, 4 и 5 составила соответственно 23 (17,0%), 59 (43,7%), 96 (71,1%), 113 (84,3%) пациентов в 1-й группе и 5 (3,8%), 15 (11,3%), 26 (19,5%), 40 (30,1%) пациентов во 2-й группе ($p=0,0006$ и $p<0,0001$; см. табл. 6).

Результаты анализа *вторичных критериев эффективности № 5 и 6* — среднее время, прошедшее до снижения общего балла по шкале оценки головокружения DHI на 50% и более и на 30% и более по сравнению с исходным значением, — представлены в табл. 7. Установлено, что среднее время статистически значимо меньше на фоне терапии в 1-й группе при снижении по шкале DHI как на 50% и более, так и на 30% и более: соответственно $22,59\pm 6,88$ и $18,06\pm 7,68$ дня в 1-й группе и $26,68\pm 4,01$ и $25,31\pm 5,73$ дня во 2-й группе ($p<0,0001$; см. табл. 7).

Результаты анализа *вторичных критериев эффективности № 7 и 8* представлены в табл. 8. На протяжении всех дней терапии (визиты 2–5) по сравнению с исходным уровнем (визит 1) наблюдалось снижение среднего суммарного балла ЦРШ как в 1-й, так и во 2-й группе, однако статистически значимо — в пользу терапии препаратом ($p<0,0001$). Таким образом, терапия в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения интенсивности (выраженности) симптомов головокружения по ЦРШ. Динамика среднего суммарного балла по ЦРШ во время визитов 2–5 по сравне-

Таблица 4.

Вторичный критерий эффективности № 1.

Частота ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3 и 4). Популяция ITT

Table 4.

Secondary criteria of efficacy №1. The response rate to the therapy (reduction of Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) total score by $\geq 50\%$ at Visits 2, 3, and 4 in comparison to Visit 1) on. ITT population of patients

Визит	Число пациентов, ответивших на терапию, n (%)		p*	ОШ (95% ДИ)*
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)		
2	5 (3,7)	1 (0,8)	0,1121	6,210 (0,653–59,064)
3	31 (23,0)	7 (5,3)	$<0,0001$	6,374 (2,589–15,696)
4	62 (45,9)	15 (11,3)	$<0,0001$	9,720 (4,643–20,350)

Примечания. 1. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. 2. В случае отсутствия оценки во время визита 1 использовалось значение визита 0.

* — логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр» для ответа (буспирон против ПЛ).

Таблица 5.

Вторичные критерии эффективности № 2 и 3.

Суммарный балл по шкале DHI и его изменение по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4 и 5. Популяция ITT

Table 5.

Secondary criteria of efficacy №2 and №3. Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) total score and its rate of change at Visits 2, 3, 4 and 5 in comparison to Visit 1. ITT population of patients

Визит	Суммарный балл по шкале DHI, M $\pm$ σ			
	1-я группа (n=135)		2-я группа (n=133)	
	значение	изменение	значение	изменение
1	43,7 $\pm$ 4,0	—	43,3 $\pm$ 3,9	—
		p=0,4118**		
2	37,2 $\pm$ 8,2	-6,5 $\pm$ 7,1	41,5 $\pm$ 5,7	-1,8 $\pm$ 5,2
		p<0,0001*		
3	30,0 $\pm$ 11,0	-13,7 $\pm$ 10,6	38,9 $\pm$ 8,2	-4,4 $\pm$ 8,2
		p<0,0001*		
4	22,2 $\pm$ 11,8	-21,5 $\pm$ 11,8	35,8 $\pm$ 10,8	-7,5 $\pm$ 11,2
		p<0,0001*		
5	16,9 $\pm$ 12,4	-26,7 $\pm$ 12,5	33,6 $\pm$ 12,6	-9,7 $\pm$ 13,1
		p<0,0001*		

Примечание. В случае отсутствия оценки во время визита 1 изменения рассчитывались относительно значения визита 0. * — модель смешанных эффектов (Mix Model) с фиксированным фактором «группа лечения» и случайным фактором «клинический центр»; ** — значение p с поправкой Беньямини–Йекутили.

нию с исходным уровнем (визит 1) составила соответственно $-1,1 \pm 1,2$; $-2,0 \pm 1,5$; $-3,3 \pm 1,8$; $-4,4 \pm 2,1$ балла в 1-й группе и $-0,4 \pm 1,1$; $-0,8 \pm 1,5$; $-1,2 \pm 1,9$; $-1,6 \pm 2,2$ балла во 2-й группе ($p < 0,0001$; см. табл. 8).

Результаты анализа *вторичного критерия эффективности № 9* представлены в табл. 9. Подтверждено статистически значимое превосходство терапии в 1-й группе над 2-й группой в отношении увеличения доли пациентов, ответивших на терапию снижением интенсивности головокружения по шкале Ликерта (доли респондеров), от исходного значения к визитам 2, 3, 4 и 5 ($p < 0,0001$; см. табл. 9). Установлено, что доля пациентов с более низким баллом по шкале Ликерта во время визитов 2–5 терапии была статистически значимо больше в 1-й группе ($p < 0,0001$). Доли пациентов с полным ответом на терапию (очень хороший эффект) в 1-й и 2-й группах соответственно составили:

- визит 2 — не зарегистрировано в двух группах;
- визит 3 — у 4 (3,0%) и у 1 (0,8%) пациента;
- визит 4 — у 14 (10,4%) и у 3 (2,3%) пациентов;
- визит 5 — у 44 (32,8%) и у 10 (7,5%) пациентов ($p < 0,0001$; см. табл. 9).

Полученные данные позволяют заключить, что с увеличением продолжительности терапии в 1-й группе со статистически значимым превосходством по сравнению со 2-й группой растет доля пациентов с полным ответом на терапию (очень хорошим эффектом). Таким образом, терапия

в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения интенсивности (выраженности) симптомов головокружения и ответа на терапию (по шкале Ликерта; $p < 0,0001$; см. табл. 9).

Результаты анализа *дополнительных вторичных критериев эффективности* в КИ представлены в табл. 10. Показатель среднего суммарного балла по шкале HDRS во время визитов 4 и 5 (дни 21 ± 1 и 28 ± 1) и его снижение по сравнению с исходным значением (визит 1) статистически значимо больше на фоне терапии в 1-й группе, чем во 2-й группе — соответственно во время визита 4: $-2,9 \pm 2,6$ и $-1,0 \pm 1,9$ балла, во время визита 5: $-4,0 \pm 3,0$ и $-1,5 \pm 2,5$ балла ($p < 0,0001$; см. табл. 10). Таким образом, терапия в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения симптомов депрессии (по шкале HDRS; см. табл. 10).

Оценка безопасности. Результаты анализа мониторинга НЯ в КИ показали, что всего было зарегистрировано 61 НЯ у 46 (17,2%) пациентов в популяции безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата): 30 НЯ у 21 пациента (15,6%) в 1-й группе (Веспирейт®) и 31 НЯ у 25 (18,8%) пациентов во 2-й группе (ПЛ; табл. 11). Не выявлено значимой разницы между группами терапии по следующим параметрам: числу пациентов с НЯ ($p = 0,5196$), не было пациентов с НЯ со степенью тяжести не менее 3 ($p = 1,0000$), с СНЯ ($p = 1,0000$), с СНЯ с летальным исходом ($p = 1,0000$) и с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии ($p = 1,0000$; см. табл. 11). Наиболее частыми НЯ у пациентов в 1-й группе были: головная боль — у 7 (5,2%), тошнота — у 4 (3,0%), бессонница — у 2 (1,5%), боль в ротоглотке — у 2 (1,5%), сонливость — у 2 (1,5%) пациентов. У пациентов в 1-й группе не выявлено НЯ головокружение. Наиболее частыми НЯ у пациентов во 2-й группе были: головная боль — у 11 (8,3%), бессонница — у 4 (3,0%), астенция — у 4 (3,0%), тошнота — у 2 (1,5%), боль в спине — у 2 (1,5%) пациентов (см. табл. 11).

Таблица 6. *Вторичный критерий эффективности № 4. Доля пациентов с уменьшением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением к визитам 2, 3, 4, 5. Популяция ITT*

Table 6. *Secondary criteria of efficacy №4. The Proportion of patients with decrease of the dizziness level on the Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) by $\geq 30\%$ at Visits 2, 3, 4, and 5 in comparison to baseline. ITT population of patients*

Визит	Ответили на терапию, n (%)	
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
2	23 (17,0)	5 (3,8)
	$p = 0,0006^*$ ОШ 6,253 (95% ДИ 2,200–17,772)*	
3	59 (43,7)	15 (11,3)
	$p < 0,0001^*$ ОШ 7,981 (95% ДИ 3,938–16,178)*	
4	96 (71,1)	26 (19,5)
	$p < 0,0001^*$ ОШ 18,558 (95% ДИ 9,220–37,354)*	
5	113 (84,3)	40 (30,1)
	$p < 0,0001^*$ ОШ 34,900 (95% ДИ 14,523–83,864)*	

Примечания. 1. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. 2. В случае отсутствия оценки во время визита 1 использовалось значение визита 0. * — логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр».

Таблица 7. *Вторичные критерии эффективности № 5 и 6. Время, прошедшее до снижения общего балла по шкале DHI на 50% и более и на 30% и более по сравнению с исходным значением. Популяция ITT*

Table 7. *Secondary criteria of efficacy №5 and №6. Time elapsed before the total DHI score decreased by $\geq 50\%$ and $\geq 30\%$ compared to baseline. ITT population of patients*

Снижение балла DHI	Время до снижения балла DHI, дни, $M \pm \sigma$	
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
На 50% и более	$22,59 \pm 6,88$	$26,68 \pm 4,01$
	$p < 0,0001^*$	
На 30% и более	$18,06 \pm 7,68$	$25,31 \pm 5,73$
	$p < 0,0001^*$	

Примечания. 1. Расчет статистик выполнен методом анализа кривых выживаемости. 2. Исходным значением считалась оценка во время визита 1, при ее отсутствии — оценка визита 0. 3. Время рассчитано относительно момента первого приема препарата. * — лог-ранговый критерий.

Одно НЯ (геморрой) у 1 пациента (0,8%) из 2-й группы было классифицировано как СНЯ (табл. 12). Ни одно НЯ не было классифицировано по степени тяжести как тяжелое, представляющее угрозу для жизни или приведшее к смерти пациента. Результаты анализа НЯ по степени тяжести в КИ показал, что в двух группах они были представлены умеренной и легкой степенью тяжести и не наблюдались тяжелые НЯ (см. табл. 12). При анализе по категориям связи НЯ с приемом исследуемого препарата (ИП) установлено 23 НЯ у 21 пациента (7,8%), классифицированные как связанные с приемом ИП (категория связи с ИП «Возможная» и «Вероятная»): 12 НЯ у 11 (8,1%) пациентов в 1-й группе и 11 НЯ у 10 (7,5%) пациентов во 2-й группе (см. табл. 12). Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом ИП, в 1-й группе были: головная боль — у 5 (3,7%), тошнота — у 3 (2,2%), бессонница — у 2 (1,5%), абдоминальный дискомфорт — у 1 (0,7%), диспепсия — у 1 пациента (0,7%). Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом ИП, во 2-й группе были: головная боль — у 7 (5,3%), тошнота — у 2 (1,5%), бессонница — у 1 (0,8%), боль в спине — у 1 пациента (0,8%). Ни одно НЯ не привело к отмене исследуемой терапии. Результаты анализа НЯ на фоне приема препарата Веспирейт®, установленные в данном КИ, полностью согласуются с показанными в предыдущих КИ.

В КИ не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела) во время визитов 0–6, а также ни по одному из показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи (визиты 0 и 5). При физикальном осмотре было выявлено семь клинически значимых отклонений от нормы по показателю «Нервная система»: визиты 1 и 4 — по одному случаю в 1-й группе; визит 3 — один случай, визиты 4 и 5 — по два случая во 2-й группе. Зарегистрировано одно клинически значимое отклонение от нормы в 1-й группе по показателю «Протромбиновое время» и одно клинически значимое отклонение от нормы результатов ЭКГ у одного пациента (0,8%) во 2-й группе (визит 0).

Таким образом, результаты анализа безопасности, включавшие оценку НЯ, данных лабораторных анализов, жизненно важных показателей, физикального и неврологического осмотров, показали, что препарат Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, имеет благоприятный профиль безопасности. Профиль безопасности препарата Веспирейт® аналогичен таковому ПЛ.

Обсуждение. В настоящее время ясно, что проявления ФГ как хронического функционального расстройства связаны с дисфункцией различных отделов ЦНС, отвечающих за вестибулярные функции, и в том числе взаимосвязаны с зонами мозга, ответственными за тревожно-депрессив-

ные расстройства и совместно влияющими на вестибулярный статус. К 2017 г. в медицинском сообществе переосмыслены многочисленные авторские понятия-синонимы (психогенное/фобическое/соматоформное головокружение и другие «вариации термина»), выделено устойчивое понятие ФГ и в консенсусе Общества Барани (Barany Society) закреплён термин «персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ)». Нозологическая единица АВ32.0 — ПППГ — включена в блок верхнего уровня АВ32 «Хронический вестибулярный синдром» в МКБ-11. Кроме того, произошло прояснение роли ФГ как общего хронизирующего исхода большинства острых/эпизодических вариантов головокружения, представленных преимущественно нозологиями из спектра вестибулярного головокружения [3, 13–15, 46].

Данное КИ III фазы подтвердило эффективность и безопасность буспирона для лечения головокружения у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции. Полученные результаты открывают дополнительные возможности ведения таких пациентов. Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, — первый и единственный зарегистрированный в России препарат для лечения ФГ. Препарат прошел полный цикл разработки, включая доклинические исследования (в том числе с оценкой влияния на несистемное головокружение в Суоктесте, являющемся «золотым стандартом» оценки тревожного и вестибулярного двигательного паттерна у млекопитающих), тщательный подбор препарата-прототипа в пилотном КИ I фазы, а также КИ I–III фаз. В данном КИ показано, что эффект уменьшения головокружения при приеме препарата Веспирейт® возникает быстро, через 7 дней отмечается значимая разница с ПЛ; стойкий эффект наблюдался в течение всего периода приема препарата (4 нед). Важно отметить, что приверженность терапии была высокой: в группе Веспирейт® 99% пациентов завершили курс лечения.

Таблица 8.

Table 8.

Вторичные критерии эффективности № 7 и 8.

Балл по ЦРШ и его изменение по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4 и 5. Популяция ITT

Secondary criteria of efficacy №7 and №8. Dynamics in the total score on Digital rating scale at Visits 2, 3, 4 and 5 in comparison to Visit 1. ITT population of patients

Визит	Балл по ЦРШ, М±σ			
	1-я группа (n=135)		2-я группа (n=133)	
	значение	изменение	значение	изменение
1	6,0±1,6	—	6,0±1,6	—
2	4,9±1,9	-1,1±1,2 p=0,0008*	5,6±1,7	-0,4±1,1
3	4,0±2,0	-2,0±1,5 p<0,0001*	5,2±1,7	-0,8±1,5
4	2,7±1,7	-3,3±1,8 p<0,0001*	4,8±1,8	-1,2±1,9
5	1,6±1,5	-4,4±2,1 p<0,0001*	4,4±2,0	-1,6±2,2

Примечание. В случае отсутствия оценки во время визита 1 изменения рассчитывались относительно значения при визите 0. * — модель смешанных эффектов (Mix Model) с фиксированным фактором «группа лечения» и случайным фактором «клинический центр»; значение p с поправкой Беньямини–Йекутили.

Таблица 9. Вторичный критерий эффективности № 9. Частота пациентов с ответом на терапию по шкале Ликерта, визиты 2, 3, 4 и 5. Популяция ITT

Table 9. Secondary criteria of efficacy №9. The rate of patients with response to the therapy on the Likert scale at Visits 2, 3, 4 and 5. ITT population of patients

Показатель	Эффективность терапии (ответ на терапию) по шкале Ликерта				
	1 — полный ответ	2 — значительное облегчение	3 — умеренное облегчение	4 — незначительное облегчение	5 — нет ответа
Визит 2:					
1-я группа (n=135), n (%)	0	12 (8,9)	50 (37,0)	57 (42,2)	16 (11,9)
2-я группа (n=133), n (%)	0	2 (1,5)	22 (16,5)	53 (39,8)	56 (42,1)
p<0,0001*					
ОШ 5,571 (95% ДИ 3,373–9,200) для более низкого балла по шкале*					
Визит 3:					
1-я группа (n=135), n (%)	4 (3,0)	22 (16,3)	73 (54,1)	26 (19,3)	10 (7,4)
2-я группа (n=133), n (%)	1 (0,8)	8 (6,0)	27 (20,3)	43 (32,3)	54 (40,6)
p<0,0001*					
ОШ 8,294 (95% ДИ 4,996–13,768) для более низкого балла по шкале*					
Визит 4:					
1-я группа (n=135), n (%)	14 (10,4)	61 (45,2)	49 (36,3)	10 (7,4)	1 (0,7)
2-я группа (n=133), n (%)	3 (2,3)	14 (10,5)	23 (17,3)	44 (33,1)	49 (36,8)
p<0,0001*					
ОШ 20,044 (95% ДИ 11,389–35,275)*					
Визит 5:					
1-я группа (n=135), n (%)	44 (32,8)	60 (44,8)	26 (19,4)	2 (1,5)	2 (1,5)
2-я группа (n=133), n (%)	10 (7,5)	12 (9,0)	23 (17,3)	40 (30,1)	48 (36,1)
p<0,0001*					
ОШ 34,378 (95% ДИ 18,666–63,313) для более низкого балла по шкале*					

Примечание. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. * — логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр», ОШ (95% ДИ) для более низкого балла по шкале, бупирон против ПЛ.

Преимуществом молекулы бупирона в лечении ФГ является отсутствие вестибулярной супрессии, которая может отмечаться при использовании антидепрессантов

и транквилизаторов. В данном КИ не было отмечено усиления головокружения среди НЯ как в процессе лечения, так и в период последующего наблюдения.

Особого внимания заслуживает обсуждение механизма действия бупирона в лечении головокружения, отличающего данную молекулу от других средств из арсенала влияющих на серотонинергическую и другие системы ЦНС. Молекулярный механизм действия препарата, определяющий восстановление вестибулярных функций и вестибулярную компенсацию, является мультитаргетным. Редукция головокружения при применении бупирона может происходить благодаря анксиолитическому компоненту влияния на снижение или купирование тревоги, страха, эмоционального напряжения, беспокойства (и других аффективных проявлений), немаловажно действие препарата в уменьшении тревожных нарушений в виде постоянного «тревожного» контроля за собственной поведенческой устойчивостью из-за страха перед возможным падением, которые представляют со-

Таблица 10. Дополнительные вторичные критерии эффективности № 1 и 2. Суммарный балл по HDRS и его изменение по сравнению с визитом 1 к визитам 4 и 5. Популяция ITT

Table 10. Additional secondary criteria of efficacy №1 and №2. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) total score and its change rate at Visits 4 and 5 in comparison to Visit 1. ITT population of patients

Визит	Суммарный балл по шкале HDRS, M±σ			
	1-я группа (n=135)		2-я группа (n=133)	
	значение	изменение	значение	изменение
1	6,2±3,9		6,6±4,1	
4	3,3±2,9	-2,9±2,6	5,6±3,8	-1,0±1,9
p<0,0001*				
5	2,2±2,3	-4,0±3,0	5,1±3,6	-1,5±2,5
p<0,0001*				

Примечание. В случае отсутствия оценки во время визита 1 изменения рассчитывались относительно значения при визите 0. * — модель смешанных эффектов (Mix Model) с фиксированным фактором «группа лечения» и случайным фактором «клинический центр», значение p с поправкой Беньями-ни–Йекутили.

бой, с одной стороны, одну из причин, а с другой — следствие клинических проявлений ФГ (ХГ), а также в уменьшении различных вегетативных проявлений. Кроме того, действие препарата реализуется в результате прямого вестибулолитического действия в результате модуляции серотониновых 5HT₁-рецепторов, блокады дофаминовых D₂-рецепторов на различных уровнях вестибулярных рефлексов, а также влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и голубое пятно ствола мозга (в том числе через α_2 -адренорецепторы) с увеличением периферической концентрации адреналина и норадреналина. Выявленные у буспилона свойства модулятора серотонинергической системы, являющейся ключевой в звеньях реализации вестибулярных рефлексов, а также воздействие на дофаминовую систему и на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и голубое пятно ствола мозга дают основания полагать, что препарат запускает мультимодальную интеграцию вестибулярных функций через три нейромедиаторные системы (серотонина, дофамина и норадреналина) в нескольких точках приложения на всем протяжении вестибулоспинального и вестибулоокулярного рефлекса. Эти механизмы воздействия способствуют восстановлению вестибулярных функций в терапии ФГ (ХГ).

Кроме того, буспирон может оказывать стимулирующее воздействие на процессы вестибулярной компенсации в результате модуляции серотониновых 5HT₁-рецепторов и блокады дофаминовых D₂-рецепторов, которые, в свою очередь, модулируют глутаматергические рецепторы, тем самым регулируя вестибулярный афферентный контроль, который представляет интерес для дальнейшего детального изучения [20–22, 47–54].

Воздействие буспилона на несколько нейромедиаторных систем обуславливает влияние препарата на различные патогенетические механизмы и симптомы ФГ. В частности, согласно данным шкалы оценки головокружения ДН1, использованной в данном исследовании, пациенты отмечали улучшение в различных сферах: равновесие при прохождении в узком или темном пространстве, отсутствие головокружения при вставании, перемещении, регресс дискомфорта при посещении кинотеатра или чтении. Несомненно, данная положительная динамика существенно улучшала качество жизни (вопросы по качеству жизни в ДН1). Немаловажным аспектом явилось то, что, в отличие от других психотропных препаратов, буспирон не вызывал артериальной гипотензии, еще одной причины посту-

ральной неустойчивости. К концу курса терапии (через 28 дней) полный регресс симптомов отмечался у 33% (каждого третьего пациента), и существенное улучшение (по шкале Ликерта) отметили еще 45% пациентов из группы Веспирейт®.

По данным ранее проведенных плацебоконтролируемых КИ, на фоне применения буспилона в лекарственной форме немедленного высвобождения в качестве НЯ наблюдались головокружение (12%), а также головная боль (6%), сонливость (10%), которые в инструкции препарата Спитомин® характеризуются, в соответствии с терминами, рекомендуемыми MedDRA, как очень частые НЯ (>1/10). Среди других НЯ, которые также наблюдались у пациентов, были нарушения сна (бессонница) — 3%, тошнота — 8%,

Таблица 11. Анализ безопасности. Мониторинг НЯ. Популяция безопасности

Table 11. Safety analysis. Adverse events (AE) monitoring. Safety population of patients

Системно-органный класс, предпочтительный термин	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)	p*
Всего	21 (15,6)	25 (18,8)	0,5196
Нарушения со стороны нервной системы	9 (6,7)	12 (9,0)	0,5038
Головная боль	7 (5,2)	11 (8,3)	0,3397
Сомнолентность	2 (1,5)	0	0,4982
Головокружение	1 (0,7)	0	1,0000
Слюнотечение	0	1 (0,8)	0,4963
Желудочно-кишечные нарушения	8 (5,9)	6 (4,5)	0,7849
Тошнота	4 (3,0)	2 (1,5)	0,6840
Боль в животе	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Абдоминальный дискомфорт	1 (0,7)	0	1,0000
Гиперсекреция слюнных желез	1 (0,7)	0	1,0000
Диспепсия	1 (0,7)	0	1,0000
Боль в верхних отделах живота	0	1 (0,8)	0,4963
Геморрой	0	1 (0,8)	0,4963
Диарея	0	1 (0,8)	0,4963
Психические расстройства	4 (3,0)	5 (3,8)	0,7483
Бессонница	2 (1,5)	4 (3,0)	0,4452
Расстройство сна	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Чувство тревоги	1 (0,7)	0	1,0000
Общие нарушения и реакции в месте введения	1 (0,7)	4 (3,0)	0,2118
Астения	1 (0,7)	4 (3,0)	0,2118
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	3 (2,2)	0	0,2472
Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	2 (1,5)	0	0,4982
Заложенность носа	1 (0,7)	0	1,0000
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	1 (0,7)	2 (1,5)	0,6208
Боль в спине	1 (0,7)	2 (1,5)	0,6208
Лабораторные и инструментальные данные	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Повышение артериального давления	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Нарушения метаболизма и питания	1 (0,7)	0	1,0000
Дефицит железа	1 (0,7)	0	1,0000
Недостаточность витамина D	1 (0,7)	0	1,0000
Инфекции и инвазии	0	1 (0,8)	0,4963
Коронавирусная инфекция COVID-19	0	1 (0,8)	0,4963

Примечания. 1. Данные представлены в виде n (%), где n — число пациентов. 2. Заболевания закодированы в соответствии со словарем MedDRA Версия 25.0 Русский. Март 2022. * — точный тест Фишера.

Таблица 12. Анализ безопасности. Оценка мониторинга НЯ. Популяция безопасности

Table 12. Safety analysis. Evaluation of the adverse events (AE) monitoring. Safety population of patients

НЯ	Число пациентов с НЯ, n (%) / число случаев		p*
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)	
Всего НЯ	21 (15,6) / 30	25 (18,8) / 31	>0,5196
НЯ со степенью тяжести ≥ 3	0	0	1,0000
НЯ, приведшие к отмене ИП	0	0	1,0000
СНЯ	0	1 (0,8) / 1	1,0000
СНЯ с летальным исходом	0	0	1,0000
Степень тяжести:			
легкая	20 (14,8) / 29	20 (15,0) / 25	
умеренная	1 (0,7) / 1	5 (3,8) / 6	
тяжелая	0	0	
НЯ представляет угрозу для жизни	0	0	
Смерть	0	0	
Категория связи с ИП:			
определенная	0	0	
вероятная	2 (1,5) / 2	0	
возможная	9 (6,7) / 10	10 (7,5) / 11	
сомнительная	10 (7,4) / 18	16 (12,0) / 20	
условная	0	0	
неклассифицируемая	0	0	
Связь НЯ с приемом ИП:			
не связано	10 (7,4) / 18	16 (12,0) / 20	
связано	11 (8,1) / 12	10 (7,5) / 11	
Связь СНЯ с приемом ИП:			
не связано	0	1 (0,8) / 1	
связано	0	0	

Примечания. 1. Данные представлены в виде: n — число и доля (%) пациентов / число случаев. 2. Число пациентов (n) рассчитывается отдельно для каждой категории. 3. Связанными с исследуемым препаратом считаются НЯ, для которых категория связи с ИП классифицирована как «Определенная», «Вероятная», «Возможная» либо оказалась пропущенной; при классификации категории связи с ИП как «Сомнительная», «Условная» либо «Неклассифицируемая» НЯ считается не связанным с исследуемым препаратом. 4. Значение p дано для долей пациентов. * — точный тест Фишера.

рвота — 1%, диарея — 2%, сухость во рту — 3%, нарушение координации движений — 1%, слабость (утомляемость) — 4% (частые, по MedDRA: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) [22, 55, 56]. Анализ профиля НЯ в данном КИ показал, что у пациентов не было выявлено головокружение как НЯ, что отчасти может быть объяснено применением пролонгированной лекарственной формы с постепенным высвобождением лекарственного средства. В ходе последовательного изучения препарата Веспирейт® его высокая безопасность была установлена во всех КИ I–III фаз. Исходя из данных КИ III фазы, можно сделать заключение, что частота зарегистриро-

ванных НЯ на фоне терапии препаратом Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, в данном КИ меньше, чем в ранее проведенных плацебоконтролируемых КИ препаратов в форме немедленного высвобождения BuSpar® и Спитомин®. Частота и характер НЯ в группе препарата аналогичны таковым в группе ПЛ [25, 42, 43]. По результатам настоящего КИ препарат Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, зарегистрирован в Российской Федерации с показанием головокружение (ФГ), что повышает терапевтические возможности для лечения таких пациентов [43].

Заключение. Применение новой лекарственной формы препарата буспирон (Веспирейт®), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, может быть широко рекомендовано для лечения ФГ. Веспирейт® можно рассматривать как первый и единственный эффективный представитель класса модуляторов серотонинергической системы для лечения хронического вестибулярного синдрома. Только для препарата Веспирейт® создана доказательная база, которую нельзя перенести на форму буспилона немедленного высвобождения, с точки зрения не только имеющихся доказательных КИ при ФГ, но и оптимизированных параметров фармакокинетики, и в том числе снижения отношения 1-(2-пиримидинил)-пиперазина к концентрации активного буспилона и к 6-гидроксипиперону, а также режима дозирования. Веспирейт® обеспечивает более продолжительное

(в течение 24 ч), стабильное и равномерное фармакологическое действие, что позитивным образом отразилось на эффективности и переносимости терапии ФГ. Появление нового препарата Веспирейт® на фармацевтическом рынке позволяет повысить доступность медицинской помощи, а также сокращает кратность приема до одного раза в сутки и тем самым создает существенное удобство для пациентов и врачей, способствуя увеличению комплаентности, что позволяет ожидать достаточно высокого уровня приверженности пациентов терапии, что в свою очередь является одним из ключевых условий эффективности врачебной помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dieterich M, Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol*. 2016;139:447–68. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0
- Obermann M, Bock E, Sabev N, et al. Long-term outcome of vertigo and dizziness associated disorders following treatment in specialized tertiary care: the Dizziness and Vertigo Registry (DiVeR) Study. *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2083–91. doi: 10.1007/s00415-015-7803-7. Epub 2015 Jun 20.

3. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and dizziness: common complaints. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2013.
4. Stone J. Persistent posturo-perceptual dizziness (PPPD) (functional dizziness). 2016. Available from: <https://www.neurosymbols.org/wp-content/uploads/2020/11/Dizziness-PPPD-information-sheet-v2.pdf>
5. Bittar RS, Lins EM. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 May-Jun;81(3):276-82. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.08.012. Epub 2014 Sep 6.
6. Holle D, Schulte-Steinberg B, Wurthmann S, et al. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Matter of Higher, Central Dysfunction? *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142468. doi: 10.1371/journal.pone.0142468
7. Webster KE, Harrington-Benton NA, Judd O, et al. Pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 9;3(3):CD015188. doi: 10.1002/14651858.CD015188.pub2
8. Staab JP, Ruckenstein MJ, Solomon D, Shepard NT. Serotonin reuptake inhibitors for dizziness with psychiatric symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 May;128(5):554-60. doi: 10.1001/archotol.128.5.554
9. Staab JP, Ruckenstein MJ, Amsterdam JD. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1637-41. doi: 10.1097/00005537-200409000-00025
10. Horii A, Mitani K, Kitahara T, et al. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol Neurotol*. 2004 Jul;25(4):536-43. doi: 10.1097/00129492-200407000-00022
11. Horii A, Uno A, Kitahara T, et al. Effects of fluvoxamine on anxiety, depression, and subjective handicaps of chronic dizziness patients with or without neuro-otologic diseases. *J Vestib Res*. 2007;17(1):1-8.
12. Simon NM, Parker SW, Wernick-Robinson M, et al. Fluoxetine for vestibular dysfunction and anxiety: a prospective pilot study. *Psychosomatics*. 2005 Jul-Aug;46(4):334-9. doi: 10.1176/appi.psy.46.4.334
13. Colombo B, Teggi R, editors. Vestibular migraine and related syndromes. Springer; 2014.
14. Babu S, Schutt ChA, Bojrab DI, editors. Diagnosis and treatment of vestibular disorders. Springer; 2019.
15. Gold D. Neuro-ophthalmology and neuro-otology. A Case-Based Guide for Clinicians and Scientists. Springer; 2022.
16. Soto E, Vega R, Sesena E. Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib Res*. 2013;23(3):119-37. doi: 10.3233/VES-130494
17. Han L, Wu KL, Kwan PY, et al. 5-HT_{1A} receptor-mediated attenuation of synaptic transmission in rat medial vestibular nucleus impacts on vestibular-related motor function. *J Physiol*. 2021 Jan;599(1):253-67. doi: 10.1113/JP282313
18. Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit*. 2006 Jan;12(1):P11-7. Epub 2005 Dec 19.
19. Jajoo HK, Mayol RF, LaBudde JA, Blair IA. Metabolism of the anti-anxiety drug buspirone in human subjects. *Drug Metab Dispos*. 1989 Nov-Dec;17(6):634-40.
20. Goa KL, Ward A. Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs*. 1986 Aug;32(2):114-29. doi: 10.2165/00003495-198632020-00002
21. Riblet LA, Eison AS, Eison MS, et al. Neuropharmacology of buspirone. *Psychopathology*. 1984;17 Suppl 3:69-78. doi: 10.1159/000284133
22. Product monograph — Buspirone (buspirone hydrochloride tablets, USP, 5 mg and 10 mg). Pharmascience Inc.; 2016.
23. Sakr A, Andheria M. Pharmacokinetics of buspirone extended-release tablets: a single-dose study. *J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;41(7):783-9. doi: 10.1177/00912700122010582
24. Study report: a randomized, open label, three-treatment, three-period, three-sequence, crossover, pilot, comparative bioavailability study of buspirone 15 mg sustained release tablets [two different formulations — VPH016100 and VPH016101] of JSC Valenta Pharmaceuticals, Russia and three tablets of Buspin tablet [buspirone] 5 mg of Intas Pharmaceuticals, India, in healthy adult subjects under fasting condition. Version No.: 6.0, Date: 16-Dec-2015.
25. Открытое, трехэтапное исследование переносимости, безопасности и фармакокинетики параметров препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия) при однократном применении с изучением фактора приема пищи и многократном применении у здоровых добровольцев. Отчет о клиническом исследовании. Тбилиси; 2019. [An open-label, three-stage study of the tolerability, safety and pharmacokinetic parameters of the drug Buspirone, extended-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia) with a single use with a study of the food intake factor and repeated use in healthy volunteers. Clinical study report. Tbilisi; 2019 (In Russ.).]
26. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012 Jun 21;1461:111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032. Epub 2012 Apr 24.
27. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, et al. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [35S]GTPgammaS binding study. *Eur J Pharmacol*. 1998 Aug 21;355(2-3):245-56. doi: 10.1016/S0014-2999(98)00483-X
28. Tunnicliff G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. *Pharmacol Toxicol*. 1991 Sep;69(3):149-56. doi: 10.1111/j.1600-0773.1991.tb01289.x
29. Buspirone [Electronic resource]. DrugBank. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00490> (accessed 01.05.2019).
30. Carli M, Prontera C, Samanin R. Evidence that central 5-hydroxytryptaminergic neurones are involved in the anxiolytic activity of buspirone. *Br J Pharmacol*. 1989 Apr;96(4):829-36. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11891.x
31. Adell A, Sarna GS, Hutson PH, Curzon G. An *in vivo* dialysis and behavioural study of the release of 5-HT by p-chloroamphetamine in reserpine-treated rats. *Br J Pharmacol*. 1989 May;97(1):206-12. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11943.x
32. Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. 5-HT₁ agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus *in vivo* as determined by brain microdialysis. *Br J Pharmacol*. 1989 Feb;96(2):283-90. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11815.x
33. Sprouse JS, Aghajanian GK. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists. *Synapse*. 1987;1(1):3-9. doi: 10.1002/syn.890010103
34. Sillar KT, Simmers AJ. Presynaptic inhibition of primary afferent transmitter release by 5-hydroxytryptamine at a mechanosensory synapse in the vertebrate spinal cord. *J Neurosci*. 1994 May;14(5 Pt 1):2636-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-05-02636.1994
35. McNaughton N, Panicker KS, Logan B. The pituitary-adrenal axis and the different behavioral effects of buspirone and chlor-diazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996 May;54(1):51-6. doi: 10.1016/0091-3057(95)02129-9
36. Hodges H, Green S, Glenn B. Evidence that the amygdala is involved in benzodiazepine and serotonergic effects on punished responding but not on discrimination. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;92(4):491-504. doi: 10.1007/BF00176484
37. Drescher MJ, Cho WJ, Folbe AJ, et al. An adenylyl cyclase signaling pathway predicts direct dopaminergic input to vestibular hair cells. *Neuroscience*. 2010 Dec 29;171(4):1054-74. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.051. Epub 2010 Sep 29.
38. Gallagher JP, Phelan KD, Shinnick-Gallagher P. Modulation of excitatory transmission at the rat medial vestibular nucleus synapse. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 May 22;656:630-44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb25241.x

39. Andrianov GN, Ryzhova IV, Tobias TV. Dopaminergic modulation of afferent synaptic transmission in the semicircular canals of frogs. *Neurosignals*. 2009;17(3):222-8. doi: 10.1159/000224632. Epub 2009 Jun 17.
40. New JS. The discovery and development of buspirone: a new approach to the treatment of anxiety. *Med Res Rev*. 1990 Jul-Sep;10(3):283-326. doi: 10.1002/med.2610100302
41. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2008.
42. Проспективное двухэтапное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), при его применении у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся головокружением. Протокол исследования № БУСП-02-02-2019. Отчет о клиническом исследовании II фазы. 21.01.2020.
[A prospective two-stage, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the drug Buspirone, extended-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia), when used in patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by dizziness. Research protocol No. BUSP-02-02-2019. Phase II clinical trial report. 01/21/2020 (In Russ.)].
43. Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия) у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся головокружением. Протокол исследования БУСП-03-03-2021. Отчет о клиническом исследовании 2022 г. [A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Buspirone, extended-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia) in patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by dizziness. Research protocol BUSP-03-03-2021. Clinical Study Report 2022 (In Russ.)].
44. Koppelaar-van Eijdsden HM, Schermer TR, Brintjes TD. Measurement Properties of the Dizziness Handicap Inventory: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2022 Mar 1;43(3):e282-e297. doi: 10.1097/MAO.0000000000003448
45. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430217?term=buspirone&cond=buspirone&cntry=RU&draw=2&rank=1>
46. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f579898286>
47. Rocco PL, Giavedoni A, Pacella G. Withdrawal from benzodiazepines in a hospital setting: An open trial with buspirone. *Curr Ther Res*. 1992;52(3):386-9.
48. Feighner JP, Cohn JB. Analysis of individual symptoms in generalized anxiety — a pooled, multistudy, double-blind evaluation of buspirone. *Neuropsychobiology*. 1989;21(3):124-30. doi: 10.1159/000118565
49. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*. 1996 Jul;57(7):287-91.
50. Fulton B, Brogden RN. Buspirone. *CNS Drugs*. 1997;7(1):68-88.
51. Laakmann G, Schüle C, Lorkowski G, et al. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Apr;136(4):357-66. doi: 10.1007/s002130050578
52. Apter JT, Allen LA. Buspirone: future directions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Feb;19(1):86-93. doi: 10.1097/00004714-199902000-00014
53. Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging*. 2005;22(2):101-14. doi: 10.2165/00002512-200522020-00002
54. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder in children and adolescents. *BMJ Clin Evid*. 2016 Jan 13;2016:1002.
55. BuSpar® (Bristol-Myers Squibb Company, USA). U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug label, revised November 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018731s051lbl.pdf
56. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спитомин® таблетки 5 мг и 10 мг. [Instructions for medical use of the drug Spitomin® tablets 5 mg and 10 mg (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2023/25.09.2023/27.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Valenta Pharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Агафьина А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2598-4440>

Гаврик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-2228-7191>

Кучумова Л.Р. <https://orcid.org/0009-0005-0822-2921>

Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Иванова А.А. <https://orcid.org/0009-0003-3650-3558>

Владыкин А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2511-2992>

Ищенко К.А. <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>