

# Betahistyna w terapii zawrotów głowy

Elżbieta Czarnecka, Bogusława Pietrzak

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel. 42 677 91 81, e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

**Betahistine in vertigo treatment** · Vertigo and tinnitus are often symptoms of different psychosomatic dysfunctions. They are caused by asymmetrical signals from peripheral to central vestibular system and asymmetry of the function of the central nervous system. The treatment of vertigo is basically symptomatic because of difficulties in determination of the etiology of the disease. There are many neurotransmitters involved in the signal transmission in the peripheral and the central vestibular system (glutamate, acetylcholine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, histamine). The mechanism of action of drugs in vertigo is based on the influence on the functioning of these neuromediators. Betahistine (Betaserc, Histimerck, Microser, Verhist) is an analogue of L-histidine, the immediate precursor of histamine with both central and peripheral effects. Betahistine is a  $H_1$ -receptor agonist and antagonist of the presynaptic  $H_3$ -receptors and enhances the release of histamine. The drug causes vasodilation and improves microcirculation enhancing labyrinth blood flow. Betahistine causes depolarization of the vestibular neurons by acting on  $H_1$ -receptor which impairs asymmetric functioning of the neurons. The drug can regulate alertness and increase sensorimotor activity and accelerate/improve compensation. Betahistine is an effective drug with minimal side effects and could be useful in chronic vertigo treatment.

**Keywords:** vertigo, treatment, betahistine.

© Farm Pol, 2009, 65(10): 694-696

Zawrót głowy (vertigo) jest złudzeniem ruchu wirowego, któremu podlega chory lub jego otoczenie. W różnych zespołach i jednostkach chorobowych czas trwania vertigo może być różny (sekundy, minuty, godziny, tygodnie, miesiące).

Za zachowanie równowagi odpowiedzialne są: układ przedsionkowy, narząd wzroku, mózdzek oraz czucie proprioceptywne. Woreczek, łagiewka i przewody półkoliste należące do układu przedsionkowego tworzą błędnie przedsionkowy. Utrzymanie prawidłowej równowagi zapewniają informacje dochodzące z błędnie przedsionkowego i rozmieszczonych w całym ciele receptorów czucia proprioceptywnego.

Odbierane są one przez komórki zwoju przedsionkowego oraz nerw przedsionkowy w błędnie, a docierają do jąder przedsionkowych w pniu mózgu. Te z kolei wysyłają aksony do innych okolic mózgowia i rdzenia kręgowego, głównie do mózdzka, wzgórze, jąder ruchowych mięśni szyi i karku oraz do jąder ruchowych nerwów czaszkowych [1, 2].

Zawroty głowy i zaburzenia równowagi pojawiają się wówczas, gdy sygnały docierające z receptorów czuciowych do ośrodkowej części układu przedsionkowego są asymetryczne lub występuje asymetria w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Vertigo jako objaw towarzyszy różnym procesom patologicznym uszkadzającym układ przedsionkowy w części obwodowej lub ośrodkowej, a często na różnych poziomach równocześnie.

Uszkodzenie obwodowe dotyczy patologii występujących w uchu zewnętrznym, środkowym lub wewnętrznym (np. choroba Meniere'a). Uszkodzenie ośrodkowe występuje przy zaburzeniach krążenia w OUN, niewydolności w układzie tętniczym kręgowo-podstawnym, urazach czaszkowo-mózgowych, stanach zapalnych opon mózgowych i mózgu, guzach, chorobach demielinizacyjnych, padaczkę czy migrenie. Vertigo może mieć również podłoże ogólnoustrojowe, np. choroby układu krążenia, miażdżyca, zatrucia lekami oraz psychogenne.

Częstą przyczyną zawrotów jest choroba Meniere'a. Charakteryzuje się ona triadą objawów: zawroty głowy, niedostuch oraz szumy uszne. Natomiast etiologia choroby pozostaje nieznana, towarzyszy jej wodniak błędnie.

Zawroty głowy są powodem zgłaszania się do lekarzy pierwszego kontaktu 5–10% pacjentów. Ponadto są powodem wielu konsultacji laryngologicznych i neurologicznych, a powyżej 65 roku życia problem dotyczy aż 50% populacji.

Przyczyną w większości przypadków są choroby laryngologiczne (około 50%), rzadziej neurologiczne (około 5%). Wielokrotnie etiologia zawrotów nie jest

znana. Natomiast podłoże neurochemiczne choroby jest dość dobrze poznane i udokumentowane. W obwodowym oraz ośrodkowym układzie przedsionkowym obecne są różne neuroprzekaźniki, z których kilka ma szczególne znaczenie w prawidłowym jego funkcjonowaniu.

Glutaminian, główny pobudzający neuroprzekaźnik, będący endogennym ligandem receptora AMPA (kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego) modulującego transmisję w większości regionów mózgu oraz receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), występującego także w ośrodkowych neuronach przedsionkowych, a mającego znaczenie w modulowaniu długotrwałej transmisji synaptycznej [3]. Antagoniści receptorów NMDA mogą ułatwiać procesy kompensacji przedsionkowej, jednakże nie znalazły dotychczas zastosowania w terapii zawrotów.

Acetylocholina jest agonistą obwodowych i ośrodkowych receptorów muskarynowych (M) oraz receptorów nikotynowych (N) w jądrach przedsionkowych [3]. Zaliczana jest do ośrodkowych neurotransmiterów pobudzających. Leki cholinolityczne hamują pobudliwość jąder przedsionkowych, ale ze względu na liczne objawy niepożądane związane z ich podstawowym działaniem, nie są wykorzystywane w terapii zawrotów.

Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym, obecnym również w jądrze przedsionkowym środkowym i w drogach przedsionkowo-mózdkowych [4]. GABA jest agonistą dwóch typów receptorów – GABA-A oraz GABA-B, których pobudzenie wpływa hamująco na drogi przedsionkowe. Benzodiazepiny, które są agonistami receptora GABA-A hamują układ przedsionkowy. Takie działanie wykazuje także baklofen, agonista receptora GABA-B.

Histamina jest aminą biogenną wpływającą na różne funkcje mózgu i wywierającą różne efekty fizjologiczne. Jest mediatorem odpowiedzi alergicznych, ma znaczenie w regulacji procesów czuwania, termoregulacji, czynności przysadki. W ośrodkowym układzie nerwowym spełnia rolę neuroprzekaźnika. Histamina działa przez trzy typy receptorów:  $H_1$ ,  $H_2$  i  $H_3$ . Receptor  $H_3$  jest receptorem presynaptycznym i jego pobudzenie hamuje uwalnianie histaminy. Pobudzenie receptorów  $H_1$  i  $H_2$  wywołuje odpowiedź w jądrach przedsionkowych [3, 5], a leki przeciwhistaminowe (blokery receptora  $H_1$ ) przenikające do ośrodkowego układu nerwowego, znoszą objawy choroby lokomocyjnej.

Mechanizm działania histaminy oraz jej analogów może być zarówno obwodowy, jak i ośrodkowy. W OUN znajduje się ona w różnych strukturach, a obecność receptorów histaminowych w kompleksie jąder przedsionkowych sugeruje, że histamina odgrywa dużą rolę w regulacji funkcji układu przedsionkowego.

Wpływ innych neuromediatorów – noradrenaliny czy dopaminy na układ przedsionkowy jest mniej

poznany i wydaje się, że mają one mniejsze znaczenie w jego prawidłowym funkcjonowaniu.

Farmakoterpia zawrotów głowy stanowi wciąż znaczący problem kliniczny. Lekiem mającym duże znaczenie w leczeniu vertigo jest betahistyna, posiadająca wyjątkowy mechanizm działania. Jest ona syntetycznym analogiem histaminy – dichlorowodorek betahistyny (Betaserc, Histimerck, Microser, Verhist) jest słabym agonistą receptorów  $H_1$ , a silnym antagonistą presynaptycznych receptorów  $H_3$ , przez co zwiększa uwalnianie histaminy. Rozszerza naczynia i usprawnia mikrokążenie, zwiększając przepływ naczyniowy w obrębie błędniaka. Depolaryzuje również komórki jąder przedsionkowych poprzez wpływ na receptory  $H_1$ , co osłabia asymetryczną aktywność neuronów. Zmniejsza także wyładowania spoczynkowe w receptorach bańki, obniżając w ten sposób asymetrię funkcjonowania układu przedsionkowego. Badania doświadczalne na zwierzętach wskazują również na potencjalny udział receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych w działaniu betahistyny w uchu środkowym. Zwiększając uwalnianie histaminy lek może nasilać proces czuwania, co skutkuje zwiększoną aktywnością sensomotoryczną i poprawą procesów kompensacji [6]. Betahistyna osłabia zawroty niezależnie od przyczyny ich powstawania. Nie zwiększa przepuszczalności naczyń włosowatych i nie wpływa na tętnicze ciśnienie krwi. Maksymalne stężenie osiąga w surowicy po 3 godzinach od podania, wydalą się przez nerki w postaci metabolitu.

Przeciwwskazaniem do stosowania leku są: choroba wrzodowa, guz chromochłonny nadnerczy oraz astma oskrzelowa. Nie zaleca się podawania betahistyny w ciąży, okresie karmienia piersią oraz u dzieci przed 14 rokiem życia. Do objawów niepożądanych należą: bóle głowy, wysypki skórne oraz objawy żołądkowo-jelitowe.

Lek podawany przez kilka miesięcy pozwala w znacznym stopniu zmniejszyć niekorzystne objawy występujące w zaburzeniach ośrodkowej części układu równowagi, a poprawa utrzymuje się dość długo.

Betahistyna zastąpiła histaminę (stosowaną w latach 60.) w leczeniu choroby Meniere'a. Mechanizm jej działania polega prawdopodobnie na obniżeniu ciśnienia endolimfatycznego poprzez poprawę mikrokążenia oraz hamowaniu aktywności jąder przedsionkowych. Różne prace wskazują na dużą skuteczność betahistyny w tej chorobie [7, 8]. James i Burton dokonali analizy 7 badań klinicznych z betahistyną. Autorom nie udało się jednoznacznie ustalić skuteczności leku, jednakże wskazują na liczne niedociągnięcia dotyczące zarówno diagnostyki, jak i zastosowanych metod badawczych [9].

Zawroty głowy i zaburzenia równowagi pojawiają się wówczas, gdy sygnały docierające z receptorów czuciowych do ośrodkowej części układu przedsionkowego są asymetryczne lub występuje asymetria w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego.

Betahistyna cieszy się szczególnym uznaniem w Europie, również autorzy polscy opublikowali szereg badań dotyczących tego leku. Kantor i Jurkiewicz ocenili wpływ betahistyny na zawroty głowy o różnej etiologii u 42 chorych porównując ją z cynaryzyną, flunaryzyną i winpocetyną [10]. Betahistyna była najskuteczniejszym lekiem zastosowanym zarówno w obwodowych, jak i ośrodkowych zaburzeniach układu równowagi. Morawiec-Sztandera prześledziła wpływ betahistyny na zawroty i szумы uszne [11]. Preparat Betaserc podawano 30 pacjentom podzielonym na dwie grupy. Wszyscy otrzymywali lek w dawce 48 mg/dobę, jedna grupa w trzech podzielonych dawkach, a inna w dwóch. Ustąpienie zawrotów lub ich osłabienie oraz zmniejszenie szumu usznego było podobne w obu grupach pacjentów. Jurkiewicz i wsp. [12] w badaniach ankietowych dotyczących oceny leku zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów stwierdzili, że betahistyna zmniejszała intensywność zawrotów, zaburzeń chodu oraz nudności, nie wpływa natomiast znacząco na zaburzenia słuchu i szумы uszne. Nowak i Szymiec [13] ocenili skuteczność betahistyny (48 mg/dobę) w leczeniu zawrotów głowy o różnej etiologii (najczęściej zaburzenia naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego i ucha wewnętrznego). Pacjenci wykazywali poprawę zazwyczaj już w pierwszych tygodniach leczenia. Jednakże optymalne efekty obserwowano po kilku miesiącach terapii, dlatego zaleca się stosowanie leku przez 2–3 miesiące.

Salami i wsp. [7] stwierdzili, że betahistyna znacznie statystycznie przewyższała placebo w redukcji intensywności i częstotliwości napadów zawrotów. Natomiast Fraysse i wsp. [8] dowodzą, że betahistyna podczas 60 dniowej terapii redukowała częstość zawrotów oraz czas ich trwania w większym stopniu niż flunaryzyna, czy inni antagoniści wapnia. Jednakże są też prace, w których nie obserwowano skutecznego działania leku [14, 15]. Nie wykazano znamiennego wpływu betahistyny na szумы uszne [9]. Poprawę zarówno subiektywną, jak również udokumentowaną w badaniach elektrofizjologicznych stwierdzili też inni klinicyści [12, 16–18].

Ze względu na niewielkie działania niepożądane oraz obserwowaną skuteczność, lek jest zalecany do długotrwałej terapii zawrotów głowy. Również duże znaczenie ma fakt, że betahistyna nie upośledza zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych [19].

Niestety wciąż jeszcze nie dysponujemy wieloośrodkowymi, randomizowanymi, prawidłowo kontrolowanymi badaniami klinicznymi, które jednoznacznie mogłyby ocenić skuteczność tego leku.

### Podsumowanie

Jak wynika z wielu badań klinicznych dichlorowodorku betahistyny, będący syntetycznym analogiem

histaminy, stosowany w dawce 48 mg/dobę jest skutecznym lekiem w leczeniu zawrotów głowy o różnej etiologii. Poprawa następuje dość szybko, ale optymalny efekt występuje po 2–3 miesiącach stosowania. Podawany nawet przez dłuższy okres rzadko powoduje objawy uboczne i nie upośledza zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych. Do tej pory brak jednak kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych na dużych grupach pacjentów, dotyczących tego leku.

Otrzymano: 2009.07.23 · Zaakceptowano: 2009.08.10

### Piśmiennictwo

1. Czarnecka E., Andrzejczak D.: Farmakologia układu przedsionkowego. *Vertigoprofil*. 2008, 2(3), 10–17.
2. Baloh R.W., Honrubia V.: Clinical neurophysiology of the vestibular system. *Contemp. Neurol. Ser.* 1989, 18, 1–21.
3. De Waele C., Mühlethaler M., Vidal P.P.: Neurochemistry of the central vestibular pathways. *Brain Res. Rev.* 1995, 20, 24–26.
4. Van Neerven J., Pompeiano O., Collewin H.: Depression of the vestibulo-ocular and optokinetic responses by intrafloccular microinjection of GABA-A and GABA-B agonists in the rabbit. *Arch. Ital. Biol.* 1989, 127, 243–263.
5. Serafin M., Khateb A., Waele C.: *In vitro* properties of medial vestibular neurons. [w:] *Vestibular and brain stem control of eye, head, and body movements*. Shimazu H., Shinoda Y. (red). Karger AG. 1992, 111–121.
6. Lacour M., Sterkers O.: Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanism of action. *CNS Drugs*. 2001, 15, 853–870.
7. Salami A., Dellepiane M., Tinelle E., Jankowska B.: Double blind study of betahistine and placebo in the treatment of Ménière's syndrome [in Italian]. *Il Valsalva* 1994, 60, 302–312.
8. Freysse B., Bebear J.P., Dubreuil C., Berges C., Dauman R.: Betahistine dihydrochloride versus flunarizine. A double-blind study on recurrent vertigo with or without cochlear syndrome typical of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1991, 490, 1–10.
9. James A.L., Burton M.J.: Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, 1, 1–22.
10. Kantor I., Jurkiewicz D.: Ocena zastosowania dichlorowodorku betahistyny w leczeniu zawrotów głowy o różnej etiologii na podstawie badań videonystagmograficznego. *Pol. Merk. Lek.* 2006, 20, 318–321.
11. Morawiec-Sztandera A.: Fizjologia układu równowagi. *Vertigoprofil*. 2008, 2(3), 18–27.
12. Jurkiewicz D., Kantor I., Usowski J.: Ocena zastosowania dichlorowodorku betahistyny w leczeniu zaburzeń układu równowagi na podstawie analizy ankiet wypełnionych przez lekarzy i chorych. *Pol. Merk. Lek.* 2006, 21, Supl. 1, 2–12.
13. Nowak K., Szymiec E.: Skuteczność kliniczna Betasercu w monoterapii zawrotów głowy o różnej etiologii. *Otolaryngologia Polska*. 2006, LX, 6, 981–984.
14. Ricci V., Sittoni V., Nicora M.: Efficacy and safety of betahistine hydrochloride versus placebo in Ménière's disease. *Rivista Italiana Otorinolaringologia Audiologia Foniatria*. 1997, 7, 347–350.
15. Schmidt J.T., Huzing E.H.: The clinical drug trial in Ménière's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1992, 497, 1–189.
16. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M.: Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo. A double blind, randomised clinical study. *Clin. Drug Invest.* 2005, 25, 377–389.
17. Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M.: Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta analysis. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2006, 26, 208–215.
18. Pawlak-Osińska K., Kaźmierczak H.: Farmakoterapia betahistyną zaburzeń przedsionkowych w niewydolności krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej. *Otolaryngologia*. 2007, 6, 50–54.
19. Betts T., Harris D., Gadd E.: The effects of two anti-vertigo drugs (betahistine and prochlorperazine) on driving skills. *Br. J. Pharmac.* 1991, 32, 455–458.