

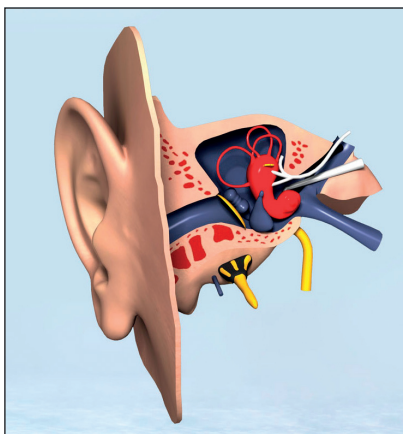


Препечатано от
Брой 5, Година XVII
Октомври 2020

Delphi консенсус за приложение на betahistine при болестта на Мениер за удължаване на ремисията



Delphi консенсус за приложение на betahistine при болестта на Мениер за удължаване на ремисията



Betahistine е ефективно и безопасно профилактично лечение при пациентите с болест на Мениер, което води до понижаване на броя и тежестта на епизодите на световъртеж, според консенсус на европейски експерти в областта, публикуван в International Journal of Otolaryngology (1). По време на пристъп е по-ефикасен, ако с прилага в комбинация с други медикаменти.

Болестта на Мениер (Menière's disease - MD), наричана още идиопатичен ендолимфатичен хидропс и рекурентен лабиринтит, е заболяване на вътрешното ухо, чиито основни симптоми са периодични световъртежни кризи (епизодични симптоми на замайване при промяна на позицията на главата), променлива по степен загуба на слуха, шум (тинитус) и чувство за пълнота

или натиск в засегнатото ухо.

Най-често флукуиращите слухови симптоми са едностранни (намаление на слуха, съпроводено с шум в същото ухо), но е възможно и билатерално засягане.

Етиологията на MD е все още обект на дискусии. Според някои автори заболяването е резултат от различни фактори – генетични или от околната среда, според други то се обуславя от обструкция на оттока на ендолимфата и свръхкумулация на ендолимфа, довеждаща до раздуване на мембранозния лабиринт (2). Причини за хидропса могат да бъдат свръхпродукция на ендолимфа, нарушен отток в дуктус ендолимфатикус или дуктус реюниенс или нарушена абсорбция в ендолимфния сак.

Остро настъпващата дилатация на лабиринта уврежда структурите на вътрешното ухо и е причина за симптомите. Увредата на кохлеарните hair cells (сензорните космени клетки в органа на Corti) предизвиква в началото преходен слухов спад за ниските честоти. С прогресията на заболяването увредата става окончателна. В крайните стадии се засягат всички честоти – панкохлеарна увреда.

Диагностични критерии за дефинитивна Мениерова болест (3):

1. Два или повече пристъпа от системен световъртеж с продължителност от най-малко 20 минути до 12 часа
2. Потвърдено с аудиометрия поне веднъж едностранно звукопроводно снижение на слуха за ниските до средни честоти преди, по време или след пристъп
3. Флукуиращи слухови симптоми/промяна в слуха, тинитус и/или чувство за пълнота в засегнатото ухо
4. Липса на друго заболяване, обясняващо симптомите

Данните от проучвания сочат, че роля при възникването на MD играят инфекциозни, имунологични и дори психологични фактори (4). MD често се асоциира с други заболява-

ния като мигрена или автоимунни болести (5).

Тъй като етиологията на MD е неуточнена, терапевтичните стратегии са многобройни и предимно емпирични.

Медикаментозното лечение на MD зависи в най-голяма степен от фазата на болестта, като се разделя на терапия на острите рекурентни епизоди (атаки) и профилактично лечение, което се прилага в извънпристъпния период (по време на ремисия).

За постигане на контрол върху епизодите на световъртеж по време на остри пристъпи се използват антиеметици и медикаменти, потискащи вестибуларния апарат, като бензодиазепини, антихистамини, антихолинергични и антидопаминергични средства.

Част от тях упражняват и допълнителен благоприятен анксиолитичен ефект. Продължителното им приложение, обаче, е асоциирано с нежелани ефекти като гадене, повръщане и нарушена вестибуларна компенсация (6).

Поради предполагаемата автоимунна генеза на MD се използват и кортикостероиди, които могат да редуцират тежестта на пристъпа и да улеснят възстановяването на слуха и на равновесието. Прилагат се и осмотични диуретици (mannitol или glycerol 10%), както и минимално инвазивни интервенции (декомпресия на ендолимфатичния сак, поставяне във външното ухо на устройство на Meniett за осигуряване на микроналягане/контрапулсации през тимпаностомична вентилационна тръба).

Профилактичното лечение по време на междупристъпните периоди има за цел да понижи броя и тежестта на острите епизоди на системен лабиринтен световъртеж, да облекчи хроничните симптоми и да предотврати прогресията на болестта, особено загубата на слуха и нарушеното равновесие.

При около 2/3 от пациентите честотата и тежестта на пристъпите мо-

гат да бъдат намалени чрез спазване на диета и ограничаване на кофеина, алкохола и никотина. Симптомите могат да се сведат до минимум и чрез контролиране на стреса, на умората и на алергиите.

Все още, обаче, няма терапия, която да е с доказана ефикасност по отношение на дългосрочното запазване на слуха.

Най-широко използваният в Европа медикамент за лечение на пациентите с MD е betahistine* – хистамино-подобна молекула, чието основно действие е намаляване на броя (превенция) на атациите на спонтанно (непредвидимо) вертиго – най-неприятния и смущаващ симптом на заболяването.

Данните от предклинични и клинични проучвания показват широк спектър от потенциални модифициращи заболяването ефекти на betahistine (7). На първо място, той модулира хистаминергичната невротрансмисия чрез частичен агонистичен ефект по отношение на хистамин H1-рецептора.

Betahistine има, обаче, мощни антагонистични свойства по отношение на хистамин H3 рецептора (силен H3 антагонист и слаб H1 агонист), индуцирайки повишен оборот и освобождаване на хистамин. На второ място betahistine оказва влияние върху съдовете в кохлеята (stria vascularis), в резултат на което се свързва с дозо-зависимо подобряване на микроциркулацията на вътрешното ухо.

На трето място, медикаментът оказва влияние върху възбудимостта на невроните и генерирането на спайкове от невроните в латералните и медиалните вестибуларни ядра.

Възможно е благоприятните ефекти на betahistine по отношение на световъртежа да се осъществяват както от него самия, така и от метаболита му aminoethyl pyridine. Данните от няколко проучвания и научни обзори показваха, че хистаминовият H3 рецептор играе ключова роля при вестибуларната компенсация, възстановяването на по-

ведението и намаляване на симптомите (8).

Данните от няколко изпитвания показват благоприятен терапевтичен ефект на betahistine по отношение на симптомите на световъртеж както при болестта на Мениер, така и при вестибуларно вертиго.

Поради съществуващите несъответствия в литературата и с цел дефиниране на най-добрите критерии за клиничната практика по при терапията на MD, е проведена Европейска консенсусна конференция с цел да се направи с помощта на Delphi метода оценка на приложението на betahistine при болестта на Мениер.

Делфи прогностичният метод (известен още като estimate-talk-estimate - ETE) се използва за взимане на решение посредством инте-



рактивна комуникация между група експерти, които са лидери за взимане на решение в дадена област. Името му произхожда от митичния Делфийски оракул. Чрез ETE се цели постигането на съгласие (консенсус) и предоставянето на препоръки от експерти по отношение на неуточнен въпрос.

В Европейската консенсусна конференция за betahistine е използван въпросник, съставен от 15 твърдения, всяко от тях подразделено на четири или повече елемента. Този въпросник е раздаден на 80 европейски експерти от 10 държави, които са определили до каква степен са съгласни с твърдението според 5-точкова скала: 1 = абсолютно несъгласен, 2 = несъгласен, 3 = съгласен,

4 = повече от съгласен и 5 = абсолютно съгласен. Постигнат е консенсус, когато сумата от показателите 1 и 2 или 3, както и сумата от 4 и 5 е достигнала 66%.

Резултати:

1. Приложение и дозировка на betahistine по време на остри епизоди и извънпристъпните фази. По отношение на приложението на betahistine за намаляване на честотата и тежестта на епизодите на световъртеж по време на междупристъпната фаза на MD, е постигнат пълен консенсус за ползите (87% съгласие) и за това, че той е медикамент на първи избор (71% съгласие).

На базата на наличните научни данни е постигнат консенсус, че дозата на betahistine за профилактична терапия може да варира в хода на времето (78% съгласие), като препоръчаната дозировка е между 32 и 48 mg/ден (97% съгласие).

66% от експертите са съгласни, че betahistine не е от полза по време на остър пристъп, тъй като през този период има ниска ефикасност (88% съгласие). Той може, обаче, да се прилага в комбинация с други терапии (72% съгласие). За дозировката при остър пристъп не е постигнат консенсус.

2. Профилактика на кризи на Тумаркин (нестабилност и внезапни непровокирани падания поради нарушено равновесие): роля и дозировка на betahistine. Медикаментът е определен като неэффективен при терапията на кризи на Тумаркин (90% съгласие) и от полза само в комбинация с други лекарствени средства (66% съгласие).

3. Роля на betahistine при лечението на слуховите симптоми (намален слух, шум и/или чувство на пълнота в ухото). По отношение на прогресивната загуба на слуха, ефикасността на медикамента е ниска (81% съгласие); според експертите betahistine не повлиява чувството на пълнота в ухото (67% съгласие), а по отношение на шума в ушите е от полза само кога-

то се комбинира с други медикаменти (71% съгласие).

4. Продължителност на терапията с betahistine. Експертите са разпитани и за продължителността на лечението на базата на броя на рекурентните пристъпи на болестта през последните шест месеца. Според 88% от тях е удачно провеждането на 3-месечен курс при 1-3 кризи, като той може да се удължи до шест месеца, в зависимост от състоянието на пациента (96% съгласие).

При случаите с 4 до 10 кризи през последните шест месеца се смята за удачно лечението да продължи шест месеца (67% съгласие), с възможност за удължаване до една година, отново в зависимост от състоянието на пациента (79% съгласие).

При повече от 10 пристъпа по време на референтния период препоръчаната продължителност на терапията е поне три месеца (66% съгласие), шест месеца (89% съгласие) и шест месеца, с възможност за удължаване до една година (90% съгласие). Не е постигнат консенсус относно продължителност на терапията >1 година.

5. Приложение на betahistine в зависимост от пола и възрастта. Постигнато е съгласие, че ефикасността на betahistine не зависи нито от възрастта, нито от пола на пациентите с MD. Не е постигнат консенсус по отношение на специфичните възрастови групи.

6. Приложение на betahistine в зависимост от съпътстващите заболявания. Когато MD е асоци-

ирана с мигрена, експертите са постигнали съгласие по отношение на приложението на betahistine, но само в комбинация с антимиგრенозни медикаменти (86% съгласие). При съчетание с тревожно-депресивни нарушения betahistine може да се комбинира само с антидепресанти или анксиолитици (93% съгласие).

7. Странични ефекти, безопасност и ефикасност на betahistine. На базата на клиничния си опит, експертите посочват стомашните оплаквания като най-честите нежелани явления, обусловени от приема на betahistine (90% съгласие). Те определят това лекарствено средство като безопасно, с 10% вероятност за странични ефекти (91% съгласие).

Основавайки се на опита си и имайки предвид, че основното приложение на betahistine при пациентите с MD е за облекчаване на епизодите на световъртеж, експертите смятат, че броят и интензитетът на пристъпите, клиничното изследване на равновесието и попълването на въпросници за качеството на живота са най-добрите средства за оценка на ефикасността на този медикамент.

На базата на личния си клиничен опит, участниците в консенсусната конференция подкрепят предписването на betahistine при MD за понижаване на броя и на тежестта на спонтанните епизоди на световъртеж, особено в извънпристъпния период на болестта.

Пристъпите на вертиго, които са

с продължителност най-малко 20 минути, влошават сериозно качеството на живот на пациентите с MD, поради което е много важно да се постигне удължаване на продължителността на ремисиите. (3B)

* betahistine dihydrochloride (Emperin на Egis) е регистриран в България

** <http://meniett.com/for-physicians/menieres-disease>

Използвани източници:

1. Casani A., Navari E., Guidetti G. et al. Good clinical approach: Delphi consensus for the use of betahistine in Menière's disease. International Journal of Otolaryngology 2018 doi: org/10.1155/2018/5359208 www.hindawi.com/journals/ijoto/2018/5359208
2. Paparella M., Djalilian H. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease. Otolaryngologic Clinics of North America 2002;35:529-545
3. Lopez-Escamez J., Carey J., Chung W. et al. Diagnostic criteria for Menière's disease Consensus document of the Bárány Society, The Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. Journal of Vestibular Research 2015; 25(1):1-7 <https://content.iospress.com/articles/journal-of-vestibular-research/yes00549>
4. Eagger L., Luxon M., Davies R. et al. Psychiatric morbidity in patients with peripheral vestibular disorder: a clinical and neuro-otological study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1992;55:383-387 www.jnnp.bmj.com
5. Liu Y., Xu H. The intimate relationship between vestibular migraine and Meniere Disease: a review of pathogenesis and presentation. Behavioural Neurology 2016, Article ID 3182735 www.hindawi.com/journals/bn
6. Antonio S., Friedman R. Menière's disease. Neurotology 2005;621-638 www.sciencedirect.com/book/9780323018302/neurotology
7. Lacour M., van de Heyning M., Tighilet B. Betahistine in the treatment of Meniere's disease. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2007;3:429-440 www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal
8. Tighilet B., Trottier C., Chotard M. et al. Betahistine dihydrochloride interaction with the histaminergic system in the cat: neurochemical and molecular mechanisms. European Journal of Pharmacology 2002;446: 63-73 www.journals.elsevier.com/european-journal-of-pharmacology

Изводи за клиничната практика:

- Betahistine е средство на първи избор за лечение на световъртежа при пациенти с болест на Мениер в извънпристъпния период, с препоръчвана доза между 32 и 48 mg/ден, която може да се адаптира според състоянието на пациента
- Времетраенето на терапията се определя от броя на пристъпите през последните 6 месеца: при 1 до 3 пристъпа betahistine трябва да се прилага в продължение поне на 3 месеца, като лечението може да се удължи до 6 месеца; при 4 до 10 или >10 пристъпа медикаментът

може да се приема за 6 месеца до 1 година; няма данни за профила на безопасност от прием >1 година

- Терапевтичните резултати не се повлияват от възрастта и от пола

● При наличие на съпътстващи заболявания бетахистин може да се използва в комбинация с антимигренозни средства или анксиолитици и/или антидепресанти

- Бетахистин има отличен профил на поносимост, като странични ефекти (предимно стомашни оплаквания) се наблюдават при <10% от лекуваните.

emperin[®]

betahistine



Стабилност и баланс

Терапевтични показания:
Лечение на Мениеров синдром,
симптомите на който могат да
включат световъртеж, шум в
ушите и загуба на слух

Лекарствен продукт по лекарско предписание.
Дата на последно одобрена КХП на продукта 31.08.2017
BG 20 EMP 005 - РА ИАЛ-36906/10.09.2020



За пълна информация:
ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6
тел.: 02/ 987 60 40
www.egis.bg