

ОБЗОР / REVIEW

ЛЕЧЕНИЕ НА СВЕТОВЪРТЕЖ В НЕВРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ НА СВЕТОВЪРТЕЖ
В НЕВРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА*Ив. Миланов*

*Университетска многопрофилна болница
за активно лечение по неврология и
психиатрия „Св. Наум”,
Медицински Университет София*

ABSTRACT

TREATMENT OF VERTIGO
IN THE NEUROLOGICAL PRACTICE*I. Milanov*

*University Multiprofile Hospital
for Active Treatment in Neurology and
Psychiatry „St. Naum”,
Medical University Sofia*

Вертигето се среща често в неврологичната практика, защото е симптом на множество различни синдроми, а не самостоятелно заболяване. Дължи се на невросензорен информационен конфликт, вследствие на погрешна сетивна информация от вестибуларната система. Възниква в резултат на нарушена функция на периферната или централна вестибуларна система. Най-честите причини за вертиго в неврологичната практика са бенигнното пароксизмално позиционно вертиго (BPPV), острият вестибуларен невронит и лабиринтит, болестта на Meniere и психогенното вертиго.

BPPV е най-честият вертижен синдром. Настъпва често след травми и инфекции. Предизвиква се от свободното движение на кристалчета калциев карбонат от utricle в полуокръжните канали. Характеризира се с епизоди от внезапно настъпващ световъртеж при промяна в позицията на главата и тялото.

Болестта на Meniere е второто по честота вертижно разстройство, настъпващо вследствие на ендолимфен хидропс. Характеризира се с епизодично вертиго, автономни симптоми, сензонеурално намаляване на слуха, tinnitus и чувство за пълнота в едното ухо.

Лечението на вертигето е симптоматично, с антагонисти на калциевите канали, антихистамини, аналози на хистамина, диуретици и бензодиазепини.

Vertigo is common in the neurological practice as it is a symptom of different syndromes, and not a single disease. It is caused by a neurosensory informational conflict, due to wrong sensory afferentation from the vestibular system. The etiology is connected with disturbances of the peripheral or central nervous system. Most common are the benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), acute vestibular neuronitis and labyrinthitis, Meniere's disease and psychogenic vertigo.

BPPV is the most common vertigo, caused by trauma or infection. It is due to free movement of the dislodged crystals in the utricle in semicircular channels. It is presented by sudden brief episodes of dizziness, triggered by changes in head and body position.

Meniere's syndrome is the second most common vertigo, caused by endolymphatic hydrops. It is presented by episodic vertigo, autonomic symptoms, sensorineural hearing loss, tinnitus and feeling of ear fullness.

Treatment of vertigo is symptomatic, with antagonists of the calcium channels, antihistamines, histamine analogs, diuretics and benzodiazepines. Meclizine is a H1 receptor antagonist with antihistaminic and central anticholinergic effects. It is effective for the vertigo and vomiting in daily dosage of 100 mg. Betahistine is histamine analog, powerful H3 receptor antagonist, and weak H1 receptor agonist. Betahistine is a drug with very controversial efficacy, due to lack of scientific data. There are no

Meclizine е H1 рецепторен антагонист, който има антихистаминово и централно антихолинергично действие. В дневни дози до 100 mg повлиява вертигото и повръщането. Betahistine е аналог на хистамина, силен H3 рецепторен антагонист и слаб H1 рецепторен агонист. Betahistine е медикамент с много спорна ефективност, поради липсата на научни данни. Липсват големи, рандомизирани, плацебо контролирани, мултицентрови проучвания. Независимо от липсата на данни за ефективност Betahistine се използва масово в клиничната практика. Прилагането на фиксирана комбинация от cinnarizine 20 mg и dimenhydrinat 40 mg показва по-добро повлияване на автономните симптоми, вертигото и нистагъма от betahistine. Бензодиазепините повлияват симптомите на вертигото, но поради седативният си ефект пречат на вестибуларната компенсация. Клиничните проучвания не потвърждават позитивен ефект от приема на диуретици.

В заключение, през последните години не е постигнат голям напредък в изясняване на патогенезата на световъртежа и в неговото лечение. Като лечение на първи избор остава фиксираната комбинация от cinnarizine и dimenhydrinate. Масовото прилагане на лечение с betahistine не е подкрепено с клинични проучвания доказващи неговата ефективност.

Ключови думи: вертиго, етиология, патогенеза, лечение

Световъртежът (вертиго) се среща много често в неврологичната практика, защото е симптом на множество различни синдроми, а не самостоятелно заболяване (25). Неговата честота нараства с възрастта и при възрастовата група над 60 години се засягат 15-20% от хората годишно (21). В много случаи се налага неврологът да диагностицира причината за вертигото и да проведе неговото лечение.

Вертигото е илюзия за движение или въртене на субекта в пространството или за движение на пространството, което се описва като световъртеж или замаяност. Двата термина не са равнозначни, като при

randomized, large, placebo controlled and multicenter clinical trials. However, despite of the lacking data for efficacy Betahistine is widely used in the clinical practice. The fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinat 40 mg has better effect on vertigo, autonomic symptoms and nystagmus, as compared to betahistine. Benzodiazepines are effective for vertigo, but due to the sedative effect interfere with the vestibular compensation. There are no data that confirm the efficacy of diuretics.

In conclusion there is not a big progress in clarifying the pathogenesis and treatment of vertigo during the last years. The first line treatment is still the fixed combination of cinnarizine и dimenhydrinate. The wide used treatment with betahistine doesn't has scientific background to confirm its efficacy.

Key words: vertigo, etiology, pathogenesis, treatment

вертигото има усещане за реално движение на пациента или на околните предмети. Замайването не е свързано с усещане за реално движение в пространството и често се дължи на психогенен световъртеж при тревожност, депресия, паническо разстройство и тензионно главоболие. Проявява се с нестабилност и чувство за потъване, без други вестибуларни и автономни симптоми и без нистагъм.

Патогенезата на вертигото е свързана с асиметрия на вестибуларната система. Асиметрията възниква в резултат на нарушена функция на периферната или централна вестибуларна система и съответно

етиологията е периферна или централна. Настъпва невросензорен информационен конфликт, вследствие на погрешна сетивна информация постъпваща от вестибуларната система към мозъка, окуломоторната и проприоцептивната система. Тази информация се интегрира и модулира в екстрапирамидната и лимбичната система, както и от мозъчната кора. Независимо от факта, че увредата може да бъде перманентна, вестибуларната система се адаптира за дни до седмици и симптомите не остават трайно.

Периферното вертиго се дължи на нарушения във вътрешното ухо (вестибуларният лабиринт и полуокръжните канали), което контролира равновесието или вестибуларният нерв. Периферното вертиго може да възникне при бенигненото пароксизмално позиционно вертиго (BPPV), болест на Meniere, травма на главата, вирусно възпаление на вестибуларния нерв (невронит), оток или дразнене във вътрешното ухо (лабиринтит) или компресия на вестибуларния нерв от доброкачествен тумор, най-често менингеома, медулобластома или шванома в понтоцеребеларния ъгъл (6). Друга причина са медикаменти, като аминогликозидни антибиотици, cisplatin, диуретици и салицилати, които са токсични за структурите на вътрешното ухо. Редки причини са синдром на Ramsay Hunt (herpes zoster oticus), холестеатома, остеосклероза и перилимфна фистула.

Централното вертиго настъпва при мозъчно увреждане, най-често на ствола или cerebellum. Възниква поради засягане на вестибуларните ядра, проводните пътища или интегративните центрове. Може да възникне при мозъчносъдова болест, инсулт, множествена склероза, тумори, метастази, остър церебелит, рядко при епилепсия, вестибуларна мигрена, мигрена със стволова аура или доброкачественото пароксизмално вертиго в детска възраст (10, 30). Може да възникне при прием на някои антиконвулсанти, aspirin и алкохол. Психогенният световъртеж настъпва

при тревожно, депресивно и паническо разстройство.

Най-честите причини за вертиго в неврологичната практика са бенигненото пароксизмално позиционно вертиго, острият вестибуларен невронит и лабиринтит, болестта на Meniere и психогенното вертиго.

Клинично вертигото протича най-често с пристъпи, продължаващи различно дълго време. Периферното вертиго освен усещането за движение се придружава от автономни реакции – гадене и повръщане и нистагъм. Могат да се добавят замаяност, нарушено фокусиране на очите, нарушен слух едностранно, шум в ушите и нарушено равновесие с чести падания и наранявания (6).

При централно вертиго има замаяност, без системен световъртеж, слабо изразени автономни симптоми и наличие на атаксия и нистагъм. Могат да се добавят дисфагия, дизартрия, очедвигателни нарушения, двойно виждане, нистагъм, парализа на n. facialis и слабост в крайниците. При психогенното вертиго не се наблюдават други симптоми, освен замаяване и тези свързани с тревожността, депресията или паническото разстройство.

Бенигненото пароксизмално позиционно вертиго е най-честият вертижен синдром (34). В повечето случаи (до 70%) е идиопатично или настъпва след травми и инфекции. Предизвиква се от разместване и свободно движение на кристалчета калциев карбонат (otoconia) от utricle в ендолимфата на полуокръжните канали (най-често в задния). Характеризира се с епизоди от внезапно настъпващ краткотраен световъртеж при промяна в позицията на главата и тялото, придружен от нистагъм (24, 34). Симптомите продължават до няколко дни, но имат тенденция да се повтарят. Част е и от пост-COVID синдрома. Възниква дори след лек COVID-19, след отзвучаването на симптомите (19). Свързано е с продължителното залежаване, поради недостатъчно движение и

хиперкоагулация, микротромби в кръвообръщението, нарушение на лабиринтната микроциркулация и откъсване на кристалчетата калциев карбонат. Диагнозата се поставя чрез тестът на Dix-Hallpike – предизвикване на нистагъм при пасивно движение на главата (9).

Болестта на Meniere е второто по честота вертижно разстройство. Представлява идиопатичен синдром настъпващ вследствие на нарушение на хомеостазата на течностите във вътрешното ухо и идиопатичен ендолимфен хидропс (14). Нарушава се балансът в продукцията и резорбцията на ендолимфата с повишено хидравлично налягане в ендолимфната система на полуокръжните канали във вътрешното ухо. Промяната в нивата на калия тригерират вестибуларните симптоми. Клинично се характеризира с епизодично вертиго, автономни симптоми, сензонеурално намаление на слуха, tinnitus и чувство за пълнота в едното ухо (22). Епизодите продължават от 20 минути до 12 (максимум 24) часа, но имат тенденция към повторемост. С времето честотата на пристъпите намалява, но слуха в засегнатото ухо се нарушава трайно (32). Диагнозата се поставя според диагностични критерии, които изискват наличието на 2 или повече типични пристъпа и документирано с аудиометрия нарушение на слуха за ниските или средните честоти по време на пристъпа или след него (18).

Лечението на вертигото е симптоматично, с цел бързо повлияване на симптомите в острата фаза, чрез потискане на вестибуларната сетивна аферентация. При периферното вертиго е насочено основно към повлияване на автономните симптоми. Необходимо е да се засилят нормално съществуващите механизми на вестибуларна компенсация (3). Прилагат се медикаменти с различни механизми на действие – антагонисти на калциевите канали, антихистамини, аналози на хистамина, диуретици, кортикостероиди и различни антипсихотици. Най-често прилаганите медикаменти

са аналози на хистамина и антагонисти на калциевите канали. В проведените клинични проучвания ефектът на медикаментите най-често се отчита чрез скалата Mean Vertigo Score (26). Скалата отчита чрез 5 степени (0-4) изразеността на 12 симптома свързани с вертиго (26).

Централната хистаминергична система започваща от туберомамиларните телца в задния hypothalamus има важно участие във възстановяването на вестибуларните функции след увреда (3). Антихистаминовите медикаменти (meclizine), както и аналозите на хистамина, като Betahistine имат ефект върху вертигото (13).

Meclizine е неселективен H1 рецепторен антагонист, който има и централно антихолинергично действие (33). Потиска невротрансмисията от nucleus tractus solitarius към хеморецепторната тригерна зона и центърът свързан с повръщането в продълговатия мозък. Намалява възбудимостта на лабиринтите и вестибуларната активация. В дневни дози до 100 mg повлиява вертигото и повръщането (33). Повлияването на вертигото от антихистаминови медикаменти е свързано с техните централни депресивни ефекти и намаляване на възбудното действие върху вестибуларните ядра (14). Седативният ефект сериозно ограничава тяхното приложение, особено при възрастни хора и забавя вестибуларната компенсация (13).

Betahistine dihydrochloride е аналог на хистамина, силен H3 рецепторен антагонист и слаб H1 рецепторен агонист, който потиска възбудата на медиалното вестибуларно ядро (15). Повишава се кохлеарното кръвообръщение, което се предполага, че намалява ендолимфен хидропс и вестибуларната аферентация в периферната вестибуларна система (17). Пресинаптичният H3 рецептор е свързан не само с регулиране на освобождаването на хистамин, но и с модулиране на освобождаването на потискащия

невромедиатор гама-аминомаслена киселина (ГАМК). Блокирането на пресинаптичните H3 рецептори, които осъществяват автоинхибицията на освобождаването на хистамин в мозъка, води до повишаване на оборота на хистамина (14). Нараства синтеза и освобождаването на хистамин в туберомамиларните ядра на задния hypothalamus. Това ускорява вестибуларната компенсация чрез въздействие върху вторите вестибуларни неврони. Ролята на постсинаптичния H1 рецептор в патофизиологията на вестибуларните нарушения не е изяснена, но се предполага неговото участие във вестибуларната компенсация (3). Предполага се, че той има роля в нарастването на кръвообръщението във вътрешното ухо, но това е възможно при прием на много по-високи от предписваните дози (2). От друга страна няма данни за участието на хиперперфузията на вътрешното ухо в патофизиологията на периферното вертиго. Механизмът на действие на медикамента е неясен и спорен (2).

Betahistine е медикамент с много спорна ефективност, поради липсата на научни данни (2). Липсват големи, рандомизирани, плацебо контролирани, мултицентрови проучвания (32). Наличните обсервационни проучвания с ниско качество (клас 3) показват противоречиви резултати и пораждат съмнение за клиничната ефективност на медикамента (2). Въпреки че медикаментът се промотира като вестибуларен стимулант, всъщност научните данни показват, че той е вестибуларен супресант (13), което означава, че той забавя вестибуларната компенсация. Механизмът на действие е спорен – не е ясно дали медикаментът има антихистаминов ефект или повишава нивото на хистамина. Спорни са също прилаганата доза (24-900 mg дн.) и дали има ефективност само при болест на Meniere или и при световъртеж с друга етиология (2). Продължителността на лечението също не е изяснена. Ако медикаментът се прилага за лечение на остри симптоми, лечението трябва да продължава не

повече от 3-5 дни (2). Необходимостта от дълготрайно профилактично лечение при пациенти с болест на Meniere е съмнителна (2).

В дневна доза от 48 mg Betahistine е ефективен при пациенти с болест на Meniere. Могат да се прилагат и по-високи дози при липса на ефект (17). Добрите резултати са свързани с ефектите на хистамина, но без неговите странични ефекти – главоболие, изчервяване, размазано зрение, повръщане и седация. Резултатите от лечението с Betahistine на вертиго с различна етиология са спорни и резултатите от Cochrane ревю върху 17 клинични проучвания показват също неубедителни резултати (20). Резултатите от друго Cochrane ревю потвърждават липсата на ефект от Betahistine върху вертигото, шумът в ушите и намаляването на слуха при пациенти с болест на Meniere (11). Проучването BEMED показва че няма разлика в клиничната ефективност на Betahistine във високи дози спрямо плацебо при пациенти с болест на Meniere (1). Според друго проучване клинична ефективност се установява само при прием на много високи дози (16). Поради тези резултати FDA не дава разрешение за използване на медикамента в САЩ (14). Естественият ход на болестта на Meniere, с подобрения и влошавания прави много трудно да се прецени реално ефективността на медикамента. Независимо от липсата на данни за ефективност Betahistine се използва масово в клиничната практика за лечение на болестта на Meniere, вертиго с различна етиология и tinnitus (14).

Прилагането на фиксирана комбинация от cinnarizine 20 mg и dimenhydrinat 40 mg намалява вертижните симптоми при над 75% от пациентите с периферен и централен вестибуларен синдром (25). Положителните ефекти се дължат на синергичното действие на двете съставки, които намаляват световъртежа и свързаните симптоми.

Cinnarizine, който първоначално е разработен

като антихистаминов медикамент, действа върху периферната вестибуларна система (12). Като калциев антагонист инхибира притока на Ca^{2+} и намалява кръвния вискозитет. Има антивазоконстриктивно действие, като потиска контракцията на гладките мускули в кръвоносните съдове и увеличава притока на кръв към вестибуларните ядра (12). Свързва се с хистаминовите H_1 рецептори, мускариновите ацетилхолинови рецептори и допаминовите D_2 рецептори. Регулира вестибуларната аферентация от ресничестите клетки (25). Повлиява световъртежа, гаденето, повръщането и шума в ушите. Странични ефекти, свързани с екстрапирамиден синдром или депресия са съобщавани рядко, при пациенти в напреднала възраст и след продължително лечение (30).

Dimenhydrinat е антихистаминов медикамент, който чрез блокадата на H_1 рецепторите в централния вестибуларен ядрен комплекс инхибира импулсите свързани с автономната сензорна регулация. Намалява световъртежа и свързаните с него автономни оплаквания. Комбинацията от cinnarizine и dimenhydrinat е по-ефективна от приема на всеки от двата медикамента поотделно (8).

Двойно-сляпо проучване на лечението на периферно вертиго с betahistine 12 mg или с cinnarizine 20 mg и dimenhydrinate 40 mg 3 пъти дневно в продължение на 4 седмици показва по-добро повлияване на симптомите от комбинираното лечение (4). В друго двойно-сляпо проучване също се отчита по-добро повлияване на автономните симптоми, вертигото и нистагъма от фиксираната медикаментозна комбинация, спрямо betahistine (29). Тези резултати се потвърждават и от друго двойно-сляпо мултицентрово проучване на лечение на периферно вертиго с фиксираната комбинация от cinnarizine 20 mg и dimenhydrinate 40 mg или betahistine dihydrochloride 16 mg 3 пъти дневно (27).

При двойно-сляпо проучване на лечението на

централно вертиго свързано с вертебробазиларна недостатъчност с cinnarizine 20 mg и dimenhydrinate 40 mg или betahistine 12 mg 3 пъти дневно в продължение на 4 седмици са получени по-добри резултати от прилагането на фиксираната комбинация (23).

Данните от тези и други клинични проучвания са довели до възприемане на лечението с cinnarizine и dimenhydrinate като терапия на първи избор за лечение на централно и периферно вертиго, поради двойният и синергичен механизъм на действие (12, 28). Курсът на лечение продължава от 4 до 8 седмици и се понася добре от пациентите, без сериозни странични ефекти (28).

Централните вестибуларни ядра получават инхибиторни проекции медианирани чрез GAMK_A и GAMK_B рецепторите. Тези GAMK -ергични проекции произхождат от комисуралните влакна на вестибуларните ядра и cerebellum. В клиничната практика се използват GAMK_A рецепторните агонисти diazepam, lorazepam и clonazepam, както и GAMK_B рецепторният агонист baclofen (15). Най-често с добър клиничен ефект се прилага clonazepam 3 пъти дневно по 0,5 mg (7). Тези медикаменти действат на централните вестибуларни сетивни пътища, като потискат тяхната аферентация. Поради седативният си ефект пречат на вестибуларната компенсация (14). Страничните ефекти са свързани с пристрастяване, паметови нарушения и повишен риск от падания, особено при възрастни хора.

В зависимост от етиологията на вертигото може да се приложи и специфично лечение. При BPPV се прилагат репозициониращите маньоври на Epley, Semont, Pagnini-McClure или на Lempert. Не се налага прием на медикаменти (2). В редки случаи настъпва пост-BPPV синдром, който е психогенен или е свързан с претоварване на utricle след лечебните маньоври. В тези случаи се прилагат краткотрайни курсове с бензодиазепини, анксиолитици или антидепресанти (2).

За профилактика на пристъпите от болестта Meniere е необходимо промяна в начина на хранене и на живот. Прилагането на диета бедна на сол (до 1500 mg дневно) и диуретик (най-често комбинация от hydrochlorothiazide 25 mg и triamterene 37,5 mg дневно или acetazolamide до 500 mg дн., furosemide до 20 mg дн. или chlorthalidone) при болестта на Meniere не е много ефективно (17). Резултатите от Cochrane ревю не потвърждават позитивен ефект от приема на диуретици (5, 31). Няма медикаменти, които да повлияват прогресиращата загуба на слуха при болестта на Meniere. Може да се приложи и инвазивно лечение при липса на ефект от консервативното.

Допълнително се прилагат и нефармакологични методи на лечение, като физиотерапия и вестибуларна рехабилитация.

При централно вертиго, свързано с мозъчно-съдова болест се прилага и лечение на основното заболяване. При психогенното вертиго и при мигрена също се прилага лечение на основното заболяване.

В заключение, през последните години не е постигнат голям напредък в изясняване на патогенезата на световъртежа и в неговото лечение. Като лечение на първи избор остава фиксираната комбинация от cinnarizine и dimenhydrinate. Масовото прилагане на лечение с betahistine не е подкрепено с клинични проучвания доказващи неговата ефективност.

Литература

1. Adrion, C., Fischer, C.S., Wagner, J., Gürkov, R., Mansmann, U., Strupp, M., BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*, 2016, 352, h6816.
2. Biswas, A., Dutta, N. Role of Betahistine in the management of vertigo. *Ann. Otol. Neurotol.*, 2018, 1, 51-57.
3. Chen, Z.P., Zhang, X.Y., Peng, S.Y., Yang, Z.Q., Wang, Y.B., Zhang, Y.X., Chen, X., Wang, J.J., Zhu J.N. Histamine H1 receptor contributes to vestibular compensation. *Journal of Neuroscience*, 2019, 39, 3, 420-433.
4. 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. Investig.*, 2005, 25, 377-389.
5. Crowson, M.G., Patki, A., Tucci, D.L. A systematic review of diuretics in the medical management of Ménière's disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2016, 154, 824-834.
6. Dyhrfeld-Johnsen, J., Attali, P. Management of peripheral vertigo with antihistamines: New options on the horizon. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2019, 85, 2255-2263.
7. Gananca, M.M., Caovilla, H.H., Gananca, F.F., Gananca, C.F., Munhoz, M.S.L., da Silva, M.L.G., Serafini, F. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *International Tinnitus Journal*, 2002, 8, 1, 50-53.
8. Hahn, A., Novotný, M., Shotekov, P.M., Cirek, Z., Bogner-Steinberg, I., Baumann, W. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multi-centre study. *Clin. Drug Investig.*, 2011, 31, 6, 371-383.
9. Halker, R.B., Barrs, D.M., Wellik, K.E., Wingerchuk, D.M., Demaerschalk, B.M. Establishing a diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo through the dix-hallpike and side-lying maneuvers: a critically appraised topic. *Neurologist*, 2008, 14, 3, 201-204.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38, 1, 1-211.
11. James, A., Burton Martin, J. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Hoboken, N.J., John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
12. Kirtane, M.V., Bhandari, A., Narang, P., Santani, R. Cinnarizine: a contemporary review. *Indian J.*

- Otolaryngol. Head Neck Surg., 2019, 71, Suppl. 2, 1060-1068.
13. Lacour, M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J. Vestib. Res.*, 2013, 23, 3, 139-151.
 14. Lacour, M., van de Heyning, P.H., Novotny, M., Tighilet, B. Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2007, 3, 4, 429-440.
 15. Lee, C., Jones, T.A. Neuropharmacological targets for drug action in vestibular sensory pathways. *J. Audiol. Otol.*, 2017, 21, 3, 125-132.
 16. Lezius, F., Adrion, C., Mansmann, U., Jahn, K., Strupp, M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2011, 268, 8, 1237-1240.
 17. Liu, Y., Yang, J., Duan, M. Current status on researches of Meniere's disease: a review. *Acta Otolaryngologica*, 2020, 140, 10, 808-812.
 18. Lopez-Escamez, J.A., Carey, J., Chung, W.H., Goebel, J.A., Magnusson, M., Mandalà, M., Newman-Toker, D.E., Strupp, M., Suzuki, M., Trabalzini, F., Bisdorff, A., Classification Committee of the Barany Society, Japan Society for Equilibrium Research, European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS), Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J. Vestib. Res.*, 2015, 25, 1, 1-7.
 19. Maslovara, S., Kosec, A. Post-COVID-19 benign paroxysmal positional vertigo. *Case Reports in Medicine*, 2021.
 20. Murdin, L., Hussain, K., Schilder, A.G.M. Betahistine for symptoms of vertigo. *Database Syst. Rev.*, 2016, 2016, 6, CD010696.
 21. Neuhauser, H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb. Clin. Neurol.*, 2016, 137, 67-82.
 22. Oberman, B.S., Patel, V.A., Cureoglu, S., Isildak, H. The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, 2017, 37, 4, 250-263.
 23. Otto, V., Fischer, B., Schwarz, M., Baumann, W., Preibisch-Effenberger, R. Treatment of vertebrobasilar insufficiency-associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Int. Tinnitus J.*, 2008, 14, 1, 57-67.
 24. Parnes, L.S., Agrawal, S.K., Atlas, J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ*, 2003, 169, 7, 681-693.
 25. Plescia, F., Salvago, P., Dispenza, F., Messina, G., Cannizzaro, E., Martines, F. Efficacy and pharmacological appropriateness of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo and related symptoms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, 18, 9, 4787.
 26. Rahlfs, V.W., Zimmermann, H. The Mean Vertigo Score (MVS) outcome scale and its use in clinical research for quantifying vestibular disorders. *Front. Neurol.*, 2021, 12.
 27. Scholtz, A.W., Hahn, A., Stefflova, B., Medzhidieva, D., Ryazantsev, S.V., Paschinin, A., Kunelskaya, N., Schumacher, K., Weisshaar, G. Efficacy and safety of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg vs betahistine dihydrochloride 16 mg in patients with peripheral vestibular vertigo: a prospective, multinational, multicenter, double-blind, randomized, non-inferiority clinical trial. *Clin. Drug Investig.*, 2019, 39, 11, 1045-1056.
 28. Scholtz, A.W., Ilgner, J., Loader, B., Pritschow, B.W., Weisshaar, G. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. *Wien Klin Wochenschr.*, 2016, 128, 9, 341-347.
 29. Scholtz, A.W., Steindl, R., Burchardi, N., Bogner-Steinberg, I., Baumann, W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin. Drug Investig.*, 2012, 32, 6, 387-399.
 30. Taghdiri, F., Togha, M., Razeghi Jahromi, S., Refaeian, F. Cinnarizine for the prophylaxis of migraine associated vertigo: a retrospective study. *Springerplus*, 2014, 3, 1, 231.
 31. Thirlwall, A.S., Kundu, S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006, 3, Cd003599.
 32. Van Esch, B., van der Zaag-Loonen, H., Brintjes, T., van Benthem, P.P. Betahistine in Ménière's disease or syndrome: a systematic review. *Audiol. Neurotol.*,

2022, 27, 1-33.

33. Wibble, T., Engström, J., Verrecchia, L., Pansell, T.
The effects of meclizine on motion sickness revisited. Br. J. Clin. Pharmacol., 2020, 86, 8, 1510-1518.
34. You, P., Instrum, R., Parnes, L. Benign paroxysmal positional vertigo. Laryngoscope Investig. Otolaryngol., 2019, 4, 1, 116-123.

Адрес за кореспонденция:

*Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. Любен Русев 1
София 1113*

Address for correspondence:

*Acad. Ivan Milanov
UMBALNP „St. Naum“
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113*