

# Skúsenosti s betahistínom v liečbe závratových stavov (retrospektívne sledovanie). Nové trendy v liečbe vestibulárneho vertiga

I. Šramková

## Súhrn:

Betahistín ako analóg histamínu so špecifickým mechanizmom účinku sa uplatňuje v liečbe vestibulárneho vertiga, tinitu a poruchy sluchu. Na základe dvoch retrospektívnych klinických sledovaní sa v práci hodnotil **a) účinok betahistínu na zníženie frekvencie, intenzity a trvania vertiga, na tinitus a na poruchu sluchu u chorých s Ménièreovou chorobou; b) účinok betahistínu na obnovu periférnej vestibulárnej funkcie a dosiahnutie centrálnej vestibulárnej kompenzácie u chorých s vestibulárnou neuronitídou.** Posudzoval sa efekt betahistínu v závislosti od výšky terapeutickkej dávky a od dĺžky jeho podávania. Výsledky potvrdili vyššiu účinnosť terapeutickkej dávky 48 mg/deň v porovnaní s dávkou 24 mg/deň pri všetkých sledovaných parametroch pri oboch diagnózach. Pri Ménièreovej chorobe sa aj po 6 mesiacoch liečby zaznamenalo zlepšenie vertiga a tinitu. Tolerancia plnej terapeutickkej dávky 48 mg/deň bola dobrá a pozorovali sa len ojedinelé vedľajšie účinky prechodného charakteru. **Autori poukazujú na potrebu včasnej liečby vertiga s dostatočnou, t. j. plnou terapeutickou dávkou 48 mg/deň a odporúčajú jej podávanie po dobu 3 až 6 mesiacov v závislosti od charakteru choroby.**

## Kľúčové slová:

betahistín – vestibulárne vertigo – tinitus – porucha sluchu – Ménièreova choroba – vestibulárna neuronitída – plná terapeutická dávka – dĺžka liečby

## Summary:

Betahistine as an analogue of histamine with a specific mechanism of action is used in the treatment of vestibular vertigo, tinnitus and hearing impairment. Based on two retrospective clinical studies, the following indicators were evaluated: a) the effect of betahistine on the reduction of frequency, intensity and duration of vertigo, on tinnitus and on hearing impairment in patients with Ménière's disease, b) the effect of betahistine on the renewal of peripheral vestibular function and the accomplishment of central vestibular compensation in patients with vestibular neuronitis. The effect of betahistine depending on the level of therapeutic dosage and the time of administration was evaluated. The results confirmed higher efficiency of the therapeutic dose of 48 mg/day as compared with the 24 mg/day dose with all the monitored parameters in both the diagnoses. In the case of Ménière's disease, improvement of vertigo was also recorded after 6 months of treatment. The tolerance to full therapeutic dose of 48 mg/day was good and few adverse events of transitory nature were observed. The authors point out the need of timely treatment of vertigo with sufficient, i.e. full therapeutic dose of 48 mg/day, and recommend its administration for a period of 3 to 6 months depending on the nature of the disease.

## Key words:

betahistine – vestibular vertigo – tinnitus – hearing impairment – Ménière's disease – vestibular neuronitis – full therapeutic dose – period of treatment

## ÚVOD

Závrat vo forme vertiga alebo pocitu nerovnováhy je typickým príznakom u chorých s postihnutím periférnej, resp. centrálnej časti vestibulárneho analyzátoru. Často sa vyskytuje spolu s tinitom a poruchou sluchu, nakoľko najmä periférna lézia býva

súčasťou kochleovestibulárneho poškodenia. Pri liečbe chorých s uvedenými ťažkosťami sa zohľadňuje viacero faktorov, ako napr. štádium a charakter postihnutia, známa, resp. predpokladaná etiológia a patogenéza, vek a pridružené choroby pacienta, prípadne iné. Manažment liečby

v súčasnosti spočíva v komplexnom prístupe, v rámci ktorého sa využíva kauzálna liečba (ak je príčina známa, čo je však vzácné), farmakoterapia, rehabilitácia, diétny režim, úprava životného štýlu, psychoterapia a v niektorých prípadoch aj chirurgia [1].

Z farmakologických preparátov sa na základe mnohoročných klinických skúseností ukazuje ako optimálny betahistín. Ide o špecifický analóg histamínu so slabším agonistickým účinkom na receptory H1 a pomerne silným antagonistickým účinkom na receptory H3 [2]. Mechanizmus jeho vazodilatačného a antivertiginózneho efektu sa vysvetľuje zlepšením mikrovaskulárnej cirkulácie v stria vascularis slimáka, inhibíciou akčného potenciálu vestibulárneho nervu a jeho koncových receptorov a potlačením aktivity polysynaptických neurónov vo vestibulárnych jadrách [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Zároveň úpravou, resp. vyrovnaním neurálnej aktivity v homológnych vestibulárnych jadrách betahistín podporuje centrálnu vestibulárnu kompenzáciu (ďalej CVK) [10, 11, 12, 13], pričom účinnok ovplyvňuje výška dávky a dĺžka podávania [14].

Vzhľadom na uvedený účinok sa betahistín v klinickej praxi uplatňuje najmä pri liečbe vertiga, tinitu a poruchy sluchu pri Ménièreovej chorobe [15, 16, 17, 18] a v terapii akútnych i chronických vestibulárnych porúch periférneho aj centrálného typu, ako napr. vestibulárna neuronitída, paroxyzmálne vertigo rôznej etiológie, recidivujúce vertigo, vestibulárna migréna, dokonca aj benigne paroxyzmálne polohové vertigo [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Klinické štúdie i samotná prax ukázali, že na rozdiel od ostatných antivertiginózných preparátov nielenže potláča príznaky vestibulárnej poruchy, ale pozitívne ovplyvňuje aj CVK. Nebrzdí ju ako napr. benzodiazepíny, antihistaminiká, blokátory kalciových kanálov [26] a je vhodný pri súčasnom vestibulárnom tréningu [27]. Výhodou betahistínu je jeho veľmi dobrá tolerancia a zriedkavé vážne vedľajšie účinky, ktoré sa podľa najnovších literárnych údajov vyskytujú u 1 zo 100 000 užívateľov betahistínu. **Podávanie betahistínu geriatrickým pacientom je taktiež bezpečné a nevyžaduje redukciiu dávkovania [28].** V porovnaní s inými vertigo potlačujúcimi preparátmi *nespôsobuje útlm psychomotoriky*, t. j. ospalosť, spomalené reakcie, a nevyvoláva anticholinergné a extrapyramídové príznaky, ako sucho v ústach, obstipácia, zvýšené potenie, rozmazané videnie, parkinsonský tras, zvýšené svalové napätie až kŕče, depresiu a iné [22, 29]. **V súčasnosti ho preto možno považovať za liek prvej**

**voľby u pacientov s periférnou vestibulárnou poruchou [1].**

Čo sa týka **aplikácie betahistínu**, v posledných rokoch je často predmetom diskusií predovšetkým dávkovanie a dĺžka jeho podávania. V počiatočných rokoch podávaná dávka 24 mg/deň sa dnes už považuje za nedostatočnú a hlavne v **iniciálnom štádiu ochorenia sa odporúča dávka 48 mg/deň, dokonca až 72 mg/deň. Dĺžka liečby v plnej terapeutickej dávke 48 mg/deň by mala trvať 3–6 mesiacov v závislosti od charakteru a najmä priebehu choroby [30, 31].** Vzhľadom na bezpečnosť a dobrú toleranciu preparátu dlhodobá liečba chronických stavov napr. u chorých s Ménièreovou chorobou nepredstavuje riziko.

**Cieľom tejto práce je zhodnotenie účinku betahistínu v závislosti od výšky dennej dávky a dĺžky liečby u chorých s Ménièreovou chorobou a s vestibulárnou neuronitídou, t. j. náhlou jednostrannou periférnou vestibulárnou poruchou bez poruchy sluchu a tinitu.** V 2 retrospektívnych sledovaniach sme porovnávali vplyv rozdielnej dennej dávky (ďalej DD) betahistínu na výskyt záchvatov vertiga, ich frekvenciu, intenzitu a trvanie, na tinitus a poruchu sluchu u chorých s Ménièreovou chorobou a na dosiahnutie periférnej obnovy vestibulárnej funkcie resp. centrálnnej kompenzácie u chorých s vestibulárnou neuronitídou.

#### MATERIÁL A METÓDA

**A)** V rámci prvého sledovania sme hodnotili účinok betahistínu **u 122 chorých s Ménièreovou chorobou** ambulantne liečených v rokoch 1991–2000 na II. ORL klinike LFUK vo FNŠP Bratislava - Nemocnica Ružinov. U všetkých šlo o jasnú Ménièreovu chorobu, čo znamenalo, že pacienti uvádzali dva alebo viac záchvatov vertiga trvajúcich dlhšie než 20 minút, súčasne pozorovali tinitus a/alebo pocit plnosti v uchu a aspoň pri jednom záchvate sa potvrdila vnútroušná porucha sluchu. Záchvat vertiga sa musel pritom vyskytovať najmenej 1-krát za mesiac v poslednom 3-mesačnom období pred začiatkom liečby. Porovnávali sme efekt liečby v 2 skupinách, ktoré sa podstatne nelíšili svojím charakterom, avšak aplikovala sa u nich odlišná DD betahistínu. V prvej skupine (70 chorých, 26 mužov a 44 žien, vekové rozpätie 24–71 rokov, priemerný vek 46 rokov, trvanie ťažkostí 1 mesiac – 12 rokov, priemerné

trvanie 2 roky a 2 mesiace) dostávali pacienti počas prvých 2 mesiacov betahistín v DD 48 mg (3 x 16 mg), ďalšie 4 mesiace v DD 24 mg (3 x 8 mg). V druhej skupine (52 chorých, 18 mužov a 34 žien, vekové rozpätie 29–78 rokov, priemerný vek 52 rokov, trvanie ťažkostí 1 mesiac–11 rokov, priemerné trvanie 2 roky a 6 mesiacov) dostávali po dobu 6 mesiacov DD 24 mg (3 x 8 mg). Hodnotili sme efekt betahistínu na závrat, tinitus a poruchu sluchu po 2 mesiacoch a po 6 mesiacoch liečby v celom súbore a tiež v oboch skupinách s rozdielnou úvodnou dennou dávkou (ďalej UDD) betahistínu. Vertigo a jeho vymiznutie, zmiernenie, príp. zhoršenie sme posudzovali podľa subjektívnych údajov chorých a podobne aj tinitus. Poruchu sluchu sme sledovali na základe audiometrického vyšetrenia. Vzhľadom na paroxyzmálny charakter ťažkostí sme u pacientov s pretrvávajúcimi vertigom bez ohľadu dennú dávku betahistínu hodnotili po 6 mesiacoch liečby zmenu vo frekvencii, intenzite a trvaní záchvatov vertiga (pokles, bez zmeny, vzostup). Okrem účinku betahistínu sme sledovali výskyt nežiaducich účinkov.

**B)** Druhé sledovanie sa uskutočnilo **u pacientov s vestibulárnou neuronitídou**, to znamená s náhle vzniknutou jednostrannou periférnou vestibulárnou léziou bez súčasnej poruchy sluchu a tinitu. Išlo o súbor **62 chorých**, ktorí sa liečili na II. ORL klinike LFUK vo FNŠP Bratislava – Nemocnica Ružinov v rokoch 1997–2001. Liečba betahistínom sa u všetkých začala ihneď po potvrdení jednostrannej zníženej reaktivity vestibulárneho analyzátoru pri elektronystagmografickom vyšetrení (ďalej ENG), čo bolo na 5.–10. deň po vzniku ťažkostí. Aj tu sme porovnávali efekt v 2 približne rovnakých skupinách líšiacich sa výškou aplikovanej liečebnej dávky. Prvá skupina (28 chorých, 10 mužov a 18 žien, vekové rozpätie 29–77 rokov, priemerný vek 52 rokov) dostávala betahistín v DD 24 mg (3 x 8 mg), druhá skupina (34 chorých; 15 mužov a 19 žien, vekové rozpätie 19–70 rokov, priemerný vek 46 rokov) v DD 48 mg (3 x 16 mg). Hodnotili sme účinok betahistínu po 3 mesiacoch jeho podávania, kedy sa všetci sledovaní podrobili kontrolnému klinickému a ENG vyšetreniu. Vychádzajúc z ENG nálezov sme posudzovali

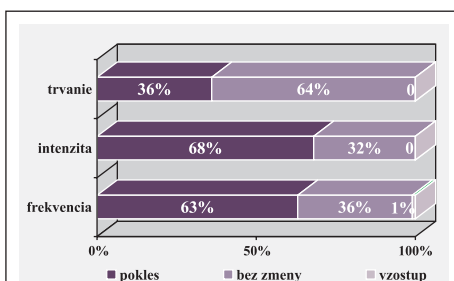
1. periférnu reštitúciu vestibulárnej funkcie - na základe reaktivity oboch vestibulárnych analyzátorov pri ich kalorickom

**Tab. 1. Sledované ukazovatele pri ENG vyšetrení a ich zastúpenie, svedčiacie pre reštitúciu vestibulárnej funkcie (VF+) a dosiahnutie CVK (CVK+).**

	VF+	VF- CVK+	VF- CVK-
<b>Kalorické dráždenie</b>			
jednostranná hyporeflexia až areflexia, CP > 20 %	-	+	+
symetrická obojstranná hyporeflexia, CP ≤ 20 %	-	+	-
symetrická obojstranná normoreflexia	+	-	-
<b>Rotačný kývavý test (Pendel test)</b>			
asymetrická nystagm. odpoveď	-	-	+
symetrická nystagm. odpoveď	+	+	-
<b>Spontánny nystagmus</b>			
prítomný s fr. > 10/30 s a uhl. rýchchl. > 5 °/s	-	-	+
prítomný s fr. ≤ 10/30 s a uhl. rýchchl. ≤ 5 °/s	+	+	-
neprítomný	+	+	-

**Tab. 2. Vymiznutie, zmiernenie, resp. zhoršenie vertiga u chorých s Ménièreovou chorobou po 2- a 6-mesačnej liečbe rozdielnou UDD betahistínu (I. sk. – UDD 48 mg, II. sk. – UDD 24 mg).**

	po 2 mesiacoch liečby			po 6 mesiacoch liečby		
	celý súbor n = 122	I. skupina n = 70	II. skupina n = 52	celý súbor n = 122	I. skupina n = 70	II. skupina n = 52
vymiznutie	16 (13 %)	10 (14 %)	6 (12 %)	28 (23 %)	18 (26 %)	10 (19 %)
zmiernenie	62 (51 %)	37 (53 %)	25 (48 %)	68 (56 %)	42 (60 %)	26 (50 %)
bez zmeny	41 (34 %)	21 (30 %)	20 (38 %)	25 (20 %)	10 (14 %)	15 (29 %)
zhoršenie	3 (2 %)	2 (3 %)	1 (2 %)	1 (1 %)	0	1 (2 %)



**Graf 1. Zmeny v trvaní, intenzite a frekvencii záchvatov u chorých s pretrvávajúcim vertigom v celom sledovanom súbore po 6 mesiacoch liečby betahistínom.**

dráždení. Posudzovali sme pritom stranový rozdiel dráždivosti – canal paresis (ďalej CP)

2. dosiahnutie CVK – na základe symetrie, resp. asymetrie odpovede pri kývavom rotačnom (Pendel) teste a na základe zmenšenia, resp. vymiznutia spontánneho nystagmu. Sledovali sme pritom uhlovú rýchlosť a frekvenciu nystagmu.

**Tab. 1** prezentuje 3 výsledne situácie, ku ktorým sme dospeli na základe jednotlivých sledovaných ukazovateľov a podľa

ktorých sme hodnotili a porovnávali účinok betahistínu u oboch skupín liečených rozdielnou dávkou:

- úplná reštitúcia vestibulárnej funkcie (VF+),
- pretrvávajúca porucha vestibulárnej funkcie dostatočne centrálnu kompenzovaná (VF-CVK+),
- pretrvávajúca porucha vestibulárnej funkcie nedostatočne centrálnu kompenzovaná (VF-CVK-).

V rámci sledovania sme taktiež hodnotili toleranciu liečby a výskyt vedľajších účinkov.

## VÝSLEDKY

**A)** Výsledky prvého sledovania, t. j. sledovania vertiga, tinitu a poruchy sluchu u chorých s **Ménièreovou chorobou** prezentujeme v **tab. 2 až 4**. Po prvých 2 mesiacoch liečby sa v celom súbore neobjavil ani 1 záchvat vertiga u 13 % chorých, po ďalších štyroch mesiacoch dokonca u 23 %. V skupine s UDD 48 mg (I. skupina) vymiznutie vertiga po 2 aj 6 mesiacoch sa zaznamenalo častejšie než v skupine s UDD 24 mg (II. skupina). Taktiež čo sa

týka zmiernenia vertiga (zníženie intenzity, frekvencie, resp. skrátenie trvania záchvatu), lepší výsledok sa pozoroval v I. skupine ako po 2, tak aj po 6 mesiacoch (**tab. 2**).

Po 6 mesiacoch liečby betahistínom bez ohľadu na úvodnú UDD uvádzalo 63 % chorých s pretrvávajúcimi atakmi vertiga nižšiu frekvenciu záchvatov a 68 % chorých menej intenzívne závraty. Ako vidieť na **grafe 1**, najmenej ovplyvnené v pozitívnom zmysle bolo trvanie záchvatov – kratšie trvanie zaznamenalo 36 % sledovaných. Len 1 chorý uvádzal o niečo častejší výskyt záchvatov než pred liečbou.

Vymiznutie tinitu uvádzalo po 2 mesiacoch liečby v celom súbore 7 % a jeho zmiernenie 21 % chorých. Po 6 mesiacoch bol efekt výraznejší, nakoľko vymiznutie pozorovalo 11 % a zmiernenie 32 % pacientov. Pri porovnaní medzi oboma skupinami po 2 mesiacoch liečby sa ústup i zmiernenie tinitu o niečo častejšie zaznamenal v skupine pacientov liečených UDD 48 mg, po 6 mesiacoch liečby bolo zlepšenie prakticky rovnaké u oboch skupín (**tab. 3**).

Vnútroušná porucha sluchu sa ovplyvnila betahistínom najmenej. Po prvých 2 mesiacoch došlo k čiastočnému zlepšeniu sluchu v celom súbore v 11 % a k úplnej úprave v 2 %. Po 6 mesiacoch liečby úplná úprava sluchu nastala v 4 %, čiastočné zlepšenie v 17 %, u 3 pacientov (3 %) došlo k zhoršeniu. Pri porovnaní efektu rozdielnej UDD betahistínu vidno, že o niečo vyššie percento pacientov so zlepšením sluchu, resp. jeho úpravou na normu, sa po 2 aj po 6 mesiacoch zistilo pri UDD 48 mg (**tab. 4**).

Počas 6-mesačného užívania betahistínu sa zaznamenali minimálne vedľajšie účinky. Pozorovali sa u 5 chorých (4 %) počas prvých 2 mesiacov liečby, pričom išlo o bolesť hlavy u 2 pacientov, nespavosť u 1 sledovaného, gastrointestinálne ťažkosti u dvoch. Až na jedného pacienta so žalúdočnými ťažkosťami všetci ostatní užívali betahistín v DD 48 mg, po znížení na 24 mg uvedené problémy ustúpili. Pacientom s gastrointestinálnymi ťažkosťami sme odporučili užívať preparát medzi jedlom, čo tiež viedlo k zlepšeniu tolerancie. U žiadneho z nich sa nemusela liečba prerušiť.

**B)** Výsledky sledovania účinku betahistínu u chorých s **vestibulárnou neuronitídou** sú zhrnuté v **tab. 5 až 8**. Pred zahájením liečby v akútnom štádiu sa pri kalorickom

**Tab. 3. Vymiznutie, zmiernenie, resp. zhoršenie finitú u chorých s Ménièrovou chorobou po 2- a 6-mesačnej liečbe rozdielnou UDD betahistínu (I. sk. – UDD 48 mg, II. sk. – UDD 24 mg).**

	po 2 mesiacoch liečby			po 6 mesiacoch liečby		
	celý súbor n = 122	I. skupina n = 70	II. skupina n = 52	celý súbor n = 122	I. skupina n = 70	II. skupina n = 52
vymiznutie	9 (7 %)	6 (8 %)	3 (6 %)	13 (11 %)	7 (10 %)	6 (12 %)
zmiernenie	25 (21 %)	15 (21 %)	10 (20 %)	39 (32 %)	23 (33 %)	16 (31 %)
bez zmeny	87 (71 %)	48 (69 %)	39 (74 %)	69 (56 %)	40 (57 %)	29 (55 %)
zhoršenie	1 (1 %)	1 (2 %)	0	1 (1 %)	0	1 (2 %)

**Tab. 4. Úprava sluchu na normu, zlepšenie, resp. zhoršenie sluchu u chorých s Ménièrovou chorobou po 2- a 6-mesačnej liečbe rozdielnou UDD betahistínu (I. sk. – UDD 48 mg, II. sk. – UDD 24 mg).**

	po 2 mesiacoch liečby			po 6 mesiacoch liečby		
	celý súbor n = 122	I. skupina n = 70	II. skupina n = 52	celý súbor n = 122	I. skupina n = 70	II. skupina n = 52
úprava sluchu	6 (5 %)	4 (6 %)	2 (3 %)	5 (4 %)	3 (4 %)	2 (3 %)
zlepšenie	14 (11 %)	9 (12 %)	5 (10 %)	21 (17 %)	13 (19 %)	8 (16 %)
bez zmeny	100 (82 %)	56 (80 %)	44 (86 %)	93 (76 %)	53 (75 %)	40 (78 %)
zhoršenie	2 (2 %)	1 (2 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	1 (2 %)	2 (3 %)

**Tab. 5. Odpoveď pri kalorickom testovaní pred liečbou a po 3-mesačnej liečbe rozdielnou dennou dávkou betahistínu u chorých s vestibulárnou neuronitídou.**

	Pred liečbou n = 62	Celý súbor n = 62	Po liečbe	
			I. sk. DD 24 mg n = 28	II. sk. DD 48 mg n = 34
jednostranná areflexia	21 (34 %)	6 (10 %)	4 (14 %)	2 (6 %)
jednostr. hyporeflexia s CP > 20 %	41 (66 %)	20 (32 %)	11 (39 %)	9 (26 %)
obojstr. hyporeflexia s CP ≤ 20 %	-	3 (5 %)	1 (4 %)	2 (6 %)
obojstranná normoreflexia	-	33 (53 %)	12 (43 %)	21 (62 %)

vyšetrení zistila jednostranná hyporeflexia u všetkých sledovaných, pričom v 34 % úplná areflexia, u ostatných 66 % hyporeflexia s patologickou CP nad 20 %. Po 3 mesiacoch liečby sa reštitúcia dráždivosti, t. j. normoreflexia, zaznamenala u 53 %, pričom v skupine s vyššou DD betahistínu bol efekt na reštitúciu výraznejší o 19 %. Pozorovali sme aj kompenzačne navodenú hyporeflexiu na druhej strane v 5 %, bez významnejšieho rozdielu v oboch skupinách (tab. 5).

Pri rotačnom kývavom teste sa v iniciálnej fáze zistila ťažká asymetria nystagmickej odpovede (s jednostrannou areflexiou) v 27 %, asymetria pri zníženej, avšak prítomnej odpovedi na postihnutej strane u 65 %. U 5 chorých (8 %) sa ešte pred liečbou betahistínom zistila symetrická

odpoveď. Po 3 mesiacoch bola symetrická, t. j. pre centrálnu kompenzáciu svedčiaca odpoveď v 79 %. Tento pozitívny efekt sa dosiahol u oboch liečebných DD betahistínu, s pomerne malým rozdielom v prospech vyššej dávky. Výraznejší rozdiel bol v pretrvávajúcej ťažkej asymetrii; v I. skupine pretrvávala až v 11 %, v druhej len v 3 % (tab. 6).

Spontánny nystagmus zaznamenaný elektronystagmograficky sa zistil pred začatím liečby betahistínom v 94 %, pričom u všetkých smeroval rýchlou zložkou k zdravej strane. V 10 % bol však nevýrazný, s veľmi nízkou uhlovou rýchlosťou (pod 5 st/s) a frekvenciou pod 10 kmitov/30 sekúnd, takže sme ho ako aj mnohí iní autori nepovažovali za patologický. U 4 chorých (6 %) sa spontánny nystagmus

v tejto fáze nezaznamenal vôbec. Po 3 mesiacoch nebol spontánny nystagmus prítomný v 71 %, a v 18 % mal nízkú frekvenciu a uhlovú rýchlosť, takže v 89 % sme konštatovali známky dostatočnej CVK. V 11 % sme v dôsledku pretrvávania zjavného spontánneho nystagmu smerujúceho rýchlou zložkou k zdravej strane nepovažovali kompenzáciu za dostatočnú. Pri porovnaní oboch skupín - pri nižšej liečebnej DD dávke sa nystagmus svedčiaci pre nedostatočnú kompenzáciu vyskytoval v 18 %, v skupine dostávajúcej DD 48 mg len v 6 % (tab. 7).

Tab. 8 ukazuje porovnanie dosiahnutej CVK a reštitúcie vestibulovej funkcie na periférnej úrovni u oboch skupín liečených rozdielnou dávkou betahistínu. Úplnú reštitúciu vestibulovej funkcie sme zaznamenali v celom súbore po 3 mesiacoch aplikácie betahistínu v 53 %, u chorých liečených DD 24 mg v 43 %, a u liečených DD 48 mg až v 61 %. Čo sa týka dostatočne vyvinutej CVK pri pretrvávajúcej poruche vestibulovej reaktivity (t. j. nereštituovanej funkcie), v celom súbore sa takýto stav pozoroval v 26 %, pričom výrazný rozdiel v oboch skupinách bol pomerne malý (24 % a 27 %). Nepriaznivý nález svedčiaci pre nedostatočnú CVK a pretrvávajúcu vestibulárnu poruchu predstavoval v celom súbore 21 %, v skupine liečenej nižšou dávkou až 33 % a v skupine liečenej vyššou dávkou len 12 %.

Chorí s vestibulárnou neuronitídou tolerovali liečbu betahistínom dobre. Žiadne vážnejšie vedľajšie účinky vyžadujúce prerušenie liečby sme v sledovanom období nezaznamenali. Dvaja pacienti (3 %) uvádzali v prvých dňoch liečby bolesť hlavy, ktorá neskôr spontánne ustúpila. Gastrointestinálne ťažkosti, anticholinérgné, sedatívne, resp. iné nežiaduce účinky sme nepozorovali.

## DISKUSIA

Cieľom liečby chorých s vertigom, resp. poruchou rovnováhy na podklade vestibulárneho poškodenia, je potlačenie príznakov, odstránenie príčiny, ovplyvnenie patogenetických mechanizmov a urýchlenie centrálnej vestibulárnej kompenzácie. Za ideálny farmakologický preparát, ktorý zodpovedá vďaka svojmu mechanizmu účinku takejto komplexnej farmakoterapii, možno považovať betahistín. Jeho účinnosť a bezpečnosť pri Ménièrovej chorobe, vestibulárnej neuronitíde, recidivujúcim



**Tab. 6. Symetria, resp. asymetria odpovede pri rotačnom kývavom teste pred liečbou a po 3-mesačnej liečbe rozdielnou dennou dávkou betahistínu u chorých s vestibulárnou neuronitídou.**

	Pred liečbou n = 62	Celý súbor n = 62	Po liečbe I. sk. DD 24 mg n = 28	II. sk. DD 48mg n = 34
asymetria s jednosť. areflexiou	17 (27 %)	4 (6 %)	3 (11 %)	1 (3 %)
asymetria s jednosť. hyporeflexiou	40 (65 %)	9 (15 %)	4 (14 %)	5 (15 %)
symetrická odpoveď	5 (8 %)	49 (79 %)	21 (75 %)	28 (82 %)

**Tab. 7. Prítomnosť, resp. neprítomnosť spontánneho nystagmu pred liečbou a po 3-mesačnej liečbe rozdielnou dennou dávkou betahistínu u chorých s vestibulárnou neuronitídou.**

	Pred liečbou n = 62	Celý súbor n = 62	Po liečbe I. sk. DD 24 mg n = 28	II. sk. DD 48mg n = 34
SN s fr. > 10/30s a uhl. rýchchl. > 5°/s	52 (84 %)	7 (11 %)	5 (18 %)	2 (6 %)
SN s fr. ≤ 10/30s a uhl. rýchchl. ≤ 5°/s	6 (10 %)	11 (18 %)	6 (21 %)	5 (15 %)
neprítomný SN	4 (6 %)	44 (71 %)	17 (61 %)	27 (79 %)

**Tab. 8. Dosiahnutie reštitúcie vestibulárnej funkcie (VF+) a centrálnej kompenzácie (CVK+) u chorých s vestibulárnou neuronitídou po 3-mesačnej liečbe betahistínom v závislosti od rozdielnej dennej dávky.**

	Celý súbor n = 62	I. sk. DD 24 mg n = 28	II. sk. DD 48mg n = 34
VF+	33 (53 %)	12 (43 %)	21 (61 %)
VF-CVK+	16 (26 %)	7 (24 %)	9 (27 %)
VF-CVK-	13 (21 %)	9 (33 %)	4 (12 %)

akútnom vertigu, paroxyzmálnom vertigu a vestibulárnej migréne sa potvrdila v mnohých klinických štúdiách [31]. Bradoo et al. pri sledovaní efektu betahistínu v otvorenej prospektívnej štúdií u 29 chorých s vertigom menièrskeho charakteru pozoroval počas 6-týždňovej liečby preparátom v dávke 48 mg/deň postupné zníženie frekvencie a dĺžky trvania záchvatov vertiga a tiež zníženie priemernej hodnoty skóre závažnosti vertiga. Po 5. týždni liečby prakticky už ani jeden zo sledovaných pacientov neuvádzal záchvaty vertiga a priemerné hodnoty frekvencie, trvania a závažnosti závratu klesli v 5. týždni na 0. Pri sledovaní pridružených príznakov došlo u všetkých k vymiznutiu nauzey/zvracania a pocitu slabosti a významne sa znížil počet pacientov s tinitom a bolesťou hlavy. Znížil sa aj počet pacientov s poruchou sluchu, tento pokles však nebol významný. U žiadneho pacienta autori nezaznamenali

vedľajšie príznaky [32]. Mira et al. hodnotil efektívnosť a bezpečnosť betahistínu v multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom, placebo kontrolovanom sledovaní chorých s rekurentným vertigom pri Ménièrovej chorobe a chorých s paroxyzmálnym polohovým vertigom cievného pôvodu. V porovnaní s placebo mal betahistín podávaný po dobu 3 mesiacov významne vyšší účinok na zníženie frekvencie, intenzity a na skrátenie trvania záchvatov vertiga a taktiež aj na sprievodné príznaky ako tinitus, pocit plnosti v uchu, nauzeu a vracanie pri oboch diagnózach. Najvýraznejší efekt na frekvenciu záchvatov sa prejavil na konci tretieho mesiaca liečby. Taktiež u pacientov liečených betahistínom došlo k významnému zlepšeniu kvality života už od druhého mesiaca liečby. Nezaznamenal sa štatisticky významnejší vyšší výskyt vedľajších účinkov

pri liečbe betahistínom v porovnaní s placebo [18].

Pri Ménièrovej chorobe je pomerne ťažké hodnotiť účinnosť akejkoľvek liečby, nakoľko klinický priebeh choroby je veľmi kolísavý a menlivý. Napriek tomu pri našom sledovaní sa nám potvrdilo, že betahistín u chorých s Ménièrovou chorobou významne znižuje frekvenciu a intenzitu závratov a menej vplýva na ich trvanie. Jeho podávanie malo najvýraznejší účinok na závrat, o niečo menší na tinitus a najmenej ovplyvnil poruchu sluchu. Aj v iných prácach výsledky boli menej úspešné pri poruche sluchu. Je to snáď spôsobené skutočnosťou, že strata sluchu je v dôsledku odumretia senzorickej buniek ireverzibilná. **Včasná liečba betahistínom môže zabrániť trvalému poškodeniu týchto buniek a predísť tak chronickej poruche sluchu a pretrvávaniu tinitu, čo sa neskôr ďalšou liečbou už neovplyvní.** Dlhodobé podávanie betahistínu by mohlo spomaliť progresiu vnútroušnej poruchy sluchu v dôsledku zníženia frekvencie záchvatov a zamedzenia ďalšieho poškodenia buniek [33]. Okrem toho dlhodobá liečba betahistínom u chorých s ťažkou formou Ménièrovej choroby spolu s dodržiavaním diétného režimu môže zabrániť nutnosti chirurgickej liečby [26].

Vplyv betahistínu na CVK periférnej vestibulárnej lézie potvrdili viacerí autori predovšetkým v experimentálnych prácach [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Z klinických prác Colletti zaznamenal priaznivý účinok betahistínu v štúdií so 62 pacientmi po vestibulárnej neurektómii. Betahistín porovnával s účinkom cinarizínu. Liečba betahistínom viedla k významne kratšej dobe vestibulárnej kompenzácie v porovnaní s cinarizínom, čo verifikoval elektromyograficky, rotačnými a kalorickými testmi [26]. *V našom súbore chorých s akútnou jednostrannou periférnou vestibulárnou poruchou na podklade neuronitídy sa potvrdil priaznivý účinok trojmesačnej liečby betahistínom na úplnú obnovu vestibulovej funkcie u viac ako polovice chorých.* Pri pretrvávajúcej poruche funkcie sa taktiež u viac ako polovice pacientov zaznamenala dostatočná CVK. Pri hodnotení reštitúcie vestibulárnej poruchy a dosiahnutia CVK sme vychádzali z práce Häuslera a Liarda [34].

**Z oboch našich sledovaní vyplýva, že pri úspešnosti liečby chorých s vestibulárnym vertigom zohráva dôležitú úlohu**

**dostatočné dávkovanie a dostatočne dlhé trvanie liečby.** Súhlasíme s Oosterveldom, ktorý už v roku 1989 konštatoval, že DD 24 mg betahistínu je príliš malá a 6 týždňové obdobie príliš krátke. Z jeho štúdie efektu betahistínu na rekurentnosť a závažnosť symptómov pri Ménièrovej chorobe vyplynulo, že aplikácia betahistínu má byť dlhodobá, pretože až po prvých 2 mesiacoch od začatia liečby sa prejaví maximálny účinok na vertigo. *Dávku 48 mg/d považuje za dostatočnú a bezpečnú v terapii nielen Ménièrovej choroby, ale aj v terapii iných chronických závratových stavov [19].* V ďalšej svojej práci Oosterveld porovnával vplyv dávky betahistínu na dobu trvania indukovaného nystagmu u 10 dobrovoľníkov, ktorí dostávali perorálne 3 rôzne dávky betahistínu, a to 8, 16 a 32 mg. Potvrdilo sa, že skrátenie doby nystagmu záviselo od dávky betahistínu – čím bola aplikovaná dávka vyššia, tým bolo výraznejšie skrátenie doby trvania nystagmu. Maximálny efekt nastal po 3–4 hodinách pri najvyššej dávke betahistínu 32 mg [35]. Kingma et al. pozoroval vplyv výšky dávky na vestibulookulárny reflex (ďalej VOR) u chorých s paroxysmálnym vertigom. Po aplikácii dávky 16 mg/deň zaznamenal 20 % redukciu VOR, po dávke 32 mg/deň 50 % redukciu VOR [36]. Fisher a Van Eferen upozornili, že pre maximálny efekt liečby vertiga je dôležitá včasná liečba dostatočnou, t. j. plnou terapeutickou dávkou 48 mg/deň [37]. Albera sprehľadnil experimentálne a klinické štúdie z posledných rokov, pričom väčšina z nich potvrdila, že najúčinnější a zároveň bezpečná je liečebná dávka betahistínu 48 mg/deň. Zdôraznil, že liečba vertiga dávkou 48 mg/deň by mala trvať 3–6 mesiacov v závislosti od diagnózy [31]. Podľa Tighileta et al. kompenzácia statického aj dynamického vestibulárneho deficitu je podmienená často dlhodobými, prakticky niekoľko mesiacov prebiehajúcimi adaptačnými procesmi, ktoré môže podporiť prolongovaná farmakoterapia betahistínom [14]. **Výsledky oboch našich sledovaní potvrdili uvedené fakty.** V súbore chorých s Ménièrovou chorobou sme dosiahli pri liečbe vertiga, tinitu aj poruchy sluchu lepšie výsledky úvodnou dvojmesačnou dávkou 48 mg/deň v porovnaní s úvodnou dávkou 24 mg/deň. Aj po 6 mesiacoch podávania betahistínu sme pozorovali zlepšenie, predovšetkým pri vertigu

a tinite. Pri terapii vestibulárnej neuronitídy sa zaznamenala úplná obnova vestibulárnej funkcie podstatne častejšie pri dávke 48 mg/deň než pri 24 mg/deň. Až u tretiny pacientov s vestibulárnou neuronitídou liečených dávkou 24 mg/deň pretrvávala po 3 mesiacoch liečby nedostatočne kompenzovaná porucha vestibulárnej funkcie. Pri terapii dávkou 48 mg/deň to bolo len u 12 % sledovaných. V rámci hodnotenia tolerance liečby betahistínom sme v oboch sledovaniach pozorovali minimálny výskyt nežiaducich účinkov. Išlo o nezávažné prechodné ťažkosti s výskytom prevažne na začiatku liečby, pričom ani u jedného sledovaného nevyžadovali prerušenie liečby.

**Dávka 48 mg/deň sa dá dosiahnuť najefektívnejšie dávkovaním betahistínu 2 x 24 mg, kedy sa dosahuje lepšia kompliance pacienta pri rovnakej tolerancii v porovnaní s dávkovaním 3 x 16 mg [38].** V praxi toto dávkovanie znamená, že pacient užije až o 1/3 kusov tabliet menej a je pre neho pohodlnejšie užívať liek iba ráno a večer. **Pri dávkovaní 3-krát denne je väčšia pravdepodobnosť, že pacient zabudne užiť tabletku a tým dôjde k poddávkovaniu.** Je overené, že skutočne užitá priemerná denná dávka pri dávkovaní 3-krát denne je 2,33 tabletky = 37 mg/deň, nakoľko pacient za 31 dní zabudne užiť až 20 tabliet. Pri dávkovaní 2-krát denne skutočne užitá priemerná denná dávka je 1,97 tabletky = 47 mg/deň, keďže zabudne užiť za 31 dní len 1 tabletku [39].

## ZÁVER

**Betahistín je preparát, ktorý si zaslúžene vydobyl popredné miesto v terapii vestibulárneho vertiga. Hlavné indikácie jeho podávania sú Ménièrova choroba a akútna i chronická periférna vestibulárna porucha, pri ktorých potláča príznaky, dokonca ich úplne odstraňuje. Znižuje intenzitu, frekvenciu a trvanie vertiga pri Ménièrovej chorobe, okrem toho priaznivo ovplyvňuje tinitus a poruchu sluchu. Pri liečbe vestibulárnej neuronitídy podporuje reštitúciu vestibulárnej funkcie a centrálnu vestibulárnu kompenzáciu.** Je optimálnym farmakologickým preparátom, aplikácia ktorého spolu s vestibulárnym tréningom predstavuje najvhodnejší spôsob na dosiahnutie rýchlej a dostatočnej centrálnej kompenzácie. Dôležitým faktorom je však správne zvolená liečebná stratégia betahistínom, ktorá môže výrazne ovplyvniť kva-

litu života pacientov s vestibulárnou poruchou. **Poddávkovanie a predčasné ukončenie liečby ešte predtým, než dôjde k reštitúcii vestibulárnej funkcie alebo ku kompenzácii, môže viesť k dlhodobému pretrvávaniu vertiga, resp. poruchy rovnováhy, alebo k recidíve ťažkostí. Z hľadiska účinnosti je dôležitá včasná liečba dostatočnou, t. j. plnou terapeutickou dávkou 48 mg/deň, ako aj jej dostatočne dlhé podávanie. Pri akútnom vzniku vestibulárnej poruchy je vhodné podávať betahistín v uvedenej dávke po dobu najmenej 3 mesiacov, pri záchvatoch vertiga menièrskeho typu po dobu až 6 mesiacov, nakoľko aj po 6 mesiacov sa pozoruje zlepšenie.** Vedľajšie účinky sú minimálne, zväčša prechodné, s výskytom skôr v úvodnej fáze liečby. Tolerancia aj niekoľkomesačnej liečby je dobrá. Ako optimálny dávkovací režim na dosiahnutie plnej terapeutickej dávky sa v súčasnosti javí dávkovanie 2 x 24 mg.

## Literatúra

- Ganancia M. Integrated balance therapy. *International Medical News* 2005; 1: 5–6.
- Arrang JM, Garborg M, Quach TT et al. Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *Eur J Pharmacol* 1985; 111: 73–84.
- Martinez DM. The effect of Serc (betahistine hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol Suppl* 1972; 305: 29–47.
- Laurikainen E, Miller JM, Nuttall AL et al. The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 119–123.
- Dziadzioła JK, Laurikainen EL, Rachel JD et al. Betahistin increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 400–405.
- Botta L, Mira E, Valli S et al. Effects of betahistine on vestibular receptors of the frog. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 519–523.
- Unemoto H, Sasa M, Takaori S et al. Inhibitory effect of betahistine on polysynaptic neurons in the lateral vestibular nucleus. *Arch Otorhinolaryngol* 1982; 236: 229–236.
- Wang JJ et al. Dufia MB. Effects of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurons: possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. *Exp Brain Res* 1995; 105: 18–24.
- Tighilet B, Trottier S, Mourre C et al. Betahistine dihydrochloride interaction with the histaminergic system in the cat: neurochemical and molecular mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 63–73.
- Zennou-Azagui Y, Borel L, Lacour M et al. Recovery of head postural control following unilateral vestibular neurectomy in the cat. Neck muscle activity and neuronal correlates in Deiter's nuclei. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 509: 1–19.
- Lacour M, Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: the role of the histaminergic system. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 544: 15–18.
- Dufia MB. Betahistine, vestibular function and compensation: in vitro studies of vestibular function and plasticity. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 544: 11–14.
- Barresi M, Bruschini L, Li Volsi G et al. Effects of betahistine on the spatiotemporal response properties of vestibulospinal neurons to labyrinthine volleys. *Eur J Pharmacol* 2005; 515: 73–82.
- Tighilet B, Trottier S, Lacour M. Dose- and duration-dependent effects of betahistine dihydrochloride treatment on histamine turnover in the cat. *Eur J Pharmacol* 2005; 523: 54–63.
- Hicks JJ, Hicks JM, Cooley HN. e's disease. *Arch Otolaryngol* 1967; 86: 610–613.

16. Wilmon TJ, Menon GN. Betahistine in Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1976; 90: 833–840.
17. Petermann W, Mulch G. Long-term therapy of Meniere's disease. Comparison of the effects of betahistine dihydrochloride and hydrochlorothiazide. *Fortschr Med* 1982; 100: 431–435.
18. Mira E, Guidetti G, Ghilardi PL et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 73–77.
19. Oosterveld WJ, Blijleve W, Van Efferen LWM. Betahistine versus placebo in paroxysmal vertigo; a double blind trial. *J Drug Ther Res* 1989; 14: 122–126.
20. Canty P, Valentine J, Papworth SJ. Betahistine in peripheral vertigo. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 687–692.
21. Deering RB, Prescott P, Simmons RL, et al. A double-blind crossover study comparing betahistine and cinnarizine in the treatment of recurrent vertigo in patients in general practice. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 209–214.
22. Fraysse B, Bebear JP, Dubreuil C et al. Betahistine dihydrochloride versus flunarizine. A double-blind study on recurrent vertigo with or without cochlear syndrome typical of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991; 490: 1–10.
23. Albera R, Ciuffolotti R, Di Cicco M et al. Double-blind, randomized, multi-center study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 588–593.
24. Amelin AV, Skoromets AA, Gonchar MA et al. Comparative efficacy of betaserac and cinnarizine of vertigo in patients with migraine. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* 2003; 103: 43–48.
25. Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Benign paroxysmal positional vertigo: a study of two manoeuvres with and without betahistine. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25: 107–112.
26. Colletti V. Medical treatment in Meniere's disease: avoiding vestibular neurectomy and facilitating postoperative compensation. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 544: 27–33.
27. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1651–1659.
28. Jeck-Thole S, Wagner W. Betahistine: a retrospective synopsis of safety data. *Drug Saf* 2006; 29: 1049–1059.
29. Betts T, Harris D, Gadd E. The effect of two anti-vertigo drugs (betahistine and prochlorperazine) on driving skills. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 455–458.
30. Claes J, Van de Heyning PH. A review of medical treatment for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 544: 34–39.
31. Albera R. Betahistine in the treatment of Meniere's disease and other balance disturbances. Review of its efficacy and safety. *Otolaryngol* 2005; 55: 115–121.
32. Bradoo RA, Nerurkar NK, Mhapankar JB et al. Management of acute vertigo with betahistine. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2000; 52: 151–158.
33. Legent F, Calais D, Cellier D. Recurrent paroxysmal vertigo and Serac: controlled clinical trials. *Concours Med* 1988; 29.
34. Häusler R, and Liard P. Sudden peripheral vestibular deficit: Short- and long-term functional evolution. In: Lacour M, Toupet M, Denise P et al. Vestibular compensation: facts, theories and clinical perspectives. Paris, Elsevier 1989: 279–290.
35. Oosterveld WJ. Effect of betahistine hydrochloride on induced vestibular nystagmus: a double blind study. *Clin Otolaryngol* 1987; 12: 131–135.
36. Kingma H, Bonink M, Meulenbroeks A et al. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind, placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 641–646.
37. Fischer AJEM, van Efferen LWM. Betahistine in the treatment of paroxysmal attacks of vertigo; a double blind trial. *J Drug Ther Res* 1985; 10: 933–937.
38. Tran Ba Huya P and Meirand MF. Betahistine dihydrochloride in 2 or 3 doses per day: randomized, comparative, open trial in groups of patients suffering from recurrent vertigo. *J Fr OtoRhinoLaryngol* 1992; 41 (suppl 3) I–IV.
39. IMS data 2006.

**MUDr. Iveta Šramková**

Neštatná ORL ambulancia, Bratislava