

## Новe могућности у лечењу Менијерове болести

Др Нада Милановић, пук. проф. dr sc. med. Борис Китаноски,  
пук. проф. dr sc. med. Божа Ристић, др Виолета Јаћимовић

Војномедицинска академија, Клиника за уво, нос и грло, Београд

*Анализовани су резултати лечења Менијерове болести интраимпанском инстилацијом гентамицина код 32 болесника у периоду од две године. Нађено је да је код 96, 8% болесника дошло до ташења функције вестибуларној сензорној органа на оболелом уву, а код 3,2% до изражене вестибуларне хипофункције. Вртолавице су претиле код свих болесника након месеца дана од завршене лечења. Међутим, након три месеца код 15% болесника појавиле су се вертигозне сметње лаке како по интензитету, тако и по учесталости које нису изискивале додатно лечење. Вртолавице су претиле или су изразито смањене код 85% болесника код којих је нестабилна вестибуларна хипофункција успешно преведена у стабилну арефлексију која је централно компензована. Код уторне Менијерове болести интраимпанска инстилација гентамицина даје боље резултате у односу на друге инвазивне методе.*

**К л ј у ч н е р е ч и :** менијерова болест; gentamicini; локална примена; bubna орпа.

### Увод

Менијерова болест представља лабиринтни синдром који се карактерише епизодама ротаторних вртоглавица праћених нистагмусом, вегетативним сметњама, флукутушућим сензоринеуралним оштећењем слуха, тинитусом и пуноћом у уву. Још увек је нејасно да ли је ова болест посебно обољење или скуп одвојених поремећаја. Досадашњи резултати испитивања указују на то да је поремећај највероватније на молекуларном нивоу. Код Менијеровог синдрома постоји поремећај у продукцији, дистрибуцији и елиминацији ендолимфе. Услед претеране механичке стимулације сензорних ћелија због екстремног истезања структура унутрашњег ува долази до карактеристичних симптома (1).

Велики број етиолошких фактора, попут стреса и других поремећаја, може утицати на унутрашње уво, које увек само на одређени начин реагује вестибулокохлеарним симптомима попут вртоглавице, наглувости, зујања, пуноће у уву, нистагмуса и вегетативних сметњи. Менијерова болест је рекурентно – ремитентног тока и само је једна од последица дисфункције унутрашњег ува.

У дијагнози Менијерове болести, поред класичних клиничких критеријума, користе се и неуроотолошки тестови као што су аудиометријско испитивање, вестибулометрија (калоријски и ротаторни тестови са или без електронистагмографског записа), глисеролски тест, електрокохлеографија, отоакустичке емисије, аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла, компјутеризована томографија (КТ) и нуклеарна магнетна резонанца (NMR) главе.

Због нерешене етиологије развиле су се бројне конзервативне и хируршке методе лечења. Конзервативне методе обухватају примену хемореолошких лекова, диуретика, психорелаксанаса, блокатора калцијумских канала и токсичних антибиотика са претежно селективним деловањем на део унутрашњег ува. Хируршке методе обухватају дренажне операције ендолимфатског сакуса и радикалне методе попут ресекције вестибуларног живца у понтоцеребеларном углу (2).

За примену ототоксичних антибиотика из групе аминогликозида у лечењу Менијерове болести заслужан је Schuknecht који је 1950-их година применио стрептомицин локално и парентерално.

Проналаском новијих генерација аминокликозида као што је гентамицин ова метода лечења добија на значају због релативно добре ресорпције кроз округло окно, а вероватно и овално окно, због њихове селективне токсичности и једноставне интратимпанске примене овог лека. Све ово доводи до тзв. селективне медијаментне неуректомије или хемијске парцијалне лабиринтектомије јер представља конзервативни еквивалент деструктивној хирургији као што је вестибуларна неуректомија (3).

И даље остаје дефинитивно нерешен проблем конзервативног или оперативног лечења Менијерове болести.

Бројни аутори у свету бавили су се проблемима лечења Менијерове болести (4–9).

доњи квадрант бубне опне уз претходну локалну анестезију 0,25% бупивакаиноном (Marcain®). Након апликације лека болесник је 30 min лежао на леђима са главом окренутом према горе и у страну под углом од 45°, тако да је третирано уво окренуто према горе. Болеснику је саветовано да не гуца да се не би отворила туба, а лек испурио у ждрело, односно да се што дуже задржи у пределу округлог, као и овалног окна.

### Резултати

Временски ток од почетка болести до започетог лечења приказан је на табели 1.

Према тонском аудиограму и просечној редукцији слуха на фреквенцијама од 500, 1000, 2000 и 4000 Hz за

Табела 1

#### Временски ток од почетка болести до почетка лечења

Период од почетка болести до почетка лечења	Број болесника	%
До годину дана	5	15,6
До пет година	12	37,5
Више од пет година	15	46,9
Укупно	32	100

Циљ је био да се анализом 32 болесника са Менијеровом болешћу, лечених интратимпанском инстилацијом гентамицина, укаже на предности овог начина лечења у односу на друге врсте инвазивног третмана због повољног ефекта на вртоглавице, једноставног начина примене и мањег ризика, као и могућности примене у амбулантним условима, што изискује мању цену лечења. Фреквентни опсег и јачина зујања одређивани су *matching* тестом.

### Методе

У периоду од две године (1998. и 1999. године) примењена је отомикроскопским приступом интратимпанска инстилација гентамицина код 32 болесника са Менијеровом болешћу. Дијагноза је постављана на основу клиничких и неуроотолошких критеријума као што су тонски аудиограм, акустичка импедансометрија, вестибулометријски налаз са калоријским и ротаторним тестом, са или без електронистагмографског (ЕНГ) записа, глицеролски тест, аудитивно евоцирани потенцијали можданог стабла, а према потреби и неурорадиолошке методе као што су КТ и НМР мозга. Код 16 болесника са честим епизодама вртоглавице и оштећењем слуха испод границе социјалног контакта примењено је интратимпански 20 mg гентамицина 4 пута током 2 недеље у клиничким условима, а код 8 болесника амбулантно. Код преосталих 8 болесника са оштећењем слуха мањим од 40 dB применили смо 10 mg гентамицина у једној дози по истом поступку као у првој групи. Апликација лека обављена је кроз задњи

ваздушну и костну водљивост болесници су подељени у две групе:

- I група са просечном редукцијом слуха мањом од 40 dB,
- II група са просечном редукцијом слуха већом од 40 dB.

Табела 2

#### Заступљеност болесника према степену оштећења слуха

Просечан губитак слуха	Број болесника	%
До 40 db	8	25
Преко 40 db	24	75

Вестибуларна функција мерена калоријском и ротаторном електронистагмографијом била је уредна код 60% болесника, а код осталих 40% болесника утврђена је вестибуларна хипофункција на оболелом уву. Зујање је било присутно код свих 32 болесника са просечним интензитетом од 5 до 10 dB изнад слушног прага за те фреквенције и фреквентним опсегом од 1000 до 3000 Hz.

Након интратимпанске апликације гентамицина дошло је до гашења вестибуларне функције у калоријском тесту и изостанка постротаторног одговора на оболелом уву код свих болесника при крају друге седмице од почетка лечења или у току следеће две седмице по завршеном лечењу. Вертигинозне тегобе изгубиле су се код свих 32 болесника након првих месец дана од завршетка лечења.

У овом периоду болесници су примењивали вестибуларне вежбе по посебном програму у кућним условима

ради постепеног централне компензације периферног вестибуларног дефицита. Ротаторним тестом утврђена је централна компензација периферног вестибуларног дефицита са симетричним одговорима нормалног интензитета, али нешто краћег трајања код 31 болесника. У тромесечном праћењу болесника утврђено је да се одржава стабилно стање без вертигинозних тегоба код 62,5% болесника, а код 34,3% појавиле су се ретке вертигинозне тегобе слабог интензитета, што није захтевало додатно лечење. Само код 1 болесника (3,2%) вертигинозне тегобе су биле јаче, што је изискивало поновно лечење интратимпанском инстилацијом гентамицина.

Контролним аудиометријским прегледом утврђено је побољшање слуха код 15,6%, а погоршање код 9,4% болесника. Код највећег броја болесника (75%) слух је остао непромењен по завршетку лечења и у току контролних прегледа током три месеца. Смањење или престанак шума утврђено је код 62,4%, док је код 34,4% болесника шум остао непромењен. Код једног болесника (3,2%) дошло је до појачања шума у односу на период пре почетка лечења. Централна компензација периферног вестибуларног дефицита је настала код 96,8% болесника у периоду од 1 до 3 месеца од почетка лечења, што је утврђено ротаторном електронистагмографијом када је регистрована појава постротаторног нистагмуса према болесном, односно леченом уву истих или сличних карактеристика као и нистагмус према здравом уву.

### Дискусија

Ради дефинисања Менијерове болести Америчка академија за отоларингологију и хирургију главе и врата предложила је 1995. године критеријуме који дефинишу ову болест као идиопатски синдром ендолимфатског хидропса (10). С клиничког становишта Менијерова болест се описује као *дефинисана* или *сијурна*. *Дефинисана* Менијерова болест обухвата две или више спонтаних епизода вртоглавице ротаторног карактера које трају 20 минута или дуже, тинитус или пуноћу у уву, аудиометријски потврђено сензоринеурално оштећење слуха код најмање једног тестирања, ако су други узроци искључени као што су рекурентна вестибуларна обољења васкуларне или токсичке генезе, вестибуларни неуронитис и др. *Сијурна* Менијерова болест описује се када се дефинисана Менијерова болест потврди патохистолошким прегледом.

Ради дефинисања ове болести користи се и Agerberg-ов профил поремећаја унутрашњег ува код Менијерове болести (11).

С патофизиолошког аспекта Менијерова болест је хронично обољење где су укључени различити механизми у различитим стадијумима болести, где вероватно постоји више етиолошких фактора и патофизиолошких механизма. Одговорност за поремећај у продук-

цији ендолимфе приписује се секреторном епителу са тамним ћелијама у унутрашњем уву. Патохистолошки налази као што су руптура мембрана у унутрашњем уву са стварањем фистуле и мешањем ендолимфе и перилимфе са токсичним деловањем калијума на сензорне ћелије, фиброза у вестибулуму, сензорне или неуралне лезије, као и уски и кратки сакус ендолимфатикус и кратки акведуктус кохлеје представљају касне секундарне промене (12).

Због доказаног ототоксичног ефекта аминокликозида последњих година све више на значају добија њихова интратимпанска примена ради лечења вертигинозних напада у склопу Менијерове болести.

Према мишљењу Odkvist-а (11) механизам деловања аминокликозида је вероватно преко каскаде ензима са примарним ефектом на сензорне ћелије вестибуларног система, где долази до губитка вестибуларних сензорних ћелија, али и до оштећења секреторних ћелија, такозваних тамних ћелија (dark cells) кристе ампуларис које су одговорне за динамику хомеостазе састојака ендолимфе вестибуларног система. Naffer (12) наводи да је примарно ототоксично дејство гентамицина на тамне ћелије, што претходи променама на сензорном епителу чиме се објашњава престанак напада вртоглавица и без губитка калоријске реакције, што је и утврђено у нашем испитивању. Експериментно је утврђено да су вестибуларне тамне ћелије одговорне за секреторну активност преко натријумске пумпе током високе ензимске активности (13). На експериментним моделима доказано је да гентамицин има више вестибулотоксично, а мање ототоксично деловање у поређењу са стрептомицином (14), што смо и ми утврдили у клиничкој пракси.

По Moller-у се аминокликозиди препоручују код 5% болесника са Менијеровом болешћу који се налазе у стадију онеспособљености (4). Међутим, Paparelá (5) сматра да код 3% болесника код којих нема успеха након конзервативног хирушког третмана (попут операција сакуса) треба користити деструктивну терапију – хирушку или тзв. хемијску лабиринтектомију (са стрептомицином или гентамицином), чиме се решава проблем вртоглавица. Он је код отвореног сакуса директно у сакус или у средње уво апликовао стрептомицин током 7 до 10 минута (5).

Индикације за локално давање аминокликозида су следеће:

- учестали напади вртоглавице (више од 4 напада месечно током више од 3 месеца), који доводе до онеспособљености болесника (6),
- ако ни након 6 месеци конзервативног третмана нема ефекта (7),
- изражено, нефлукутишуће оштећење слуха веће од 50 dB (8),
- неуспела операција сакуса (6),
- старије животно доба болесника код којих није могла да се изведе операција.

Метода лечења интратимпанском апликацијом гентамицина новијег је датума, због чега постоје различити терапијски приступи у погледу дозе лека, броја апликација током једног или више дана.

Beck и Schmidt (15) су примењивали до 180 mg гентамицина, Lange (16) од 20 до 60 mg дневно током два дана кроз претходно имплантовану вентилациону цевчицу. Watanabe (6) је апликовао 11 mg гентамицина преко *gelfoam*-а постављеног преко округлог прозора, а ми смо примењивали 40 – 80 mg гентамицина подељеног у 4 дозе током две седмице. Reis и сарадници (20) такође дају предност гентамицину због мањег кохлеотоксичног дејства у односу на друге аминокликозиде, предлажу седмично давање, а такође препоручују интратимпанску примену дексаметазона који има бољи ефекат на контролу шума, као и на очување и стабилизацију слуха, те га предлажу као комплементарни третман код интратимпанске инстилације аминокликозида.

Код болесника са оштећењем слуха преко 40 dB ординирано је 80 mg гентамицина, а код болесника са оштећењем слуха мањим од 40 dB укупна доза била је 40 mg гентамицина.

Наши резултати вестибулометријског испитивања након завршеног лечења и праћења током више месеци слажу се са налазима других аутора да гашење вестибуларне функције настаје након ресорпције гентамицина преко округлог, а вероватно и овалног окна у току 7–15 дана од почетка лечења и то је време када се смањују или потпуно престају напади вртоглавице. Ову методу лечења Rauch (3) и Shea (17) су назвали хемијском лабиринтектомијом помоћу које се нестабилна вестибуларна хипофункција, одговор-

на за нападе вртоглавице, преводи у стабилну арефлексију. Наши резултати сагласни су са налазима других аутора да централна компензација периферног вестибуларног дефицита настаје у току 1–3 месеца, што омогућује болеснику да се врати свакодневним или професионалним активностима без страха од следећег напада вртоглавице. Резултати нашег испитивања и лечења одговарају налазима Watanabe-a (6) и Lange-a (16) да је потпуна контрола вртоглавица настала код 65%, а делимична код 35% болесника, а да је слух био непромењен код 71%. Међутим, Beck и Schmidt (15) су објавили да су вртоглавице потпуно престале код 92%, а Magnusson (18) и Driscoll (19) наводе контролу вртоглавице код 60–90% болесника. Magnusson (18) износи погоршање слуха код 20–30% болесника, а побољшање код 12%, док је према нашим резултатима погоршање било само у 9,5% болесника.

Према резултатима нашег испитивања шум је престао код 62,4% болесника, што се слаже са налазима других аутора.

#### Закључак

Примењена је новија метода лечења Менијерове болести интратимпанском апликацијом гентамицина. Унутар граница студије постигнут је висок проценат престанка вртоглавице или смањење броја и интензитета вертигинозних тежба. Метода је безбедна и може се применити и амбулантно, што смањује трошкове лечења.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Claes J, van de Heyning PH. Medical treatment of Meniere's disease: a review of literature. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 526: 37–42.
2. Arenberg IK, Lemke C, Rizer F. Diagnosis and medical management of Meniere's disease. In: Arenberg IK, Graham MD, editors. *Treatment options for Meniere's disease: endolymphatic sac surgery-do it or don't do it*. San Diego, California: Singular Publishing Group; 1998. p. 1–6.
3. Rauch SD, Oas JG. Intratympanic gentamicin for treatment of intractable Meniere's disease: a preliminary report. *Laryngoscope* 1997; 107: 49–55.
4. van de Heyning PH, Wuyts FL, Claes J, Koekelkoren E, van Laer C, Valcke H. Definition, classification and reporting of Meniere's disease and its symptoms. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 526: 5–9.
5. Arenberg IK. Management of inner ear dysfunction and Meniere's disease. *International Medical News* 1995; 2: 1–8.
6. Nadol JB Jr, Adams JC, Kim JR. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995; 519: 47–59.
7. Moller C, Odkvist LM, Thell J, Larsby B, Hyden D. Vestibular and audiologic functions in gentamicin-treated Meniere's disease. *Am J Otol* 1988; 9: 383–91.
8. Paparella M. Endolymphatic sac enhancement: short- and long-term results. In: Arenberg IK, Graham MD, editors. *Treatment options for Meniere's disease: endolymphatic sac surgery – do it or don't do it*. San Diego, California: Singular Publishing Group; 1998. p. 47–54.
9. Watanabe S, Kato I, Takahashi K, Yoshino K, Takeyama I. Indication and results of gentamicin injection into the middle ear of patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995; Suppl 519: 282–5.
10. Odkvist L. Gentamicin cures vertigo, but what happens to hearing? *International Tinnitus Journal* 1997; 3(2): 137–40.

11. *Odkvist LM, Bergenius J, Muller C.* When and how to use gentamicin in the treatment of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1997; 526: 54–7.
  12. *Hoffer ME, Balough BJ, Kopke RD, Wester D, O'Leary MJ.* Destructive ototoxic medicines: finding the therapeutic window into the inner ear. In: *Arenberg IK, Graham MD*, editors. Treatment options for Meniere's disease. endolymphatic sac surgery-do it or don't do it. San Diego, California: Singular Publishing Group; 1998. p. 137–42.
  13. *Carranza A, Lopez I, Castellano P, Hoffman L, Honrubia V.* Intraotic administration of gentamicin: a new method to study ototoxicity in the crista ampullaris of the bullfrog. *Laryngoscope* 1997; 107: 137–43.
  14. *Oda Y, Harada Y, Kasuga S, Hirakawa K, Yajin K.* Effect of streptomycin on the supporting cells of the utricular macula. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1995; Suppl 519: 238–43.
  15. *Beck C, Schmidt CL.* Ten years of experience with intratympanically applied streptomycin (gentamicin) in the therapy of morbus Meniere. *Arch otorhinolaryngol* 1978; 221: 149–52.
  16. *Lange G.* La gentamicyne transtympanique dans le traitement de la maladie de Meniere *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1995; 116(2): 151–2.
  17. *Shea JJ, Ge X.* Streptomycin perfusion of the labyrinth plus intravenous streptomycin for Meniere's disease. In: *Arenberg IK, Graham MD*, editors. Treatment options for Meniere's disease: endolymphatic sac surgery – do it or don't do it. San Diego, California: Singular Publishing Group; 1998. p. 111–20.
  18. *Magnusson M, Padoan S.* Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease. Rationale for extreme low dose therapy. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 671–6.
  19. *Driscoll CLW, Kasperbauer JL, Facer GW, Harner SG, Beatty CW.* Low-dose intratympanic gentamicin and the treatment of Meniere's disease: preliminary results. *Laryngoscope* 1997; 107: 83–9.
  20. *Reis LR, Ribeiro CI.* Diagnostico e tratamento da doenca de Meniere- novas perspectivas. *Rev Port ORL* 2000; 38(4): 253–64.
- Рад је примљен 19. I 2001. год.

### Abstract

Milanović N, Kitanoski B, Ristić B, Jaćimović V. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(1): 11–15.

#### NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF MENIERE'S DISEASE

The results of the treatment of Meniere's disease by intratympanic instillation of gentamicin in 32 patients over a 24-months period were analyzed. The receded vestibular function was found in 96,8% patients, whereas in the remaining 3,2% pronounced vestibular hypofunction was observed. One month after the treatment vertiginous attacks disappeared in all the patients. However, three months after the treatment infrequent episodes of mild degree vertigo and mild unsteadiness that did not require additional intratympanic gentamicin application appeared in 15% of the patients with Meniere's disease. The vertiginous attacks ceased or were pronouncely reduced in 85% of the patients. The unstable vestibular hypofunction was successfully converted into stabilized, centrally compensated areflexia. Intratympanic gentamicin exerted better results than the other invasive therapies for intractable Meniere's disease.

**Key words:** Meniere's disease; gentamicins; administration, topical; tympanic membrane.