

WO2019/35741 A1

Применение буспирона для лечения функционального головокружения

Изобретение относится к области медицины, фармакологии а именно новому применению буспирона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения функционального головокружения, персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ, PPPD), постуральной фобической неустойчивости (ПФН, PPV), хронического субъективного головокружения (ХСГ, CSD), эффект которого заключается в возможности лечения функционального головокружения, не зависящего от депрессивных и тревожных состояний, быстром наступлении терапевтического эффекта, легкости титрования дозы, отсутствии седативного эффекта и благоприятном профиле безопасности.

Функциональное (психогенное) головокружение - одна из самых частых причин жалоб на головокружение. В общей популяции на долю функционального головокружения приходится около 15-23% [Brandt T., Dieterich M. *Vertigo and dizziness: common complains*. 2nd edn. Springer, London: 2013; 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*. II J. Neurol., 2015, 262 (9): 2083-2091]. Среди пациентов младше 45 лет функциональное головокружение занимает первое место среди причин жалоб на головокружение: на его долю приходится до 38% случаев головокружения [Замерград М.В. Возрастные аспекты головокружений. II Неврологический журнал. 2014. Т.19. №3. С.21-28]. В некоторых случаях функциональное головокружение развивается не первично, а вследствие какого-либо органического вестибулярного расстройства. Например, функциональное головокружение - частое осложнение таких распространенных вестибулярных заболеваний как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и вестибулярный нейронит.

Функциональное головокружение возникает в результате нарушения взаимодействия между вестибулярной, зрительной и соматосенсорной системами, которые в норме совместно обеспечивают пространственную ориентацию. Головокружение может быть вызвано также физиологической стимуляцией нормально функционирующих сенсорных систем.

Этот вид головокружения развивается, когда:

- имеется несоответствие между информацией , поступающей из трех систем - вестибулярной , зрительной и соматосенсорной ;

- вестибулярный аппарат подвергается непривычным воздействиям , например , при качке ;

5 - голова или шея располагаются необычно , например , при переразгибании во время покраски потолка .

Несоответствием между информацией , поступающей от различных сенсорных систем , объясняется укачивание в автомобиле , высотное головокружение и зрительно обусловленное головокружение . Последнее чаще всего возникает при
10 просмотре фильмов со сценами погони , когда зрительное ощущение движения не сопровождается соответствующими вестибулярными и соматосенсорными стимулами .

Еще один пример функционального головокружения - головокружение , возникающее вследствие слишком активного движения головой в условиях
15 невесомости .

Головокружение , развивающееся в связи с психологическими факторами , определяется также как функциональное головокружение , в противоположность органическому , возникающему на основе структурных изменений органов . Однако функциональным нарушениям нередко предшествуют органические , которые
20 повышают функциональную уязвимость органа в стрессовых ситуациях . Концепция соматоформных расстройств , принятая в современных международных классификациях , предусматривает их диагностику на основе упорных жалоб больных при отсутствии патогенетически обусловленных изменений в органах . По существу ,
данная концепция лишена сколько -нибудь существенного психопатологического
25 содержания [Вельтицев Д.Ю ., Серавина О.Ф .// Психиатрия , № 4 (55), 2010].

Для диагностики функционального головокружения предложены следующие диагностические критерии [Brandt T ., Huppert D ., Dieterich M . *Phobic postural vertigo: a first follow-up* II J Neurol. 1994. V.241. N.4. p.191-195]:

1) головокружение несистемного характера , возникающее в положении стоя
30 или при ходьбе ; при этом неврологическое обследование , в том числе проба Ромберга , тандемная ходьба , стояние на одной ноге , не выявляет отклонений от нормы ;

3

2) постоянное , то усиливающееся , то ослабевающее чувство неустойчивости или кратковременные (несколько секунд или минут) ощущения расстройства координации ;

3) приступы головокружения могут возникать самопроизвольно , но чаще развиваются в определенной ситуации (на мосту , на лестнице , в пустой комнате или на улице , в магазине , в толпе , в ресторане или на концерте); характерна склонность к быстрому закреплению негативных ассоциаций и стремление избежать провоцирующих обстоятельств ;

4) тревога и вегетативные расстройства развиваются во время и после головокружения , причем приступы с тревогой и без нее могут чередоваться ;

5) склонность к навязчивым состояниям , легкая депрессия ;

6) начало заболевания обычно совпадает со стрессом , тяжелым заболеванием или органическим заболеванием вестибулярной системы .

Часто у пациентов с функциональным головокружением отмечается плохая переносимость вестибулярных раздражителей с детства , что дает основания некоторым авторам связывать ощущения больного с определенными нарушениями в вестибулярной системе [Furman J.M., Jacob R.G. *Psychiatric dizziness II Neurology*. 1997. Vol. 48. pp. 1161-1166].

Функциональное расстройство - это состояние здоровья , которое ухудшает нормальную функцию телесного процесса , но где каждая часть тела выглядит полностью нормальной при исследовании . Это контрастирует со структурным расстройством (в котором можно видеть , что какая-то часть тела функционирует ненормально) или психосоматическим расстройством (в котором симптомы вызваны психологическим или психическим заболеванием). Таким образом , важно отметить , что функциональное головокружение не является психиатрическим заболеванием [Dieterich M. , Staab J.P., Brandt T. *Functional (psychogenic) dizziness II Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 139, Chapter 37, 2016, pp. 447-468], т.е. не вызвано первичной психиатрической патологией , такой как тревожное расстройство или депрессия , и также не вызвано структурными изменениями ЦНС .

Функциональные и психические расстройства , вызывающие вестибулярные симптомы , рассматриваются отдельно друг от друга и от структурных вестибулярных заболеваний . Это связано с тем , что экспериментальные данные показывают , что они происходят независимо [Brandt T. *Phobic postural vertigo II Neurology*. 1996; 46:1515-9;

Staab J.P., Ruckenstein M.J. *Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety* // Laryngoscope 2003, 113: 1714-1718; Staab J.P., Ruckenstein M.J., *Expanding the differential diagnosis of dizziness. II Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, 13: 170-176; Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S et al., *Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes II J. Neurol.*, 2008, 255: 420-428]. Поэтому следует признать их отдельный вклад в патологии вестибулярной системы . Психиатрические расстройства , вызывающие вестибулярные симптомы , определяются соответствующими диагностическими критериями в МКБ -10 (ВОЗ , 1993), и Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам , 5-е издание (DSM-5: American Psychiatric Association, 2013).

Функциональное головокружение представляет собой функциональное расстройство , характеризующиеся вестибулярными симптомами . Термин «вестибулярные симптомы » используется для обозначения головокружения , нестабильности и головокружения в совокупности . Это согласуется с номенклатурой , предложенной Комитетом по классификации вестибулярных расстройств Общества Barany [Bisdorff A, von Brevern M , Lempert T et al. *Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders* //J. Vestib. Res., 2009, 19(1-2): 1-13], которая дополнительно определила головокружение как ложное или искаженное ощущение движения , нестационарность , как чувство качания или качания при вертикальном положении , недвижимое ощущение неупорядоченной пространственной ориентации .

Функциональные вестибулярные расстройства включают , в частности , следующие заболевания , подробно описанные в нейро -отологической литературе : персистирующее постуральное перцептивное головокружение , постуральная фобическая неустойчивость и хроническое субъективное головокружение . Ни у одного из этих расстройств нет патогномонического симптома или проявления , но все они имеют ключевые особенности , которые указывают на их присутствие независимо от того , активны ли другие болезни [Dieterich M., Staab J.P., Brandt T. *Functional (psychogenic) dizziness II Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 139, Chapter 37, 2016, pp. 447-468].

Одним из подтипов функционального головокружения является персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ , PPPD). Это заболевание , включенное в проект МКБ -XI под шифром АА 92.1, представляет собой

хроническое ощущение головокружения неврастительного характера , которое может периодически усиливаться или уменьшаться , провоцируется вертикальным положением , зрительной стимуляцией , активными и пассивными движениями головы , и нередко возникает после острых или рецидивирующих вестибулярных заболеваний [International Classification of Diseases, 11th Revision, <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>].

PPPD определяется как тип головокружения , который сохраняется в течение более трех месяцев без идентифицируемой этиологии [Staab J.P. *Chronic subjective dizziness; review article II Continuum (Minneapolis Minn)*, 2012; 18:1 118-41]. Это соматоформное расстройство , представляющее предмет изучения отолгии и нейropsychиатрии . По-видимому , у пациентов с PPPD развивается состояние , которое предрасполагает к сохранению головокружения после случая органического или эмоционального расстройства . При таком состоянии система поддержания стабильности позы становится гиперреактивной для движения , особенно в условиях с высокими визуальными нагрузками . Таким образом , PPPD отражает сохранение особой картины контроля позы , которая принималась во время острой фазы заболевания [Huppert D, Strupp M, Rettinger N, Hecht J, Brandt T. *Phobic postural vertigo - a long-term follow up (5 to 15 years) of 106 patients II J Neurol.* 2005; 252:564-9].

Алгоритм диагностики сводится к использованию диагностических критериев и исключению других причин . Дифференциальный диагноз может включать вестибулярную мигрень , панические атаки , некоторые другие состояния . PPPD является хроническим заболеванием , которое может длиться месяцами или годами и характеризуется следующими основными аспектами :

(1) постоянное покачивание или нестабильность , не обнаруживаемые при физическом обследовании ;

(2) ухудшение симптомов в положении стоя ;

(3) ухудшение симптомов с движением головы или со сложными визуальными стимулами ;

(4) наличие болезни или эмоционального шока при начале симптомов ;

(5) одновременные заболевания , которые , в основном , увеличивают симптомы .

Клинические варианты формирования PPPD подтверждают особый статус данной формы головокружения , отражающей нарушения на уровне интеграции различных сенсорных модальностей , в отличие от головокружения , наблюдаемого

при тревожных расстройствах . Типичный портрет пациента с PPPD свидетельствует о взаимосвязи вестибулярного и невестибулярного компонента в формировании особой клинической картины PPPD.

Доля PPPD среди всех вариантов головокружения (вестибулярное и
5 невестибулярное или системное и несистемное) составляет от 14,6% (Т. Brandt, М. Dieterich, М. Strupp *Vertigo and Dizziness: Common Complaints*. London: Springer, 2013) до 23% (Holle D., Schulte-Steinberg B., Wurthmann S., Naegel S., Ayzenberg I., Diener H.C., Katsarava Z., Obermann M., *Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Matter of Higher, Central Dysfunction? II* PLoS One. 2015;10(11):e0142468). По данным авторов
10 настоящего изобретения - примерно 21,4% (неопубликованные данные , 2014 г.). По современным представлениям тревога не является диагностическим критерием PPPD [Dieterich М., Staab J.P., Brandt Т. *Functional (psychogenic) dizziness II Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 139, Chapter 37, 2016, pp. 447-468].

В настоящее время препаратами выбора для лечения PPPD являются
15 селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Серотонин является первичным нейромедиатором для миндалевидного тела, островковой доли (инсулы), передней поясной коры , префронтальной коры , верхней лобной извилины и нижней лобной извилины . Эти препараты изменяют и регулируют проводимость нейронов через центральные вестибулярные нейроны , которые реагируют на
20 движение . При правильном использовании СИОЗС снижение симптомов может быть достигнуто у до 70% людей , примерно через три месяца после лечения [Staab JP, Ruckenstein MJ, Amsterdam JD. *A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness II Laryngoscope*. 2004; 114: 1637-1641].

Одним из вариантов функционального головокружения является постуральная
25 фобическая неустойчивость (ПФН , PPV). Выявляются пациенты , у которых наблюдается недиагностированное головокружение , не объясняемое установленным отоневрологическим заболеванием , даже с помощью полного спектра диагностических тестов , предлагаемых сегодня . Клинические тесты показывают нормальные результаты . До недавнего времени эти пациенты классифицировались в
30 группу лиц с психогенными нарушениями . Психиатрические синдромы также не объясняют симптомы , обнаруженные у этих людей . В 1996 году Брандт [Brandt Т. *Phobic postural vertigo II Neurology*. 1996; 46: 1515-1519] описал это заболевание как фобическое постуральное головокружение (неустойчивость) (PPV), однако в полной

мере не объяснил происхождение симптомов этого заболевания и не предложил какого -либо лечения .

- Функциональный вестибулярный синдром PPV является одним из наиболее распространенных заболеваний , встречающихся в нейро -отолотической практике . По данным Германского центра головокружения и расстройств равновесия это был второй наиболее распространенный диагноз , выявленный у 15% из 17 700 взрослых амбулаторных пациентов , уступая по распространенности только доброкачественному пароксизмальному позиционному головокружению [Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo and Dizziness: Common Complaints*, 2nd edn. Springer, London, 2013]. По данным другого территориального медицинского учреждения , специализирующегося на головокружении , 23% из 3113 пациентов страдали от PPV [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. II J. Neurol.*, 2015, 262(9): 2083-2091]. Частота этого диагноза в других центрах и странах значительно варьировалась : от 2,5 % [Ketola S, Niemensivu R, Henttonen A et al. *Somatoform disorders in vertiginous children and adolescents. II Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2009, 73 (7): 933-936] до 16 % [Lopez-Gentili L.I., Kremenutzky M., Salgado P. // *Astatistical analysis of 1300 patients with dizziness-vertigo. Its most frequent cases. II Rev. Neurol.*, 2003, 36 (5): 417-429], возможно , из-за разной чувствительности диагностических подходов . В детстве и юности функциональные и психиатрические причины вестибулярных симптомов , включая PPV, составляют до 21% диагнозов . Они являются вторыми по частоте после мигренозного синдрома детского доброкачественного пароксизмального головокружения (39%) [Batu ED, Anlar B, TopcuMet al. *Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. II Eur. J. Paed. Neurol.*, 2015, 19: 226-232].

Известны следующие критерии постуральной фобической неустойчивости , которые были предложены Т. Брандтом :

- невестибулярное «псевдоголовозкружение » (ощущение покачивания , приближающегося падения , неустойчивой почвы);
- диссоциация между субъективными ощущениями и объективными признаками ;
- типичные провоцирующие факторы : в метро , на мосту , во время выступления , в магазине и прочее ;

- стремление избегать провоцирующих головокружение ситуаций ;
- улучшение при физических нагрузках или при приеме небольшого количества алкоголя ;
- начало заболевания с острого эпизода (вестибулярное головокружение ,
- 5 паническая атака);
- особенности личности : перфекционизм , навязчивость , склонность к тревоге и депрессии .

В начале 21-го века Штааб и Рукенштайн связали физические симптомы PPV с поведенческими факторами [Staab J.P. *Chronic dizziness: the interface between*
10 *psychiatry and neuro-otology. II Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 41-8; Staab JP. *Assessment and management of psychological problems in the dizzy patient. II Continuum (Minneapolis Minn),* 2006; 12:189-213].

В критериях PPV о тревоге говорится с большой осторожностью , потому что это головокружение не является следствием панических атак или иных форм тревоги .

15 Сочетание постурального головокружения с субъективной нестабильностью положения и походки у пациентов с нормальными показателями отоневрологического исследования , вестибулярных и балансовых тестов (например , видео -окулография , включая калорическое орошение , нейровизуализация) и отсутствие других расстройств , которые могли бы объяснить симптомы , характерные для PPV.

20 Моносимптомное субъективное расстройство равновесия связано со стоянием или ходьбой и проявляется в виде внезапного ухудшения , которое происходит при наличии узнаваемых триггеров или без них и с сопутствующей тревогой или без нее .

Пациенты с PPV обычно имеют навязчивую индивидуальность как наиболее выраженную черту личности , склонность к усиленному самоанализу и необходимость
25 держать все под контролем . Они , как правило , амбициозны и предъявляют высокие требования к себе, и часто легко раздражаются и склонны к проявлению страха [Kapfhammer H.P., Mayer C , Hock U. et al. *Course of illness in phobic postural vertigo. II Acta Neurol. Scand.,* 1997, 95: 23-28].

PPV является наиболее частой причиной головокружения у молодых людей .
30 Последующие исследования подтвердили , что PPV является уникальной нозологической единицей , которая может быть четко отделена от психических расстройств , таких как паническое расстройство с агорафобией или без нее

[Kapfhammer H.P., Mayer C, Hock U. et al. *Course of illness in phobic postural vertigo*. II Acta Neurol. Scand., 1997, 95: 23-28].

PPV может проявляться у взрослых любого возраста, но наблюдается бимодальное распределение с пиками во втором и пятом десятилетиях (это самая распространенная форма головокружения в этой возрастной группе), заболеваемость не зависит от пола. При отсутствии лечения симптомы ухудшаются, развивается генерализация стимулирующих раздражителей, и поведение избегания может увеличиваться до тех пор, пока пациент не сможет покинуть свою квартиру без посторонней помощи.

Дифференциальная диагностика PPV включает структурные вестибулярные расстройства, другие заболевания и психиатрические синдромы. Наиболее важные функциональные и психиатрические синдромы включают следующие [Brandt T, Dieterich M, Strupp M *Vertigo and Dizziness: Common Complaints*, 2nd edn. Springer, London, 2013]: паническое расстройство с агорафобией или без нее; другие психические или медицинские расстройства, которые вызывают панические атаки или хроническое беспокойство; боязнь открытого пространства [Marks J.M. *Space "phobia": a pseudo-agoraphobic syndrome*. II J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1981, 48: 729-735], визуальное головокружение [Bronstein A.M. *The visual vertigo syndrome*. II Acta Otolaryngol (Stockh), 1995, 520: 45-48; Bronstein A.M. *Vision and vertigo: some visual aspects of vestibular disorders*. II J. Neurol., 2004, 251: 381-387], синдром высадки [Murphy T.P. *Mai de débarquement syndrome: a forgotten entity*. II Otolaryngol. Head Neck Surg., 1993, 109: 10-13].

Патофизиологические механизмы PPV могут включать восприятие непроизвольного качания тела и случайных отдельных движений головы как нарушающих внешних возмущений с одновременными иллюзорными движениями окружения, что можно объяснить временным рассогласованием эфферентного сигнала и обратной афферентации, которые обычно в норме компенсируются, т.е. происходит несоответствие между ожидаемым и фактическим движением [Brandt T., Dieterich M., Strupp M. *Vertigo and Dizziness: Common Complaints*, 2nd edn. Springer, London, 2013].

Следующим из подтипов функционального головокружения является хроническое субъективное головокружение (ХСГ, CSD). Термин хроническое субъективное головокружение используется для описания часто встречающегося типа

головокружения , который не удается отнести к одному из других типов и для которого физическое обследование обычно является нормальным . Пациенты с CSD часто изначально страдают от внезапной травмы вестибулярной системы , неврологической сети , которая сохраняет чувство равновесия . Даже после того , как эта первоначальная травма разрешилась , люди с CSD обычно описывают смутное чувство неустойчивости , которое ухудшается при срабатывании триггеров в их окружении , таких как высокие места , нахождение на движущихся объектах или нахождение в условиях движения , таких как оживленные улицы или толпы людей .

Начиная с начала 2000-х годов , Штааб и его коллеги [Staab J.P., Ruckenstein M.J. *Expanding the differential diagnosis of dizziness*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2007, 13: 170-176] начали серию исследований , которые привели к описанию синдрома CSD. Вдохновленные доступной литературой по PPV, а также исследованиями дискомфорта при движении в пространстве [Jacob R.G., Woody S.R., Clark D.B. et al. *Discomfort with space and motion: a possible marker of vestibular dysfunction assessed by the Situational Characteristics Questionnaire*. II J. Psychopathol. Behav. Assess, 1993, 15: 299-324] и визуального головокружения [Bronstein A.M. *The visual vertigo syndrome*. II Acta Otolaryngol (Stockh), 1995, 520: 45-48], они определили хроническое субъективное головокружение [Staab J.P., Ruckenstein M.J. *Expanding the differential diagnosis of dizziness*. II Arch Otolaryngol. Head Neck Surg., 2007, 13: 170-176] как заболевание , при котором :

1) присутствуют постоянные (длительность 3 месяца) ощущения невращающегося головокружения , дурноты , тяжести или субъективного дисбаланса ;

2) присутствует хроническая (длительность 3 месяца) гиперчувствительность к собственному движению , которое не относится к конкретным направлениям , и к движениям объектов в окружающей среде ;

3) происходит усугубление симптомов в условиях со сложными визуальными стимулами , такими как продуктовые магазины или торговые центры , или при выполнении точных визуальных задач , таких как чтение или использование компьютера ;

4) отсутствуют активные органические (то есть структурные или клеточные нарушения) нейро -отологические заболевания , другие определенные медицинские состояния , которые могут вызвать головокружение , пациент также не принимает лекарственные средства , которые могут вызвать головокружение ;

5) результаты радиографической визуализации головного мозга исключают нейро -отологически значимые анатомические поражения ;

6) результаты тестов равновесия находятся в контрольном диапазоне или не указывают на структурный вестибулярный дефицит .

5 Таким образом , из критериев CSD были исключены тревожные состояния . Сравнение определений CSD и PPV показывает несколько отличий . Критерии для CSD подчеркивают постоянную неустойчивость и головокружение . Они не включают прерывистые приступы вестибулярных симптомов . Они также более пристально фокусируются на провокации симптомов визуальными стимулами , чем на вертикальном положении , даже после добавления постурального критерия . Психологические элементы , такие как обсессивные черты личности , фобическое поведение и легкие тревоги и депрессивные симптомы , были исключены , поскольку они считались факторами риска или сопутствующими заболеваниями , а не основными признаками расстройства .

15 По данным широкомасштабного исследования CSD (345 пациентов) [Staab J.P., Ruckenstein M.J. *Expanding the differential diagnosis of dizziness. II Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, 13: 170-176] продолжительность болезни составляла от месяцев до нескольких лет со средней продолжительностью 4,5 года . У пациентов с CSD часто , но не всегда , возникают тревожные и депрессивные расстройства . В 20 диагностическом исследовании пациентов с CSD у .60% пациентов были клинически значимые симптомы беспокойства , а у 45% были клинически значимые симптомы депрессии , но , что важно , у 25% пациентов не было симптомов тревоги или расстройств настроения [Staab JP. *Chronic Subjective Dizziness II Continuum (Mineapp.Minn.)*. 2012; 18(5 Neurootology): 1118-1141]. Таким образом , CSD, как и 25 PPV, может существовать отдельно от любой психиатрической сопутствующей патологии (коморбидности) .

Провоцирующие события вызывают комбинацию физиологических и поведенческих адаптаций , которые обычно ожидаются в ответ на острые вестибулярные синдромы или другие состояния , нарушающие функцию равновесия . 30 К ним относятся сдвиг в сенсорной интеграции в пользу визуальных или соматосенсорных входов , повышенное внимание к движению головы и тела и повышенная осторожность при ходьбе . Все эти адаптации наблюдались у здоровых людей при постуральной угрозе [Brown L.A., Gage W.H., Polych M .A . et al. *Central set*

influences on gait. Age-dependent effects of postural threat. II Exp. Brain Res., 2002, 145: 286-296; Gage W.H., Sleik R.J., Polych M.A. et al. *The allocation of attention during locomotion is altered by anxiety. II* Exp. Brain Res., 2003, 150: 385-394].

Это означает, что стратегии поддержания равновесия высокого риска, должным образом вызванные исходными неблагоприятными событиями, у пациентов с CSD по-прежнему используются для управления рутинными движениями и для ответа на простые, не требующие высоко-рисковой стратегии, пространственные и двигательные стимулы в окружающей среде. Таким образом, заболевание характеризуется невозможностью вернуться к нормальному постуральному контролю низкого риска. Восприятие постоянной угрозы расширяет применение высоко-рисковой механизмов контроля постуральной обратной связи на ситуации, когда этого не требуется.

Невротическая реакция и низкая экстраверсия могут увеличить риск развития CSD, поскольку они уменьшают порог для вовлечения процессов постурального контроля высокого риска. Высокие уровни невротической реакции и низкий уровень экстраверсии повышают заболеваемость функциональными расстройствами.

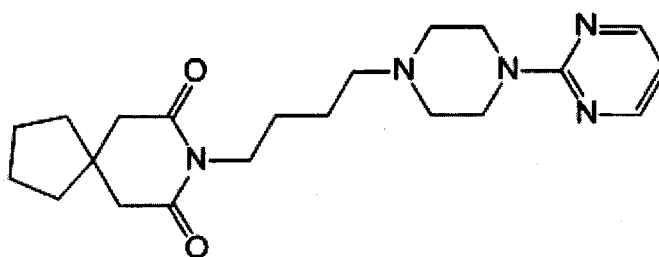
Результаты функционального магнитного резонанса [Dieterich M., Staab J.P., Brandt T. *Functional (psychogenic) dizziness II* Handbook of Clinical Neurology, Vol. 139, Chapter 37, 2016, pp. 447-468; Indovina I, Riccelli R, Chiarella G et al. *Role of the insula and vestibular system in patients with chronic subjective dizziness: an fMRI study using sound-evoked vestibular stimulation. II* Front. Behav. Neurosci., 2015, 9: 334] подтверждают модели PPV и CSD (и, в дополнение, PPPD), которые предполагают, что их патофизиологические механизмы включают в себя широкомасштабные функциональные изменения в сенсорных областях коры (PIVC и визуальные коры), областях, участвующих в обработке пространственной информации (гиппокамп), постуральном контроле (червь мозжечка) и оценке угрозы (миндалевидное тело), а также лобных /префронтальных областях, которые модулируют их активность (орбитофронтальная кора, передняя островковая доля большого мозга, передняя часть поясной извилины). Предполагаемые патофизиологические механизмы CSD также предполагают, что повышенная чувствительность к зрительным стимулам движения, сложным структурам в окружающей среде и выполнение задач, требующих постоянного визуального фокуса, являются результатом повышенной зрительной зависимости.

Существующее медикаментозное лечение всех форм функционального головокружения - трудная задача, требующая тесного взаимодействия невролога, психотерапевта, психиатра и специалиста по реабилитации. По существующим на сегодняшний день терапевтическим принципам, лечение складывается из психотерапии (рациональной и когнитивно-поведенческой), вестибулярной реабилитации и медикаментозной терапии. Из медикаментозных средств препаратами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), такие как пароксетин, циталопрам, флувоксамин или сертралин. Иногда их сочетают с транквилизаторами (например, лоразепамом), которые назначают коротким курсом, чтобы избежать лекарственной зависимости. В качестве альтернативных препаратов применяются трициклические антидепрессанты. Исследований, оценивающих эффективность медикаментозной терапии головокружения, сравнительно немного. В исследованиях с открытым дизайном оценивалась эффективность сертралина, пароксетина, флувоксамина, флуоксетина и милнаципрана [Staab J.P., Ruckenstein M.J., Solomon D., Shepard N.T. *Serotonin Reuptake Inhibitors for Dizziness With Psychiatric Symptoms*. II Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2002; 128(5): 554-560; Staab J.P., Ruckenstein M.J., Amsterdam J.D. *A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness*. II Laryngoscope, 2004, 114(9): 1637-41; Horii A., Mitani K., Kitahara T., Uno A., Takeda N., Kubo T. *Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness*. II Otol. Neurotol. 2004, 25(4): 536-43; Horii A., Uno A., Kitahara T., Mitani K., Masumura C, Kizawa K., Kubo T. *Effects of fluvoxamine on anxiety, depression, and subjective handicaps of chronic dizziness patients with or without neuro-otologic diseases*. II J. Vestib. Res. 2007, 17(1): 1-8; Simon N.M., Parker S.W., Wernick-Robinson M., Oppenheimer J.E., Hoge E.A., Worthington J.J., Korbly N.B., Pollack M.H. *Fluoxetine for vestibular dysfunction and anxiety: a prospective pilot study* II Psychosomatics. 2005, 46(4): 334-9].

Недостатками существующих подходов к лечению функционального головокружения можно считать: 1) необходимость длительного титрования дозы СИОЗС и СИОЗСиН, 2) медленное наступление терапевтического эффекта, 3) частое усиление симптомов заболевания в начале лечения (особенно при применении СИОЗС), 4) сравнительно большое количество побочных эффектов, 5) негативное влияние этих препаратов на процессы вестибулярной компенсации (вестибулярная

компенсации замедляется при использовании антигистаминных средств, ГАМК-ергических препаратов (бензодиазепинов), лекарственных средств с антихолинергической активностью и, возможно, препаратов с дофаминергической активностью).

5 Авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что буспирон (8-[4-[4-(2-пиримидинил)пиперазин-1-ил]бутил]-8-азаспиро[4.5]декан-7,9-дион) может эффективно применяться для лечения различных типов функционального головокружения.



буспирон (1)

10 Буспирон (и его гидрохлорид) является частичным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов, который был выведен на рынок более 20 лет назад Bristol-Myers Squibb для перорального лечения тревожных расстройств с сопровождающей депрессией или без нее. В 1990 году буспирон был запущен компанией в сотрудничестве с Menarini для лечения генерализованного тревожного расстройства (GAD). В настоящее время национальный институт рака (NCI) оценивает эффективность препарата в снижении одышки у пациентов, которые проходят химиотерапию для лечения рака.

15 Национальный институт неврологических расстройств и инсульта (NINDS) проводит клинические испытания II фазы в отношении применения буспирона для лечения локализованной эпилепсии. Национальный институт по борьбе со злоупотреблением наркотиками (NIDA) проводит клинические испытания II фазы в отношении применения буспирона для лечения и профилактики кокаиновой зависимости.

20 Буспирон - атипичный анксиолитик, высокоэффективный в отношении генерализованного тревожного расстройства [Apter J.T., Allen L.A. *Buspirone: future directions* // J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19(1): 86-93; Flint A.J. *Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options* // Drugs Aging. 2005; 22(2): 101-114; Gale C.K., Millichamp J. *Generalised anxiety disorder in children*

and adolescents // *BMJ Clin Evid.* 2016 Jan 13; 2016. pii: 1002; Goa KL, Ward A. *Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic.* // *Drugs.* 1986, 32(2):114-29]. Являясь частичным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов и антагонистом D₂-рецепторов [Loane C, Politis M. *Buspirone: what is it all about?* // *Brain Res.* 2012; 1461:11 1-8; Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verrielle L, Audinot V, Millan MJ. *Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [35S]GTPgammaS binding study* // *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 355(2-3):245-56; Tunnicliff G. *Molecular basis of buspirone's anxiolytic action* // *Pharmacol Toxicol.* 1991 Sep; 69(3):149-56], буспирон, по-видимому, не замедляет процессы вестибулярной компенсации.

Буспирон (и его гидрохлорид) отличается от типичных бензодиазепиновых анксиолитиков тем, что он не оказывает противосудорожного или миорелаксирующего эффекта. В нем также отсутствует известный седативный эффект, который связан с более типичными анксиолитиками. *In vitro* буспирон показал высокое сродство к рецепторам серотонина (5-HT_{1A}). Препарат не имеет существенного сродства к рецепторам бензодиазепа и не влияет на связывание ГАМК *in vitro* или *in vivo* при тестировании в доклинических моделях. Он демонстрирует умеренное сродство к рецепторам D₂-дофамина головного мозга. Некоторые исследования показывают, что буспирон может оказывать косвенное влияние на другие нейромедиаторные системы.

В отличие от бензодиазепинов вероятный анксиолитический механизм действия буспирона остается не до конца выясненным в силу противоречивых анксиолитических эффектов в клинике и на животных моделях [Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chessick CA, Allen MH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Thase ME, Sachs GS. *Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)* // *J. Clin Psychiatry.* 2006; 67(1): 48-55].

Многочисленные работы свидетельствуют о том, что в остром эксперименте применение буспирона на грызунах приводит к анксиолитическому действию в узком и низком диапазоне доз. Это действие значительно варьирует в зависимости от вида животных и используемой модели тревожности. В то же время в широком диапазоне доз при высоких дозах проявляется анксиогенный эффект [Collinson N, Dawson GR. *On the elevated plus-maze the anxiolytic-like effects of the 5-HT_{1A} agonist, 8-OH-DPAT,*

- but not the anxiogenic-like effects of the 5-HT(1A) partial agonist, buspirone, are blocked by the 5-HT1A antagonist, WAY 100635. *II Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 132(1): 35-43; de Oliveira Cito Mdo C, da Silva F.C., Silva M.I., et al. *Reversal of cocaine withdrawal-induced anxiety by ondansetron, buspirone and propranolol II Behav Brain Res*. 2012; 231(1): 116-23; File S.E., Andrews N. *Low but not high doses of buspirone reduce the anxiogenic effects of diazepam withdrawal II Psychopharmacology (Berl)*. 1991; 105(4): 578-82; Handley S.L., McBlane J.W. *5HT drugs in animal models of anxiety II Psychopharmacology (Berl)*. 1993; 112(1): 13-20; Hestermann D, Temel Y, Blokland A, Lim LW. *Acute serotonergic treatment changes the relation between anxiety and HPA-axis functioning and periaqueductal gray activation II Behav. Brain Res*. 2014; 273: 155-65; Inagaki H, Kiyokawa Y, Takeuchi Y, Mori Y. *The alarm pheromone in male rats as a unique anxiety model: psychopharmacological evidence using anxiolytics II Pharmacol Biochem Behav*. 2010; 94(4): 575-9; Moser P.C. *An evaluation of the elevated plus-maze test using the novel anxiolytic buspirone II Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 99(1): 48-53; Paine T.A., Jackman S.L., Olmstead M.C. *Cocaine-induced anxiety: alleviation by diazepam, but not buspirone, dimenhydrinate or diphenhydramine. Behav Pharmacol*. 2002; 13(7): 511-23; Shimada T., Matsumoto K., Osanai M., Matsuda H., Terasawa K., Watanabe H. *The modified light/dark transition test in mice: evaluation of classic and putative anxiolytic and anxiogenic drugs. II Gen. Pharmacol*. 1995; 26(1): 205-10; Soderpalm B, Hjorth S, Engel JA. *Effects of 5-HT1A receptor agonists and L-5-HTP in Montgomery's conflict test. II Pharmacol Biochem Behav*. 1989; 32(1): 259-65; Varty G.B., Morgan C.A., Cohen-Williams M.E., Coffin V.L., Carey G.J. *The gerbil elevated plus-maze I: behavioral characterization and pharmacological validation. II Neuropsychopharmacology*. 2002 Sep;27(3):357-70].
- Анксиогенный эффект буспирона имеет большую клиническую значимость в связи с тем, что на начальной стадии хронического лечения буспионом может наблюдаться обострение, что требует тщательного контроля за схемой лечения [Chignon JM, Lepine JP. *Panic and hypertension associated with single dose of buspirone. II Lancet*. 1989; 2(8653): 46-7; Liegghio N.E., Yeragani V.K., Moore N.C. *Buspirone-induced jitteriness in three patients with panic disorder and one patient with generalized anxiety disorder. II J Clin Psychiatry*. 1988; 49(4): 165-6; Newton R.E., Marunycz J.D., Alderdice M.T., Napoliello M.J. *Review of the side-effect profile of buspirone. II Am. J. Med*. 1986; 80(3B): 17-21].

Сродство буспилона к комплексу рецепторов может лежать в основе его бифазного фармакологического эффекта [Tunncliffe G. *Molecular basis of buspirone's anxiolytic action*. II Pharmacol Toxicol. 1991; 69(3): 149-56]. Буспирон действует как полный агонист 5-HT 1A ауторецепторов, расположенных на поверхности дендритных
5 нейронов ядер шва, снижая возбуждение 5-HT нейронов и снижая таким образом высвобождение серотонина в данной структуре, и активируя тем самым другие мозговые структуры. Данный механизм считается частично отвечающим за анксиолитический эффект буспилона [Carli M, Prontera C, Samanin R. Evidence that central 5-hydroxytryptaminergic neurones are involved in the anxiolytic activity of
10 buspirone. Br J Pharmacol. 1989 Apr; 96(4):829-36; 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; 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.
15 1989 Feb; 96(2):283-90; Sprouse JS, Aghajanian GK. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. Synapse. 1987; 1(1):3-9].

Однако, буспирон также работает как агонист постсинаптических 5-HT 1A рецепторов, снижая тем самым нейрональное возбуждение. Эти противоположные
20 эффекты могут обуславливать бифазный тревожно-модулирующий эффект буспилона [Sillar К Т 1, 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; McNaughton N, Panickar KS, Logan B. The pituitary-adrenal axis and the different behavioral effects of buspirone and chlordiazepoxide.
25 Pharmacol Biochem Behav. 1996 May;54(1):51-6; 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].

Некоторые исследования с использованием 5-HT 1A антагониста говорят о наличии анксиогенного и анксиолитического эффекта буспилона, опосредованного
30 его взаимодействием с D2 подобными и 5-HT 1A рецепторными системами, соответственно [Collinson NI, Dawson GR. On the elevated plus-maze the anxiolytic-like effects of the 5-HT(1A) agonist, 8-OH-DPAT, but not the anxiogenic-like effects of the 5-

HT(1A) partial agonist, buspirone, are blocked by the 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100635. Psychopharmacology (Berl). 1997 Jul;132(1):35-43].

Недавно было показано , что буспирон выступает также и в качестве антагониста D₃ и D₄ рецепторов с более высоким сродством связывания по сравнению с D₂ рецепторами [Mello NK1, Fivel PA, Kohut SJ, Bergman J. Effects of chronic buspirone treatment on cocaine self-administration. Neuropsychopharmacology. 2013 Feb;38(3):455-67].

Было установлено , что несмотря на анксиолитический эффект буспирон активизирует гипоталамо -гипофизарно -адреналовую стрессорную систему и увеличивает периферическую концентрацию адреналина и норадреналина посредством центрального механизма действия .

Из уровня техники известно применение буспилона для паллиативного лечения невроза , при котором проявляются симптомы беспокойства (US4 182763, 08.01.1980); при гиперактивности , дефиците внимания (EP0497314, 01.03.1989); для лечения наркомании и зависимости (US5 185329, 09.02.1993); для лечения тревожных расстройств (WO2005049041, 02.06.2005; US7678363, 16.03.2010); психиатрических расстройств (US7678363, 16.03.2010); депрессии (WO2007 144080, 21.12.2007); неврологических расстройств (WO2008083204, 10.07.2008).

Известно системное применение буспилона или его производных для лечения патологических состояний , связанных с иммунными ответами (EP0690715, 28.05.2003); для лечения нарушений сексуальной функции и репродукции (US8052982, 08.11.2011) и сексуальной дисфункции (US4640921, 03.02.1987); для лечения связанных со сном респираторных заболеваний (WO2000006163, 10.02.2000).

Известно применение буспилона для лечения глаукомы (US7763619, 27.07.2010), боли , нейропатии (US6511982, 28.01.2003), зуда (WO2004084900, 07.10.2004), для лечения , профилактики или облегчения двигательных расстройств , таких как болезнь Паркинсона , дискинезия (US9186359, 17.11.2015); при травмах спинного мозга , рассеянном склерозе , болезни Паркинсона (WO2015 127558, 03.09.2015); апноэ (EP0442424, 21.12.1994), а также применение при недержании (WO 1996005817, 29.02.1996), тошноте , рвоте (WO2008 149062, 11.12.2008), приливах (WO20 11064769, 03.06.2011), расстройствах аутистического спектра (US2012108510, 19.05.2011).

Авторами настоящего изобретения неожиданно обнаружено, что буспирон уменьшает проявление головокружения у пациентов со всеми формами функционального головокружения (PPPD, CSD и PPV). Авторы полагают, что перспективным в аспекте применения буспилона у пациентов с функциональным головокружением представляется и тот факт, что несмотря на анксиолитический эффект этого препарата, при его применении активируется гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система и увеличивается периферическая концентрация адреналина и норадреналина. Будучи симпатомиметиками и проникая через гематоэнцефалический барьер, эти вещества оказывают стимулирующее воздействие на вестибулярную компенсацию. Роль серотониновых рецепторов в процессах вестибулярной компенсации окончательно не изучена. Тем не менее, известно, что серотониновые рецепторы (5HT-1, 2 и 7), имеются в области вестибулярных ядер [Soto E, Vega R, Sesena E. *Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment*. J Vestib Res. 2013; 23(3): 119-37], а резкая отмена СИОЗС нередко сопровождается отчетливым и выраженным головокружением [Soto E, Vega R, Sesena E. *Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment*. J Vestib Res. 2013; 23(3): 119-37]. Полагают также, что агонисты серотонина (и, в частности, 5-HT_{1A} рецепторов) могут предотвращать укачивание [Marcus DA, Furman JM. *Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study*. Med Sci Monit. 2006 Jan: PI1-7]. Таким образом, имеются основания предполагать, что буспирон, стимулируя определенные механизмы вестибулярной компенсации, может быть перспективным лекарственным средством для лечения функционального головокружения. Дополнительными преимуществами, по-видимому, может стать отсутствие седации и миорелаксирующего эффекта, управляемый характер титрования дозы и благоприятный профиль безопасности буспилона.

При этом головокружение - частый побочный эффект буспилона при его применении у пациентов, не страдающих функциональным головокружением (Karamanolis GP, Panopoulos S, Denaxas K, Karlaftis A, Zorbala A, Kamberoglou D, Ladas SD, Sfikakis PP. The 5-HT_{1A} receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 1;18:195; Le Foil B, Payer D, Di Ciano P, Guranda M, Nakajima S, Tong J, Mansouri E, Wilson AA, Houle S, Meyer JH, Graff-Guerrero A, Boileau I. Occupancy of Dopamine D₃ and D₂ Receptors by Buspirone: A [HC]-(+)-PHNO PET Study in Humans.

Neuropsychopharmacology. 2016 Jan; 41(2):529-37. Epub 2015 Jun 19; Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus buspirone, or placebo in adults with ADHD. J Clin Psychiatry. 2012 Apr; 73(4):445-50. Epub 2012 Jan 10; Frey JM, Mintzer MZ, Rush CR, Griffiths RR. Buspirone is differentiated from diazepam in humans using a three-response drug discrimination procedure. Psychopharmacology (Berl). 1998 Jul;138(1):16-26; Sramek JJ, Tansman M, Suri A, Hornig-Rohan M, Amsterdam JD, Stahl SM, Weisler RH, Cutler NR. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. J Clin Psychiatry. 1996 Jul;57(7):287-91). Таким образом, уменьшение проявления головокружения у пациентов со всеми формами функционального головокружения под действием буспирона является неожиданным для специалиста в данной области.

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя буспирон, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных и распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих

носителей , растворителей , разбавителей и средств доставки являются вода , этанол , полиспирты , а также их смеси , растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза , молочный сахар , цитрат натрия , карбонат кальция ,
5 фосфат кальция и им подобные . Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал , альгиновая кислота и ее соли , силикаты . Примерами лубрикантов являются стеарат магния , лаурилсульфат натрия , тальк , а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом . Фармацевтическая композиция для перорального , сублингвального , трансдермального , внутримышечного ,
10 внутривенного , подкожного , местного или ректального введения активного начала , одного или в комбинации с другим активным началом , может быть введена животным и людям в стандартной форме введения , в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями . Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы , такие как таблетки , желатиновые капсулы , пилюли , порошки ,
15 гранулы , жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии , сублингвальные и трансбуккальные формы введения , аэрозоли , имплантаты , местные , трансдермальные , подкожные , внутримышечные , внутривенные , интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения .

«Фармацевтически приемлемая соль » означает относительно нетоксичные
20 органические и неорганические соли кислот и оснований , заявленных в настоящем изобретении . Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза , выделения или очистки соединений или приготовлены специально . В частности , соли оснований могут быть получены специально , исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты .
25 Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды , гидробромиды , сульфаты , бисульфаты , фосфаты , нитраты , ацетаты , оксалаты , валериаты , олеаты , пальмитаты , стеараты , лаураты , бораты , бензоаты , лактаты , тозилаты , цитраты , малеаты , фумараты , сукцинаты , тартраты , мезилаты , малонаты , салицилаты , пропионаты , этансульфонаты , бензолсульфонаты , сульфаматы и им
30 подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" II J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием , при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов . К

металлическим относятся соли натрия , калия , кальция , бария , цинка , магния , лития и алюминия , наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия . Подходящими неорганическими основаниями , из которых могут быть получены соли металлов , являются гидроксид , карбонат , бикарбонат и гидрид натрия , гидроксид и бикарбонат калия , поташ , гидроксид лития , гидроксид кальция , гидроксид магния , гидроксид цинка . В качестве органических оснований , из которых могут быть получены соли заявленных кислот , выбраны амины и аминокислоты , обладающие достаточной основностью , чтобы образовать устойчивую соль , и пригодные для использования в медицинских целях (в частности , они должны обладать низкой токсичностью) . К таким аминам относятся аммиак , метиламин , диметиламин , триметиламин , этиламин , диэтиламин , триэтиламин , бензиламин , дибензиламин , дициклогексиламин , пиперазин , этилпиперидин , трис (гидроксиметил)аминометан и подобные им . Кроме того , для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония , например , такие как холин , тетраметиламмоний , тетраэтиламмоний и им подобные . В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин , орнитин и аргинин .

Задачей настоящего изобретения является поиск новых перспективных лекарственных средств , не обладающих недостатками бензодиазепиновых анксиолитиков , для лечения функционального головокружения .

Технические результаты настоящего изобретения :

- возможность лечения функционального головокружения , не зависящего от депрессивных и тревожных состояний ,

- обеспечение клинически оптимальной скорости наступления терапевтического эффекта ,

- легкость титрования дозы ,
- минимизация седативного эффекта ,
- улучшение профиля безопасности .

Поставленная задача решается , а результат достигается применением буспилона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения функционального головокружения .

Технический результат также достигается тем , что :

- функциональным головокружением является персистирующее постуральное перцептивное головокружение ;

- функциональным головокружением является постуральная фобическая неустойчивость ;

- функциональным головокружением является хроническое субъективное головокружение ;

5 - фармацевтически приемлемой солью буспилона является гидрохлорид буспилона ;

Еще одним объектом данного изобретения является применение фармацевтической композиции буспилона для лечения функционального головокружения . При этом упомянутая фармацевтическая композиция буспилона

10 содержит буспирон или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве , и , по меньшей мере , один фармацевтически приемлемый носитель .

Технический результат также достигается тем , что :

15 - функциональным головокружением является персистирующее постуральное перцептивное головокружение ;

- функциональным головокружением является постуральная фобическая неустойчивость ;

- функциональным головокружением является хроническое субъективное головокружение ;

20 - фармацевтически приемлемой солью буспилона является гидрохлорид буспилона ;

- фармацевтическая композиция является композицией с замедленным высвобождением ;

25 - фармацевтическую композицию буспилона применяют в лекарственной форме , помещенной в фармацевтически приемлемую упаковку , при этом лекарственная форма содержит буспирон в терапевтически эффективном ;

- лекарственная форма выбрана из группы , включающей таблетки , капсулы и инъекции ;

30 - лекарственная форма является лекарственной формой с замедленным высвобождением .

- буспирон применяют в дозе 5-100 мг/сутки ;

- буспирон применяют в дозе 15 мг один раз в сутки ;

- бупирон применяют в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), транквилизаторами или трициклическими антидепрессантами.

5

Фармацевтические композиции могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемым эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с бупироном или его фармацевтически приемлемой солью по настоящему изобретению может включать и другие активные субстанции, в том числе обладающие активностью, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов.

10

При необходимости использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению в клинической практике она может смешиваться с традиционными фармацевтическими носителями.

15

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм. В пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

20

Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутривенно или местно). Клиническая дозировка средства, содержащего бупирон, по настоящему изобретению, у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 10-500 мг, предпочтительно - 50-300 мг. Поэтому во время приготовления из фармацевтической композиции лекарственного средства по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную

25

30

дозировку , при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10-500 мг буспирона , предпочтительно - 50-300 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно - от одного до шести раз).

- 5 Более предпочтительным является применение буспирона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения функционального головокружения , персистирующего постурального перцептивного головокружения , постуральной фобической неустойчивости , хронического субъективного головокружения , где буспирон применяют в дозе 5-100 мг/сутки ; предпочтительно , 10-60 мг/сутки , более
- 10 предпочтительно , 15-45 мг/сутки .

- Более предпочтительным является применение буспирона или его фармацевтически приемлемой соли , для лечения функционального головокружения , персистирующего постурального перцептивного головокружения , постуральной фобической неустойчивости , хронического субъективного головокружения , где
- 15 буспирон применяют в дозе 15 мг один раз в сутки , предпочтительно , в виде композиции замедленного высвобождения .

- Более предпочтительным является применение буспирона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения функционального головокружения , персистирующего постурального перцептивного головокружения , постуральной
- 20 фобической неустойчивости , хронического субъективного головокружения , где буспирон применяют в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) , селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) , транквилизаторами или трициклическими антидепрессантами .

- 25 Представленные ниже примеры осуществления изобретений иллюстрируют , но не ограничивают изобретение .

Примеры осуществления изобретений

- Пример 1. Оценка эффективности буспирона в снижении головокружения в
- 30 тесте Суока на мышах .

Одной из близких моделей для изучения влияния буспирона на функциональное головокружение представляется так называемый тест Суока на грызунах . Тест основан на удержании равновесия животным на приподнятом

горизонтальном стержне (для мышей) или узкой планке (для крыс). Оценивается контроль равновесия животным (падения и промахи). Модифицированный освещенный -затемненный тест Суока представляет собой то же оборудование. Половина стержня или планки ярко освещена (аверсивная область) в темной экспериментальной комнате. В модифицированном тесте оценивают те же параметры. Тест Суока позволяет достоверно определить статус и наличие тревожности и нарушения равновесия у грызунов. Обобщая, исследования, проведенные на описанной модели, позволяют интегрально оценить поведенческие и нейрологические аспекты тревожно /вестибулярных нарушений. Такие работы демонстрируют возможность скрининга потенциальных воздействующих на вестибулярный аппарат препаратов.

Буспирон (или его гидрохлорид) в тесте Суока существенно снижал функциональное головокружение у грызунов по сравнению с плацебо.

Пример 2. Применение буспилона для лечения постуральной фобической неустойчивости.

Для исследования применения буспилона для лечения постуральной фобической неустойчивости проводят клинические испытания, где в качестве участников в исследовании включают пациентов, у которых наблюдается недиагностированное головокружение, не объясняемое отоневрологическим заболеванием с помощью полного спектра диагностических тестов.

Пациенты описывают головокружение как ощущение неуверенности, неустойчивости, чувство дереализации и приближающейся потери сознания. Часто возникает состояние, которое пациенты могут сравнить с ощущением укачивания: чувство нестабильной, качающейся поверхности, на которой пациенты стоят или по которой идут, и одновременно возникает чувство небольшой тошноты. В результате пациентам кажется, что они неровно ходят, что их качает из стороны в сторону, однако со стороны нарушения походки не заметны даже близким людям. Эти ощущения присутствуют постоянно, усиливаясь на улице, в метро, больших магазинах или при эмоциональных нагрузках. На протяжении всего периода заболевания приступы системного головокружения отсутствуют.

Пациентам проводили лабораторные исследования крови и мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗ дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, МР-томографию головного

мозга , МР-ангиографию церебральных артерий , вызванные стволовые , зрительные и соматосенсорные потенциалы , рентгенографию шейного отдела позвоночника .

В исследование включали только тех пациентов , у которых не выявляли отклонений от нормы при соматическом и неврологическом обследовании , в частности не обнаруживалось органических поражений ЦНС , влияющих на вестибулярный анализатор . В частности , не выявлялся нистагм , признаки скрытой вестибулярной дисфункции при клиническом отоневрологическом обследовании под контролем видеонистагмографии . Пациенты должны были четко выполнять указательные координаторные пробы . Исключались дисдиадохокинез , дисметрия . В 5 пробе Ромберга пациенты должны были быть устойчивы . В усложненной пробе Ромберга с закрытыми глазами , как правило , отмечали выраженную неуверенность , но при этом пробу выполняли удовлетворительно . У отобранных пациентов не выявляли нарушения походки , в том числе тандемной и фланговой . Проба Фукуда должна быть отрицательной . Таким образом исключались органические поражения 10 нервной системы .

Дифференциальная диагностика PPV включала структурные вестибулярные расстройства , другие медицинские заболевания и психиатрические синдромы . Наиболее важные функциональные и психиатрические синдромы включали следующие : паническое расстройство с агорафобией или без нее ; другие психические 20 или медицинские расстройства , которые вызывают панические атаки или хроническое беспокойство ; пространственная фобия , визуальное головокружение , депрессивный синдром .

После исключения органических поражений и дифференциальной диагностики для определения диагноза PPV использовали следующие критерии :

- 25
- невестибулярное «псевдоголовозвращение» (ощущение покачивания , приближающегося падения , неустойчивой почвы) ;
 - диссоциация между субъективными ощущениями и объективными признаками ;
 - типичные провоцирующие факторы : в метро , на мосту , во время выступления , в магазине и прочее ;
 - стремление избегать провоцирующих головокружение ситуаций ;
 - улучшение при физических нагрузках или при приеме небольшого количества алкоголя ;
- 30

- начало заболевания с острого эпизода (вестибулярное головокружение , паническая атака);
- особенности личности : перфекционизм , навязчивость , склонность к тревоге и депрессии .

5 В итоге в исследование включали 50 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом «постуральная фобическая неустойчивость ».

Для определения сопутствующих тревожных и депрессивных состояний использовали Индекс депрессии Бека и тест Спилберга .

10 Индекс депрессии Бека (BDI), впервые опубликованный в 1961 году [Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. *An inventory for measuring depression II* Arch. Gen. Psychiatry. 4 (6): 561-71, 1961], который состоит из двадцати одного вопроса о том , как субъект чувствовал себя на прошлой неделе . Каждый вопрос имеет набор как минимум четырех возможных ответов , варьирующих по интенсивности . Когда тест оценивается , для каждого ответа назначается значение от 0

15 до 3, а затем общий балл сравнивается с ключом для определения тяжести депрессии .

Стандартные показатели :

0-9: указывает на минимальную депрессию ;

10-18: указывает на легкую депрессию ;

19-29: указывает на умеренную депрессию ;

20 30-63: указывает на сильную депрессию .

Тест Спилберга (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) состоит из 20 высказываний , относящихся к тревожности как состоянию (состояние тревожности , реактивная или ситуативная тревожность) и из 20 высказываний на определение тревожности как диспозиции , личностной особенности (опросник личностной

25 тревожности) [Spielberger CD., Gorsuch R.L., Lushene R.E. *Manual for the Strait- Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970].

По находящимся в таблице 1 вопросам NN 1-20 оценивается реактивная тревожность (тревожность как состояние). По вопросам NN 21-40 (находящимся во 2 таблице) оценивается личностная тревожность (тревожность как свойство).

30 Уровень тревожности до 30 баллов считается низким , от 30 до 45 баллов - умеренным , от 46 баллов и выше - высоким . Минимальная оценка по каждой шкале - 20 баллов , максимальная - 80 баллов .

Определяют 16 пациентов (32%) с умеренными уровням состояния депрессии и тревожности .

Пациентов делят на 5 групп :

группа , принимающая плацебо ,

5 группа , принимающая буспирон 5 мг в сутки ,

группа , принимающая буспирон 15 мг в сутки ,

группа , принимающая буспирон 30 мг в сутки ,

группа , принимающая буспирон 100 мг в сутки .

10 Способ применения : внутрь , 1 раз в сутки и всегда в одно и то же время , в утренние часы независимо от приема пищи в течении 12 недель .

15 Для оценки состояния пациентов с функциональным головокружением до лечения и по истечении 12 недель используют тест Dizziness Handicap Inventory [Dieterich M., Staab J.P., Brandt T. *Functional (psychogenic) dizziness II Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 139, Chapter 37, 2016, pp. 447-468]. Цель этой шкалы - выявить трудности , которые могут возникнуть из-за состояния головокружения . На 25 вопросов отмечают ответы «всегда » или «нет », или «иногда » на каждый вопрос . Каждый ответ оценивается от 0 до 4 баллов . Наивысшая оценка - 100 (тяжёлое состояние) , нижняя оценка равна 0 (отсутствие головокружения) . Расчётные баллы используют для отслеживания изменений .

20 Статистическая обработка параметров безопасности и оформление результатов исследования использования буспирона для лечения функционального головокружения выполняли в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0. Результаты исследований приведены в Таблице 1.

25 Таблица 1.

Группа	Изменение среднего индекса Dizziness Handicap Inventory группы в конце 12-й недели по сравнению с исходным посещением
Плацебо	-0,7±0,1
Буспирон 5 мг/сут	-2,7±0,2 *
Буспирон 15 мг/сут	-7,1±0,2 *

Буспирон 30 мг/сут	-8,3±0,2 *
Буспирон 100 мг/сут	-9,5±0,2 *

* - отличие от группы , принимавшей плацебо $p < 0,05$.

В ходе проведённого исследования было выявлено значительное статистически значимое снижение (уровень значимости $p < 0,05$) уровня функционального головокружения PPV у групп , принимавших буспирон , по сравнению группой , принимавшей с плацебо . При этом эффективность лечения не зависит от наличия или отсутствия сопутствующих депрессивных или тревожных состояний .

10 Пример 3. Применение буспилона для лечения постурального перцептивного головокружения .

Для исследования применения буспилона (или его гидрохлорида) для лечения постурального перцептивного головокружения клинические испытания проводили в соответствии с Примером 2, где в качестве добровольцев в исследовании включали 15 пациентов , которые обращаются на амбулаторный прием к неврологу с жалобами на головокружение , неустойчивость при ходьбе , которые беспокоят их протяжении последних 6-7 месяцев .

Пациентам проводили лабораторные исследования крови и мочи , ЭКГ , ЭхоКГ , УЗ дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий , МР-томографию головного 20 мозга , МР-ангиографию церебральных артерий , вызванные стволовые , зрительные и соматосенсорные потенциалы , рентгенографию шейного отдела позвоночника .

В исследование включали только тех пациентов , у которых не выявляли отклонений от нормы при соматическом и неврологическом обследовании . В частности , не обнаруживалось органических поражений ЦНС , влияющих на 25 вестибулярный анализатор , как описано выше в Примере 2 выше . Таким образом исключались органические поражения нервной системы и головокружения , вызванные психиатрическими синдромами .

Алгоритм диагностики PPPD сводится к использованию диагностических критериев и исключению других причин . Диф диагноз включал вестибулярную 30 мигрень , панические атаки , некоторые другие состояния .

Диагностические критерии :

(1) постоянное покачивание или нестабильность , не обнаруживаемые при физическом обследовании ;

(2) ухудшение симптомов в положении стоя ;

5 (3) ухудшение симптомов при движении головы или при наличии сложных визуальных стимулов ;

(4) наличие болезни или эмоционального шока при начале симптомов ;

(5) одновременные заболевания , которые , в основном , увеличивают симптомы .

10 В исследование были включены 65 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 68 лет с верифицированным диагнозом «персистирующее постуральное перцептивное головокружение ».

Для определения сопутствующих тревожных и депрессивных состояний используют Индекс депрессии Бека и тест Спилберга в соответствии с Примером 2.

15 Из них было выявлено 18 пациентов (28 %) с умеренными уровням состояния депрессии и тревожности .

Пациентов делят на 5 групп :

группа , принимающая плацебо ,

группа , принимающая буспирон 5 мг в сутки ,

группа , принимающая буспирон 15 мг в сутки ,

20 группа , принимающая буспирон 30 мг в сутки ,

группа , принимающая буспирон 100 мг в сутки .

Способ применения : внутрь , 1 раз в сутки и всегда в одно и то же время , в утренние часы независимо от приема пищи в течении 12 недель .

25 Для оценки состояния пациентов с функциональным головокружением до лечения и по истечении 12 недель используют тест Dizziness Handicap Inventory в соответствии с Примером 2.

30 Статистическую обработку параметров безопасности и оформления результатов исследования использования буспирона для лечения функционального головокружения проводили в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0. Результаты исследований приведены в Таблице 2.

Таблица 2.

Группа	Изменение среднего индекса Dizziness Handicap Inventory группы в конце 12-й недели по сравнению с исходным посещением
Плацебо	-0,9±0,1
Буспирон 5 мг/сут	-2,9±0,2 *
Буспирон 15 мг/сут	-8,9±0,2 *
Буспирон 30 мг/сут	-10,1±0,2 *
Буспирон 100 мг/сут	-12,8±0,2 *

* - отличие от группы , принимавшей плацебо $p < 0,05$.

В ходе проведённого исследования было выявлено значительное статистически значимое снижение (уровень значимости $p < 0,05$) уровня функционального головокружения PPPD у групп , принимавших буспирон , по сравнению группой , принимавшей с плацебо . При этом эффективность лечения не зависит от наличия или отсутствия сопутствующих депрессивных или тревожных состояний .

Пример 4. Применение буспирона для лечения хронического субъективного головокружения .

Для исследования применения буспирона (или его гидрохлорида) для лечения хронического субъективного головокружения клинические испытания проводили в соответствии с Примером 2, где в качестве добровольцев в исследование включали пациентов , которые обращаются на амбулаторный прием к неврологу с жалобами на головокружение , смутное чувство неустойчивости , которое ухудшается при срабатывании триггеров в их окружении , таких как высокие места , нахождение на движущихся объектах или нахождение в условиях движения , таких как оживленные улицы или толпы людей .

Пациентам проводили лабораторные исследования крови и мочи , ЭКГ , ЭхоКГ , УЗ дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий , МР-томографию головного мозга , МР-ангиографию церебральных артерий , вызванные стволовые , зрительные и соматосенсорные потенциалы , рентгенографию шейного отдела позвоночника .

В исследование включали только тех пациентов , у которых не выявляли отклонений от нормы при соматическом и неврологическом обследовании . В частности , не обнаруживалось органических поражений ЦНС , влияющих на вестибулярный анализатор , как описано выше в Примере 2 выше . Таким образом

5 исключались органические поражения нервной системы и головокружения , вызванные психиатрическими синдромами .

После исключения органических поражений и дифференциальной диагностики в соответствии с Примером 2 для определения диагноза CSD используют следующие критерии :

- 10 1) постоянные (длительность 3 месяца) ощущения невращающегося головокружения , дурноты , тяжести или субъективного дисбаланса ;
- 2) присутствует хроническая (длительность 3 месяца) гиперчувствительность к собственному движению , которое не относится к конкретным направлениям , и к движениям объектов в окружающей среде ;
- 15 3) происходит усугубление симптомов в условиях со сложными визуальными стимулами , такими как продуктовые магазины или торговые центры , или при выполнении точных визуальных задач , таких как чтение или использование компьютера ;
- 4) отсутствуют активные физические (то есть структурных или клеточных)
- 20 нейро -отологические заболевания , другие определенные медицинские состояния , которые могут вызвать головокружение , пациент также не принимает лекарственные средства , которые могут вызвать головокружение ;
- 5) результаты радиографической визуализации головного мозга исключают нейро -отологически значимые анатомические поражения ;
- 25 6) результаты тестов равновесия находятся в контрольном диапазоне или не указывают на структурный вестибулярный дефицит .

В исследование включили 45 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом «хроническое субъективное головокружение ».

Для определения сопутствующих тревожных и депрессивных состояний

30 используют Индекс депрессии Бека и тест Спилберга в соответствии с Примером 2.

Из них было выявлено 12 пациентов (27 %) с умеренными уровням состояния депрессии и тревожности .

Пациентов делили на 5 групп :

группа , принимающая плацебо ,
 группа , принимающая Буспирон 5 мг в сутки ,
 группа , принимающая Буспирон 15 мг в сутки ,
 группа , принимающая буспирон 30 мг в сутки ,
 группа , принимающая Буспирон 100 мг в сутки .

Способ применения : внутрь , 1 раз в сутки и всегда в одно и то же время , в утренние часы независимо от приема пищи в течении 12 недель .

Для оценки состояния пациентов с функциональным головокружением до лечения и по истечении 12 недель использовали тест Dizziness Handicap Inventory, как описано выше . Расчётные баллы использовали для отслеживания изменений .

Статистическую обработку параметров безопасности и оформления результатов исследования использования буспирона для лечения функционального головокружения проводили в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0. Результаты исследований приведены в Таблице 3.

Таблица 3.

Группа	Изменение среднего индекса Dizziness Handicap Inventory группы в конце 12-й недели по сравнению с исходным посещением
Плацебо	-0,8±0,1
Буспирон 5 мг/сут	-2,2±0,2 *
Буспирон 15 мг/сут	-7,7±0,2 *
Буспирон 30 мг/сут	-9,1±0,2 *
Буспирон 100 мг/сут	-10,5±0,2 *

* - отличие от группы , принимавшей плацебо $p < 0,05$.

В ходе проведённого исследования было выявлено значительное статистически значимое снижение (уровень значимости $p < 0,05$) уровня функционального головокружения CSD у групп , принимавших буспирон , по сравнению группой , принимавшей с плацебо . При этом эффективность лечения не зависит от наличия или отсутствия сопутствующих депрессивных или тревожных состояний .

Пример 5. Получение фармацевтически приемлемых солей буспирона .

Данное соединение содержит ионогенные группы (вторичные , третичные амины) и может образовывать соли , которые получают способами , известными в
5 данной области техники .

Например , к раствору буспирона в эфире и добавляют HCl в этаноле в мольном соотношении 1 : 1,1 для осаждения гидрохлорида . Полученный осадок соли перекристаллизовывают из смеси EtOAc/EtOH 1:1. Получают гидрохлорид буспирона с выходом 98,5 % , LC MS m/z 422 (M+1).

Пример 6. Получение лекарственного средства в форме таблеток . Смешивают 1600 мг крахмала , 1600 мг измельченной лактозы , 400 мг талька и 1000 мг буспирона или его фармацевтически приемлемой соли , и спрессовывают в брусок . Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита , собирая гранулы размером
15 14-16 меш . Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая .

Пример 7. Получение лекарственного средства в форме капсул . Тщательно смешивают буспирон или его фармацевтически приемлемую соль с порошком
20 лактозы в соотношении 2 : 1. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 300 мг в желатиновые капсулы подходящего размера .

Пример 8. Получение лекарственного средства в форме инъекционных композиций для внутримышечных , внутривенных или подкожных инъекций .
25 Смешивают 500 мг буспирона или его фармацевтически приемлемой соли с 300 мг хлорбутанола , 2 мл пропиленгликоля и 100 мл инъекционной воды . Полученный раствор фильтруют и помещают по 1 мл в ампулы , которые запаивают .

Изобретение может быть использовано в медицине и фармакологии .

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение буспирона или его фармацевтически приемлемой соли для
5 лечения функционального головокружения .
2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что упомянутым функциональным
головокружением является персистирующее постуральное перцептивное
головокружение .
3. Применение по п. 1, отличающееся тем, что упомянутым функциональным
10 головокружением является постуральная фобическая неустойчивость .
4. Применение по п. 1, отличающееся тем, что упомянутым функциональным
головокружением является хроническое субъективное головокружение .
5. Применение по п. 1, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая
соль буспирона является гидрохлоридом буспирона .
- 15 6. Применение фармацевтической композиции буспирона для лечения
функционального головокружения , причем упомянутая фармацевтическая
композиция буспирона содержит буспирон или его фармацевтически приемлемую
соль в терапевтически эффективном количестве , и, по меньшей мере, один
фармацевтически приемлемый носитель .
- 20 7. Применение по п. 6, отличающееся тем, что упомянутым функциональным
головокружением является персистирующее постуральное перцептивное
головокружение .
8. Применение по п. 6, отличающееся тем, что упомянутым функциональным
головокружением является постуральная фобическая неустойчивость .
- 25 9. Применение по п. 6, отличающееся тем, что упомянутым функциональным
головокружением является хроническое субъективное головокружение .
10. Применение по п. 6, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемой
солью буспирона является гидрохлорид буспирона .
11. Применение по п. 6, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция
30 является композицией с замедленным высвобождением .

12. Применение по п. 6, отличающееся тем, что фармацевтическую композицию бупирона применяют в лекарственной форме, помещенной в фармацевтически приемлемую упаковку, причем упомянутая содержащая лекарственная форма содержит бупирон в терапевтически эффективном количестве.

5 13. Применение по п. 12, отличающееся тем, что лекарственная форма выбрана из группы, включающей таблетки, капсулы и инъекции.

14. Применение по п. 12, отличающееся тем, что лекарственная форма является лекарственной формой с замедленным высвобождением.

10 15. Применение по п. 6, отличающееся тем, что бупирон применяют в дозе 5-10 ЮО мг/сутки.

16. Применение по п. 6, отличающееся тем, что бупирон применяют в дозе 15 мг один раз в сутки.

15 17. Применение по п. 6, отличающееся тем, что бупирон применяют в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), транквилизаторами или трициклическими антидепрессантами.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2018/000525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61 K 31/506 (2006.01); A61 P 25/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61 K 31/505, 31/506; A61 K 45/00; A61 P 25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATENTSCOPE, CIPO, DEPATISnet, EAPATIS, DWPI, NCBI (PubMed, PubChem), PAJ, PCT Online, PatSearch, RUPTO, USPTO, WIPO

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RLS ENTSIKLOPEDIYA LEKARSTVENNYKH SREDSTV 2009 izd.17 M RLS-2009 2008	1-1 7
A	US 4 182 763 A (MEAD JOHNSON AND COMPANY), 08.01.1980	1-1 7
A	US 6 268 368 v1 (AMERICAN PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL), 31.07.2001	1-1 7
A	US 4 182 763 A (MEAD JOHNSON AND COMPANY), 08.01.1980	1-1 7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

D See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 2018 (15.11.2018)

Date of mailing of the international search report

20 December 2018 (20.12.2018)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ	Номер международной заявки PCT/RU 2018/000525
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ А 61К 31/506 (2006.01) А 61Р 25/00 (2006.01) Согласно Международной патентной классификации МПК	
В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) А 61К 31/505, 31/506; А 61К 45/00; А 61Р 25/00 Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) PATENTSCOPE, CIPO, DEPATISnet, EAPATIS, DWPI, NCBI (PubMed, PubChem), PAJ, PCT Online, PatSearch, RUPTO, USPTO, WIPO	
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :	
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей
А	РЛС ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 2009 изд .17 М РЛС - 2009 2008
А	US 4182763 А (MEAD JOHNSON AND COMPANY), 08.01. 1980
А	US 6268368 В1 (AMERICAN PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL), 31.07.2001
А	US 4182763 А (MEAD JOHNSON AND COMPANY), 08.01. 1980
☐ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах -аналогах указаны в приложении	
*	Особые категории ссылочных документов :
“А”	документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным
Е	более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее
“L”	документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)
“O”	документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.
“Р”	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета
“Т”	более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
“X”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
“Y”	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
“&”	документ, являющийся патентом -аналогом
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
15 ноября 2018 (15. 11.2018)	20 декабря 2018 (20. 12.2018)
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП -3, Россия, 125993 Факс : (8^95) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Уполномоченное лицо : И . Агапитова Телефон № 499-240-60-15