

*Tomasz Litwin, Maria Barańska-Gieruszczak*

## **Farmakoterapia zawrotów głowy – ocena tolerancji i skuteczności betahistyny**

II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Artykuł dokonuje krótkiego podsumowania wstępnej diagnostyki oraz leczenia zawrotów głowy zwłaszcza z zastosowaniem betahistyny. Autorzy przeprowadzili badanie oceniające skuteczność doustnego przyjmowania Betaseru w grupie 40 pacjentów z ostrym epizodem zawrotów głowy. Wszyscy chorzy otrzymywali przez 8 tygodni doustnie Betaser 48 mg na dobę w trzech dawkach. Wyniki obserwacji potwierdziły doniesienia, że betahistyna jest bardzo efektywnym lekiem stosowanym w leczeniu zawrotów głowy – po 8-tygodniowej obserwacji stwierdzono ustąpienie lub zmniejszenie dolegliwości u 92,5% pacjentów. Jednocześnie stwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku – tylko 7,5% chorych zanotowało działania niepożądane, przy czym były to objawy gastryczne niezbyt nasilone i całkowicie ustąpiły po odstawieniu leku.

### **Summary**

The article reviews published research on the diagnostic and treatment of vertigo especially with using betahistine. Authors also made open study to assess the effect of oral betahistine in 40 patients who had acute vertigo. All these patient were treated for eight weeks by oral administration of betahistine (48 mg daily in three doses). These study confirmed that treatment with betahistine is very effective – after eight weeks of treatment regression of vertigo was achieved in 92,5% patients. The drug was also well tolerated: only 7,5% of patients reported adverse events which were gastric, minor and completely retreat after leave off betaser.

### **Wstęp**

Zawroty głowy obok dolegliwości gastrycznych, bólów głowy stanowią jedną z najczęściej zgłaszanych skarg przez pacjentów. Ze względu na to, że odczuwane są subiektywnie, indywidualnie, różnie są opisywane przez chorych: od wrażenia wirowania otoczenia, zaburzeń chodu, niestabilności postawy, zataczania się, dezorientacji, oszołomienia itp. Często połączone z nudnościami, wymiotami, zaburzeniami słuchu są na tyle nieprzyjemne dla chorego, że praktycznie zawsze szuka on pomocy u lekarza. Niestety nie zawsze są to dolegliwości ustępujące szybko po leczeniu objawowym, nierzadko są one wykładnikiem rozpoczynającej się poważniejszej choroby m.in. guza n. VIII, stwardnienia rozsianego, procesu zapalnego, udaru mózdzku lub pnia mózgu, czy też przebytego urazu czaszkowo-mózgowego stąd wymagają zawsze konsultacji otoneurologicznej.

Istnieją różne podziały zawrotów głowy mające wstępnie ułatwić rozpoznanie ich przyczyny.

Najpopularniejszy jest podział wg Drachmana i Harta (6) dzielący je na cztery grupy:

- 1) z wrażeniem ruchu
- 2) z wrażeniem słałości w nogach, omdlewania, mroczków przed oczami
- 3) z utratą równowagi
- 4) z nieokreślonymi, różnie prezentowanymi przez chorych dolegliwościami

Na podstawie tego podziału i skarg zgłaszanych można stwierdzić, że: chorzy z grup 1 i 3 są chorymi wymagającymi przede wszystkim dość szybkiego badania neuro- i laryngologicznego. Grupa 2 to głównie objawy związane z omdleniami – wymaga w pierwszej kolejności diagnostyki internistycznej w celu wykluczenia zaburzeń elektrolitowych, metabolicznych, czy też rytmu serca.

Najtrudniejsza do wstępnego zakwalifikowania jest grupa czwarta – gdzie objawy są różnorodne, skargi nie zawsze kierują lekarza na właściwą diagnostykę – aczkolwiek często są to zawroty psychogenne w przebiegu nerwic, stanach depresyjnych. W grupie tej przed włączeniem odpowiedniego leczenia przyczynowego (leki p/depresyjne) należy wykluczyć organiczne podłoże skarg.

Drugim podziałem pomagającym odpowiednio diagnozować chorych jest podział dychotomiczny na:

- zawroty pochodzenia ośrodkowego – występujące zwykle w przebiegu chorób neurologicznych jak: stwardnienie rozsiane, migrena podstawna, udary pnia mózgu lub mózdzku, przemijające ataki niedokrwienne, zespół Arnolda-Chiariego i inne
- zawroty pochodzenia obwodowego – spotykane głównie w chorobach laryngologicznych – chorobie Meniera, zapaleniu neuronu przedsionkowego, po urazach, polekowo, w łagodnych położeniowych zawrotach głowy, czy też fizjologicznie w chorobie lokomocyjnej.

Głównymi czynnikami pozwalającymi różnicować te dwie grupy są:

- w zawrotach centralnych – obecność zwykle odchyień w badaniu neurologicznym: objawów pniowych (diplopia, dyzartria, dysfagia), ogniskowych – zaburzeń siły mięśniowej, czucia powierzchownego czy głębokiego, uszkodzenia nerwów czaszkowych.
- w zawrotach obwodowych – obecność zaburzeń słuchu (szum uszny, niedosłuch), zwykle brak objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, nasilone wymioty, nieprawidłowe próby kaloryczne i stroikowe.

Działanie lekarza w leczeniu zawrotów głowy jest skierowane na leczenie objawowe (p/zawrotom głowy) oraz w zależności od ustalenia rozpoznania – leczenie przyczynowe (np. antybiotyki, ewentualnie zabieg operacyjny neurochirurgiczny lub laryngologiczny).

Wśród preparatów stosowanych do leczenia objawowego zawrotów głowy można wyróżnić kilka grup leków:

- 1) o działaniu hamującym OUN

- neuroleptyki – Fenactil (chlorpromazyna), Torecan (tietylperazyna), Haloperidol, Metoclopramid – blokujące w OUN receptory dopaminergiczne, cholinergiczne typu M, serotoninerdyczne – działające głównie p/wymiotnie

- anksjolityki – głównie benzodiazepiny – Relanium (diazepam), Oxazepam – o działaniu głównie sedatywnym, działając hamująco na OUN
  - antyhistaminowe I-generacji – Aviomarin (dimenhydrat), Diphergan (prometazyna) – również działające depresyjnie na OUN, o dość słabym jednak działaniu klinicznym
  - cholinolityki – Hioscyna (skopolamina), Atropina – hamujące układ cholinergiczny (układ przedsionkowy ma liczne włókna cholinergiczne)
- 2) leki wazoaktywne – poprawiające mikrokrążenie krwi
- antagoniści  $Ca^{2+}$  – Flunaryzyna, Cynaryzyna, Nimotop (nimodypina) – działanie tych preparatów opiera się na poprawieniu mikrokrążenia, oraz częściowo na wpływie hamującym na OUN przez blokowanie receptorów dopaminergicznych i histaminowych H1
  - antyagregacyjne i cytoprotekcyjne – preparaty Ginko Biloba (Tanakan, Bilobil, Ginkofar) oraz Preductal (trimetazydyna)
- 3) o łączonym efekcie naczyniowym i antyhistaminowym – Betaserc (betahistyna)
- Niestety oprócz preparatów miórzębu, Betasercu oraz wprowadzanego aktualnie Preductalu wszystkie pozostałe leki nie nadają się do stosowania przewlekłego, gdyż przy dłuższym stosowaniu dają poważne powikłania pod postacią:
- zespołów pozapiramidowych (efekt związany z blokowaniem receptorów dopaminergicznych przez neuroleptyki, blokery kanałów  $Ca^{2+}$ )
  - zespołów uzależnienia, paradoksalnych zaburzeń psychicznych (benzodiazepiny)
  - objawów atropinowych – suchości błon śluzowych, zaburzeń akomodacji, tachykardii i zaparć (skopolamina).

Podsumowując krótko teoretyczne możliwości terapeutyczne, działania niepożądane i efekty leczenia p/zawrotom głowy można stwierdzić, że betahistyna powinna być lekiem pozwalającym na szybkie leczenie objawowe w razie potrzeby nadającym się do przewlekłego stosowania przy dobrej tolerancji, a co bardzo istotne dla chorych bez ograniczania stylu życia w trakcie kuracji (prowadzenie samochodu, praca). Stąd zdecydowaliśmy się przeprowadzić badanie dotyczące skuteczności i tolerancji Betasercu stosowanego doustnie w dawce dobowej 48 mg w grupie pacjentów, którzy w ostrej fazie zawrotów głowy trafili pod opiekę II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

## Material i metody

Badanie przeprowadzono na grupie 40 chorych, w tym 26 kobiet i 14 mężczyzn w wieku od 18 do 68 roku życia (średnia 51 lat), chorujących na zawroty głowy o różnej etiologii.

Każdy z pacjentów przed włączeniem do badania wypełniał ankietę dotyczącą charakterystyki dolegliwości oraz był badany neurologicznie, internistycznie, miał wykonane badania CT mózgu, RTG kręgosłupa szyjnego, USG tętnic szyjnych metodą Dopplera, a w razie potrzeby przechodził specjalistyczne badania dodatkowe (laryngologiczne, ENG, audiometria, EKG metodą Holtera).

Wszyscy pacjenci otrzymywali Betaserc doustnie w dawce dobowej 48 mg ( $3 \times 2$  tabletki) przez 8 tygodni i byli poddawani kontrolnemu badaniu po 2 i 8 tygodniach.

Chorzy oceniali efekt leczenia w skali 5-stopniowej:

- pogorszenie
- brak efektu
- słaba poprawa (niewielkie zmniejszenie dolegliwości)
- wyraźna poprawa (ale zawroty nadal zdarzają się)
- całkowite ustąpienie dolegliwości.

Przed rozpoczęciem badania chorzy zostali poinformowani o konieczności zgłaszania objawów niepożądanych w trakcie terapii (szczególnie gastrycznych).

## Wyniki

Na podstawie wykonanych badań ustaliliśmy następująco etiologię zawrotów w badanej grupie:

- 60% (24 osoby) – przemijające zaburzenia krążenia mózgowego w obrębie unaczynienia kręgowo-podstawnego
- 37,5% (15 osób) – łagodne położeniowe zawroty głowy
- 2,5% (1 osoba) – zapalenie neuronu przedsionkowego.

Dane zebrane przez nas różnią się statystycznie od danych epidemiologicznych odnośnie częstości występowania poszczególnych typów zawrotów głowy – wg Brandta 40% zawrotów stanowią łagodne położeniowe zawroty, 21% to zapalenie neuronu przedsionkowego, a tylko 10% to zawroty pochodzenia naczyniowego (6). Jednak omawiając naszą grupę pacjentów trzeba stwierdzić, że byli to chorzy kierowani już do oddziału neurologicznego, a więc po pierwszej selekcji przez lekarzy pogotowia ratunkowego, rodzinnych – zakwalifikowani bardzo trafnie jako chorzy do diagnostyki neuro-, a nie laryngologicznej.

Wśród pacjentów otrzymujących Betaserc w ciągu 2 tygodni zupełne ustąpienie zawrotów głowy zgłosiło 14 osób (35%), u 18 (45%) dolegliwości znacznie zmniejszyły się, u 5 (12,5%) nastąpiła niewielka poprawa. U 3 osób (7,5%) lek odstawiono – zgłosiły pojawienie się dodatkowych dolegliwości w trakcie kuracji. Były to w dwóch przypadkach skargi gastryczne – bóle brzucha sugerujące chorobę wrzodową, w trzecim przypadku chora pomimo ustąpienia zawrotów głowy odstawiała lek z powodu pojawienia się objawów łzawienia i niespecyficznych bólów głowy, czyli zmian których nie powinno się wiązać z kuracją. Obie pacjentki z dolegliwościami gastrycznymi miały w odległym wywiadzie epizody wrzodowe, jednak zostały włączone do badania gdyż aktualnie choroba nie była czynna.

W badaniu kontrolnym przy przedłużonej terapii po 8 tygodniach nie zaobserwowano dodatkowych działań niepożądanych, ani ponownych epizodów zawrotów głowy (u osób wyleczonych).

Wszyscy pacjenci bardzo dobrze tolerowali lek. W ocenie kontrolnej leku po 8 tygodniach 18 osób (45%) podało pełną remisję, 16 (40%) znaczną poprawę, a tylko 3 osoby – 7,5% pozostało bez efektu.

## Omówienie

Betahistyna nie jest lekiem nowym, jako analog histaminy została po raz pierwszy zsyntetyzowana już w 1941 r., natomiast na swoje zastosowanie kliniczne w leczeniu zawrotów głowy musiała czekać aż do 1970 r., kiedy została zarejestrowana w Europie do łagodzenia objawów choroby Meniera (3, 4, 5).

Zsyntetyzowanie i próby leczenia betahistyną związane były z pozytywnym efektem leczenia choroby Meniera dożylnymi roztworami histaminy co jednak wiązało się z licznymi działaniami niepożądanymi jak np. bóle głowy, wymioty, pobudzenie sekrecji HCl w soku żołądkowym. Stąd powstały poszukiwania związku który by działał bardziej wybiórczo na OUN i układ przedsionkowy nie wywołując przy tym niepożądanych objawów histaminopochodnych, co częściowo wprowadzając doustny Betaserc osiągnięto.

Na początku stosowania leku nie znano jeszcze dokładnych mechanizmów działania tego związku – receptory H1 i H2 odkryto w latach 60-tych, a H3 dopiero w 1983 r. stąd efekty lecznicze próbowano różnie tłumaczyć np. pobudzeniem przez betahistynę produkcji histamininazy (enzymu rozkładającego endogenną histaminę) (1, 2, 3, 4).

Obecnie wiemy, że w ośrodkowym układzie nerwowym znajdują się trzy rodzaje receptorów histaminowych (3, 4, 7, 8):

- H1 – połączony z przemianą fosfatydyloinozytolu i drugim przekaźnikiem – jonami  $Ca^{2+}$ , którego pobudzenie powoduje typowy efekt histaminowy – rozszerzenie naczyń krwionośnych, natomiast blokowanie sedację i opóźnienie reakcji psychomotorycznych.
- H2 – połączony z cyklazą adenylową i drugim przekaźnikiem cAMP, pobudzenie powoduje działanie antynocyceptywne oraz nasila sekrecję prolaktyny.
- H3 – receptor presynaptyczny o funkcji autoreceptora, którego pobudzenie zmniejsza syntezę i uwalnianie histaminy, a także innych neuroprzekaźników.

Efekt kliniczny betahistyny związanej jest z:

- poprzez działanie agonistyczne na receptory H1 z –rozszerzeniem naczyń ucha wewnętrznego, tętnic kręgowych i podstawnej – co powoduje poprawę krążenia krwi w tych rejonach (2, 7)
- poprzez działanie antagonistyczne na receptory H3 – wzrostem ilości histaminy w przestrzeni synaptycznej nasilając działanie agonistyczne na H1, a także powoduje wzrost uwalniania innych neurotransmitterów w OUN między innymi serotoniny w pniu mózgu hamującej aktywność jąder przedsionkowych (3, 4, 5).

Ten podwójny mechanizm działania powoduje, że betahistyna jest skuteczna w zawrotach głowy ośrodkowych (poprawa przepływu w układzie kręgowo-

podstawnym), jak i obwodowych (zmniejsza aktywność jąder przedsionkowych, poprawia mikrokrążenie w obrębie ucha wewnętrznego) (3, 4, 6, 8, 9).

Biorąc po uwagę inne wskazania do stosowania betahistyny ciekawe są doniesienia Rivery i Meyera (7, 9) na temat wpływu na poprawę funkcji poznawczych w testach neuropsychologicznych (m.in. Wechslera, Global Change Rating) u pacjentów z niewydolnością krążenia mózgowego i otępieniem naczyniopochodnym – jednak wymagają one dalszych badań potwierdzających te obserwacje.

## Wnioski

- Podawanie doustne Betasercu  $3 \times 16$  mg jest skuteczne w leczeniu większości zawrotów głowy.
- Przedłużone podawanie leku – 8 tygodni wiąże się z większym odsetkiem całkowitych remisji, jednocześnie zabezpiecza chorych przed nawrotem dolegliwości, bez nasilenia działań niepożądanych.
- Kuracja betahistyną w żaden sposób nie ogranicza trybu życia chorego (prowadzenie samochodu, praca).
- Betaserc jest lekiem dobrze tolerowanym przez chorych.
- Dodatkowym atutem leku, co wymaga jednak dalszych badań, może być korzystny wpływ na poprawę zdolności poznawczych pacjentów w przebiegu zespołów otępiennych naczyniopochodnych związany z poprawą krążenia mózgowego.

## Piśmiennictwo

1. Arrang J.M., Garbarg M., Quach T.T., Yeremian E. et al.: Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *European Journal of Pharmacology* 1985, 111, 73–84
2. Dziaziola J.K., Laurikainen E.L., Rachel J.D., Quirk W.S.: Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999, 120 (3), 400–405
3. Janczewski G.: Zawroty głowy. *Solvay Pharma* 1995
4. Janczewski G., Pierchała K.: Betahistyna w leczeniu zawrotów głowy. *Otolaryngol. Pol.* 1995, 49, supl. 19, 1–8
5. Kubickowa J.: The effects of betahistine on the function of equilibrium system. *Otolaryngol. Pol.* 1997, supl. 25; 230–239
6. Prusiński A.: *Neurologia Praktyczna*. PZWL, 1998, 156–160
7. Rivera V., Meyer Stirling J., Baer P., Faibish G. et al.: Vertebrobasilar Arterial Insufficiency with Dementia. Controlled Trials of Treatment with Betahistine Hydrochloride. *Journal of The American Geriatrics Society*, 1994, 22, 9, 397–406
8. Wang J.J., Dutia M.B.: Effects of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurones: possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. *Exp. Brain. Res.* 1995, 105, 18–24.
9. Van Cauwenberge P.B., De Moor S.E.G.: Physiopathology of H3-Receptors and Pharmacology of Betahistine; *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997, supl. 526, 43–46