

Л.М. АНТОНЕНКО, к.м.н., Н.В. БЕСТУЖЕВА, В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ БЕТАГИСТИНА ПРИ ГОЛОВОКРУЖЕНИИ

Проведено пострегистрационное открытое рандомизированное сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности препаратов бетагистина Вестикап и Бетасерк у пациентов с вестибулярным головокружением. В наблюдение были включены 62 пациента, соответствовавших критериям включения, 17 мужчин и 45 женщин, средний возраст участников – $47 \pm 13,1$ года. Программу лечения завершили все 62 пациента. Значимый клинический эффект в виде уменьшения тяжести головокружения по шкале выраженности головокружения и улучшения качества жизни по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения DHI был получен при приеме обоих препаратов. Достоверных различий в эффективности, переносимости и безопасности при лечении препаратами Вестикап и Бетасерк не выявлено.

Ключевые слова: вестибулярное головокружение, болезнь Меньера, бетагистин

Лечение головокружения – одна из актуальных проблем практического здравоохранения. Жалоба на головокружение – причина обращения около 10% пациентов на амбулаторном приеме невролога или оториноларинголога [1, 4, 8]. Наиболее частые причины головокружения: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), фобическое постуральное головокружение, синдром и болезнь Меньера, вестибулярный нейронит и центральное вестибулярное головокружение [4, 8, 9].

■ Бетагистин был впервые зарегистрирован в 1968 г. и к настоящему времени одобрен более чем в 115 странах для лечения болезни Меньера и симптоматического лечения различных причин вестибулярного головокружения

Среди лекарственных средств, эффективных при лечении различных видов головокружения, ведущее место занимает бетагистин, влияющий на гистаминовые H_1 - и H_3 -рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер головного мозга [3, 4, 6, 8, 9, 12]. Бетагистин был впервые зарегистрирован в 1968 г. и к настоящему времени одобрен более чем в 115 странах для лечения болезни Меньера и симптоматического лечения различных причин вестибулярного головокружения [14]. Лечение бетагистином приводит к уменьшению количества приступов вестибулярного головокружения при многих заболеваниях, что обусловлено увеличением тока крови во внутреннем ухе, снижением повышенного эндолимфатического давления, восстановлением баланса между продукцией и обратным всасыванием эндолимфы в лабиринте [14–17, 22].

Бетагистин способствует нормализации вестибулярной функции при вестибулярном нейроните, односторонней и двусторонней вестибулопатии [4, 20, 23]. Лечение ДППГ проводится при помощи специальных упражнений и лечебных маневров, направленных на выведение отолитов из полукружных каналов лабиринта в область преддверия и более быстрое их растворение. Проведение позиционных маневров Семонта и Эпли в 90% случаев позволяет добиться улучшения в течение недели [4, 9, 10]. Бетагистин ускоряет процессы вестибулярной компенсации при ДППГ [4, 14, 21].

Бетагистин стимулирует H_1 -рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно – H_3 -гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер центральной нервной системы (ЦНС) и вследствие этого улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке, увеличивает кровоток в основной артерии. Он ускоряет восстановление вестибулярной функции, облегчает центральную вестибулярную компенсацию, снижает генерацию потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер. Бетагистин имеет очень сильный аффинитет к гистаминовым H_3 -рецепторам и слабый аффинитет к гистаминовым H_1 -рецепторам [14, 15]. Предполагается, что бетагистин повышает в стволе мозга уровень такого нейромедиатора, как серотонин, который снижает активность вестибулярных ядер. Фармакологические исследования на животных выявили отчетливое снижение электрической активности вестибулярных ядер после введения бетагистина. Взаимодействие с H_3 -рецепторами может являться главным механизмом, посредством которого бетагистин реализует свои клинические эффекты [15].

В нашей стране широко используется оригинальный препарат бетагистина Бетасерк, производимый Abbott Healthcare Products B.V., Нидерланды [4]. В настоящее время российской фармацевтической компанией «ООО «Озон»» производится препарат бетагистина Вестикап. Сравнение эффективности и

Таблица 1. Критерии включения/исключения

Критерии включения	Критерии исключения
Мужчины и женщины от 18 до 55 лет	Непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции
Наличие периферического вестибулярного головокружения	Гиперчувствительность к бетастигмину или другим компонентам препарата
Выраженность головокружения 1 балл и выше по 5-балльной шкале выраженности головокружения	Прием антигистаминных средств или ингибиторов моноаминоксидазы за месяц до начала участия в данном исследовании
Отсутствие тяжелых или нестабильных соматических или психических заболеваний, известных злокачественных новообразований	Наличие тяжелых или нестабильных соматических или психических заболеваний, известных злокачественных новообразований
Для женщин — отсутствие беременности	Беременность и/или период лактации

безопасности препаратов Вестикап и Бетасерк у больных с периферическим вестибулярным головокружением представляет несомненный клинический и практический интерес для получения информации о клинической эффективности и безопасности Вестикапа.

Целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности препаратов Вестикап и Бетасерк у пациентов с вестибулярным головокружением.

ХАРАКТЕРИСТИКА, ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – пострегистрационное открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах, клиническое исследование IV фазы. В задачи исследования входило проведение сравнительной оценки эффективности препаратов Вестикап и Бетасерк в отношении тяжести головокружения, качества жизни пациентов с головокружением, а также их безопасности и переносимости у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата.

Критерии включения/исключения представлены в таблице 1.

После подписания формы информированного согласия пациенты, соответствующие критериям включения/исключения, в соотношении 1:1 были рандомизированы (методом конвертов) в основную и контрольную группы для получения терапии тестируемым препаратом Вестикап или препаратом сравнения Бетасерк [27].

В соответствии с дизайном в наблюдение были включены 62 пациента, успешно прошедших период скрининга и соответствовавших всем критериям включения.

Из 62 пациентов, включенных в исследование, программу лечения завершили все 62 пациента. Среди включенных в анализ пациентов 17 мужчин и 45 женщин, что составляет 27 и 73% соответственно. Самому молодому участнику наблюдения 19 лет, самому пожилому 55 лет. Средний возраст составляет $47 \pm 13,1$ года, медианное значение возраста 50 лет.

Мужчины и женщины, включенные в исследование, достоверно не различались по возрасту ($p > 0,05$).

Группа пациентов, принимавших Вестикап, включала 21 женщину (68%) и 10 мужчин (32%). Группа пациентов, принимавших Бетасерк, включала 24 женщины (77%) и 7 мужчин (23%). Средний возраст в группе пациентов, принимавших Вестикап, составил $45 \pm 2,7$ года, самому молодому участнику группы было 19 лет, самому пожилому – 55 лет. Средний возраст в группе пациентов, принимавших Бетасерк, составил $49 \pm 2,6$ года, самому молодому участнику группы было 33 года, самому пожилому – 55 лет. Достоверных различий в сравниваемых группах пациентов, принимавших Вестикап или Бетасерк, по половому и возрастному составу выявлено не было ($p > 0,05$).

В группе пациентов, получавших Вестикап, были диагностированы следующие заболевания: ДППГ в 27 случаях (87%), синдром Меньера в 2 случаях (7%), вестибулярный нейронит в 1 случае (3%), двусторонняя вестибулопатия в 1 случае (3%).

В группе пациентов, получавших Бетасерк, были диагностированы следующие заболевания: ДППГ в 21 случае (68%), синдром Меньера в 4 случаях (13%), вестибулярный нейронит в 3 случаях (10%), вторичный гидропс лабиринта в 2 случаях (6%), двусторонняя вестибулопатия в 1 случае (3%).

До начала терапии, а также на 30-й и 60-й день терапии всем пациентам было проведено физикальное неврологическое обследование. Лабораторное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, проводилось до начала терапии и на 60-й день приема препаратов. Пациенты принимали Вестикап и Бетасерк внутрь по 24 мг 2 раза в день (с интервалом 12 ч). Длительность проводимой терапии составляла 60 ± 4 дня. Предварительная оценка эффективности лечения проводилась на 30-й день лечения, окончательная – на 60-й день терапии.

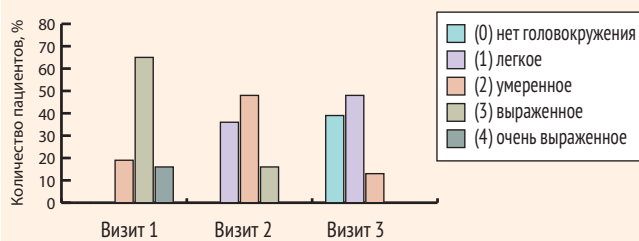
Тяжесть головокружения оценивалась по 5-балльной шкале выраженности головокружения [18]. Качество жизни пациентов определялось по шкале DHI [18].

■ Бетагистин стимулирует H_1 -рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно – H_3 -гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер центральной нервной системы и вследствие этого улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке, увеличивает кровоток в основной артерии

Переносимость и безопасность препаратов оценивалась по данным врачебных осмотров (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, частота дыхания), с помощью анализа данных лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы STATISTICA, версия 12. Для сравнения групп пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк,

Рисунок 1. Выраженность головокружения по 5-балльной шкале в начале лечения, на 30-й и 60-й день терапии в группе пациентов, получавших Вестикап



по шкале тяжести головокружения использовался непараметрический U-тест Манна – Уитни. Для сравнения групп пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения DHI был использован параметрический t-тест Стьюдента для независимых выборок [25, 26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты наблюдения по 5-балльной шкале выраженности головокружения в группе пациентов, получавших Вестикап в начале лечения, на 30-й и 60-й день терапии, представлены на *рисунке 1*.

Как видно из *рисунка 1*, на 1-м визите (начало терапии) в группе пациентов, принимавших Вестикап, преобладали пациенты с выраженным головокружением – 19 человек (65%), у 6 человек (19%) было выявлено умеренно выраженное головокружение, у 5 человек (16%) отмечалось очень выраженное головокружение. На 3-м визите (60-й день терапии препаратом Вестикап) в этой группе преобладали пациенты с легким головокружением, которое было выявлено у 15 человек (48%), у 12 человек (39%) головокружение полностью отсутствовало, у 4 человек (13%) отмечалось умеренное головокружение. Пациентов с выраженным и очень выраженным головокружением выявлено не было. При этом отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение тяжести головокружения по 5-балльной шкале выраженности

Рисунок 3. График средних значений по 5-балльной шкале выраженности головокружения на трех визитах (исходно, 30-й и 60-й день лечения) в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк

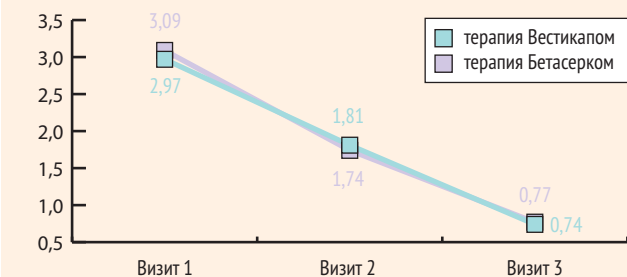
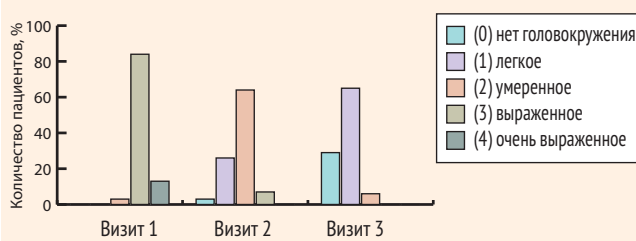


Рисунок 2. Выраженность головокружения по 5-балльной шкале в начале лечения, на 30-й и 60-й день терапии в группе пациентов, получавших Бетасерк



сти головокружения на 60-й день терапии препаратом Вестикап.

Результаты наблюдения по 5-балльной шкале выраженности головокружения в группе пациентов, получавших Бетасерк, представлены на *рисунке 2*.

Как видно из *рисунка 2*, на 1-м визите (начало терапии) в группе пациентов, принимавших Бетасерк, преобладали пациенты с выраженным головокружением – 26 человек (84%), у 1 пациента (3%) было выявлено умеренно выраженное головокружение, у 4 человек (13%) отмечалось очень выраженное головокружение. На 3-м визите (60-й день терапии) в этой группе преобладали пациенты с легким головокружением, которое было выявлено у 20 человек (65%), у 9 человек (29%) головокружение полностью отсутствовало, у 2 человек (6%) отмечалось умеренное головокружение, пациентов с выраженным и очень выраженным головокружением выявлено не было.

Были обнаружены достоверные различия ($p < 0,05$) по 5-балльной шкале выраженности головокружения на 1-м и 3-м визитах в группе пациентов, получавших Бетасерк, что указывает на достоверное снижение тяжести головокружения на 60-й день терапии препаратом Бетасерк.

Динамика уменьшения выраженности головокружения на фоне приема препаратов Вестикап или Бетасерк показана на *рисунке 3*.

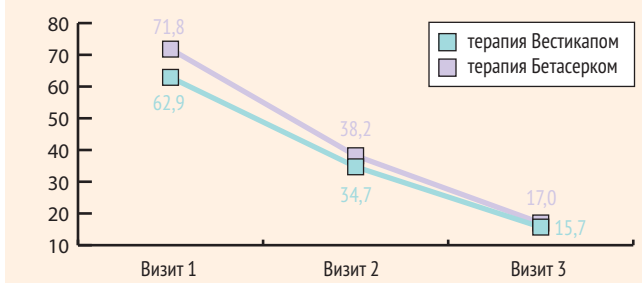
Как видно из *рисунка 3*, наблюдалось значительное снижение выраженности головокружения через 30 дней лечения (2-й визит) и 60 дней терапии (3-й визит) в группах пациентов, принимавших Вестикап или Бетасерк. Снижение среднего балла по 5-балльной шкале выраженности головокружения за период лечения 2 мес. в группе пациентов, принимавших Вестикап, составило 2,23 балла, в группе пациентов, принимавших Бетасерк, – 2,32 балла. Это указывает на высокую эффективность лечения препаратами Вестикап и Бетасерк на 60-й день приема обоих препаратов.

Таким образом, в обеих группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, был достигнут результат, соответствующий первичному критерию эффективности, – статистически значимое уменьшение выраженности головокружения на один балл и более (по 5-балльной шкале) за 2 мес. ($p < 0,05$).

Таблица 2. Средние значения по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (DHI) в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, на 1—3-м визитах

Номер визита	Средний балл по шкале DHI	
	В группе пациентов, принимавших Вестикап	В группе пациентов, принимавших Бетасерк
1-й	62,90 ± 7,19	71,80 ± 6,61
2-й	34,71 ± 6,32	38,19 ± 6,14
3-й	15,68 ± 5,18	17,03 ± 4,48

Рисунок 4. График средних значений по шкале DHI на трех визитах в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк



Результаты наблюдения по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (по шкале DHI) в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, представлены в *таблице 2* и на *рисунке 4*.

Из *рисунка 4* видно, что средние значения по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (DHI) через 30 дней (2-й визит) и 60 дней (3-й визит) уменьшались с экспоненциальным характером и были значимо различны, что свидетельствует о существенном эффекте лечения на 30-й и 60-й день приема обоих препаратов. Были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (DHI) на 1-м и 3-м визитах в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, что указывает на достоверное улучшение качества жизни на 60-й день терапии обоими препаратами.

Сравнение эффективности лечения препаратами Вестикап и Бетасерк по выраженности головокружения приведено в *таблице 3*, по качеству жизни пациентов – в *таблице 4*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 3*, при сравнении групп пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, по шкале выраженности головокружения не получено достоверных различий ($p > 0,05$).

Как видно из данных, представленных в *таблице 4*, при сравнении групп пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк, по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (DHI) не получено достоверных различий ($p > 0,05$).

За весь период наблюдения не выявлено изменений показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, частота

Вестикап
Бетагистин

Бетагистин с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату²

1. На рынке РФ.
2. Отчет о клиническом исследовании «Пострегистрационное, открытое, рандомизированное, сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препаратов Вестикап, капсулы 24 мг и Бетасерк[®], таблетки 24 мг у пациентов с вестибулярным головокружением». Исследование проводилось ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Реклама: ЛП-001642, ЛСР-009120/10.
Информация предназначена только для медицинских специалистов.

OZON
ФАРМАЦЕВТИКА

дыхания), лабораторных анализов (общий анализ крови и мочи) ни у одного из 62 пациентов.

За время исследования были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ) у трех пациентов: двух пациентов, принимавших Вестикап (6%), и одного пациента, принимавшего Бетасерк (3%). Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$). Данные НЯ относились к разряду легких и не послужили причиной исключения пациентов из исследования. НЯ проявлялись в виде тошноты после приема препаратов Вестикап или Бетасерк. Пациентам были даны рекомендации по соблюдению режима питания и приему препаратов после еды. Во всех случаях НЯ регрессировали и не потребовали отмены препарата.

■ Достоверных различий в эффективности препаратов Вестикап и Бетасерк не выявлено. Эти данные свидетельствуют о равной терапевтической эффективности сравниваемых препаратов в лечении головокружения при вестибулярных нарушениях различной этиологии

Зарегистрированные НЯ были типичны для препаратов бетагистина и описаны в инструкциях по применению препаратов Вестикап и Бетасерк [14, 15, 20]. Сравнение частоты НЯ в группах пациентов, принимавших Вестикап или Бетасерк, представлено в *таблице 5*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 5*, не было получено достоверных различий по частоте возникно-

вания НЯ в группах пациентов, принимавших Вестикап или Бетасерк ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании отмечена терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Вестикап (бетагистина дигидрохлорид) в сравнении с оригинальным препаратом Бетасерк. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых отмечена эффективность бетагистина при синдроме и болезни Меньера [14, 15, 17, 22], ДППГ [10, 11, 21], вестибулярном нейроните [7, 14, 20].

Значимый клинический эффект в виде уменьшения тяжести головокружения, оцениваемого по шкале выраженности головокружения, и улучшения качества жизни, определяемого по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения DHI, был получен при приеме обоих препаратов. Достоверных различий в эффективности препаратов Вестикап и Бетасерк не выявлено. Эти данные свидетельствуют о равной терапевтической эффективности сравниваемых препаратов в лечении головокружения при вестибулярных нарушениях различной этиологии.

Получен достоверный терапевтический эффект в лечении вестибулярного головокружения с использованием обоих препаратов Вестикап и Бетасерк у пациентов с ДППГ, вестибулярным нейронитом, синдромом Меньера, двусторонней вестибулопатией, вторичным гидропсом лабиринта. Лечение пациентов с ДППГ включало проведение лечебных маневров с целью выведения отолитов из полукружных кана-

Таблица 3. Сравнение выраженности головокружения в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк через 30 и 60 дней (по U-тесту Манна — Уитни)

Выраженность головокружения	Rank Sum в группе пациентов, принимавших Вестикап	Rank Sum в группе пациентов, принимавших Бетасерк	U	p
Начало терапии	1 029	1 024	428	0,48
Через 30 дней	1 006	1 002	443	0,53
Через 60 дней	998	955	459	0,76

Таблица 4. Сравнение качества жизни вследствие головокружения (DHI) в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк через 30 и 60 дней (по t-тесту Стьюдента для независимых выборок)

Качество жизни вследствие головокружения	Средние значения	Стандартное отклонение	t	p
Начало терапии	62,90	71,80	-1,86	0,08
Через 30 дней	36,23	17,45	-0,96	0,17
Через 60 дней	15,67	15,03	-0,40	0,68

Таблица 5. Частота нежелательных явлений в группах пациентов, получавших Вестикап или Бетасерк (по U-тесту Манна — Уитни)

Показатель	Rank Sum в группе пациентов, принимавших Вестикап	Rank Sum в группе пациентов, принимавших Бетасерк	U	p
Частота НЯ	961,00	992,00	465,00	0,83

лов лабиринта и назначение препаратов Вестикап или Бетасерк для улучшения вестибулярной компенсации, а также для предупреждения рецидивов возникновения отолитиаза [4, 9–11, 21].

При проведении статистического анализа было выявлено достоверное уменьшение основных симптомов головокружения и улучшение качества жизни пациентов, при этом достоверных отличий между исследованными препаратами выявлено не было.

Не было обнаружено достоверных различий и в отношении переносимости и безопасности обоих препаратов, а также характера и частоты возникновения НЯ при лечении в рекомендуемой терапевтической дозе 48 мг/сут.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования препарат Вестикап по терапевтической эффективности в отношении симптомов вестибулярного головокружения, переносимости и безопасности достоверно не отличается от оригинального препарата Бетасерк.



ЛИТЕРАТУРА

1. Борнштейн А., Лемперт Т. Головокружение: практический подход к диагностике и лечению М.: ГЭОТАР, 2010.
2. Вейс Г. Головокружение. В кн.: Неврология. Под ред. М. Самуэльса. М., 1997. С. 9–120.
3. Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г., Шеремет А.С. Клинические аспекты болезни Меньера. М.: Медицина, 2006.
4. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. М.: МИА, 2009.
5. Albera R, Ciuffolotti R, Di Cicco M et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol.*, 2003, 123: 588-593.
6. Baloh RW. Dizziness, Hearing Loss, and Tinnitus. New York: Oxford University Press, 1998.
7. Benecke H et al. OSVaLD (Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms). *Int Tinnitus J.*, 2010, 16: 14-24.
8. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. 2nd ed. London, 2000.
9. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. *Springer*, 2004.
10. Brandt T, Huppert D, Hecht J et al. Benign paroxysmal positional vertigo: A long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol.*, 2006, 126: 160-163.
11. Guneri EA, Kustutan O. The Effects of Betahistine in Addition to Epley Maneuver in Posterior Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011, Aug, 22.
12. Hanley K, O'Dowd T, Considine N. A systematic review of vertigo in primary care. *Br J Gen Pract.*, 2001, 51: 666-671.
13. Kawabata A, Sasa M, Kishimoto T, et al. Effects of anti-vertigo drugs on medial vestibular nucleus neurons activated by horizontal rotation. *Jpn J Pharmacol.*, 1991, 55: 101-6.
14. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*, 2001, 15: 853-70.
15. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Menière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2011, 268: 1237-1240.
16. Meyer P, Schmidt R, Grutzmacher W et al. Inner ear blood flow with betahistine – an animal experiment study. *Laryngorhinootologie*, 1994, 73: 153-156.
17. Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Meniere's disease. *Curr Opin Neurol.*, 2004, 17: 9-16.
18. Morris AE, Lutman ME, Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: refinement and validation of a new self-report measure. *Int J Audiol.*, 2009, 48 (1): 24-37.
19. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol.*, 2007, 20: 40-46.
20. Oosterveld WJ. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol.*, 1984, 98: 37-41.
21. Stambolieva K, Angov G. Effect of treatment with betahistine dihydrochloride on the postural stability in patients with different duration of benign paroxysmal positional vertigo. *Int Tinnitus J.*, 2010, 16: 32-36.
22. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, Zingler VC, Mansmann U, Brandt T. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menière's disease—comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol.*, 2008, 128 (5): 520-4.
23. Swartz R, Longwell P. Treatment of vertigo. *Am Fam Physician.*, 2005, 71: 1115-1122.
24. Tighilet B, Leonard J, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib Res.*, 1995, 5: 53-66.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002, 2003, 2006.
26. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: Военно-медицинская академия, 2002.
27. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». М., 2008.