

Farmakoterapia betahistyną zaburzeń przedsionkowych w niewydolności krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej

Pharmacological treatment with betahistine of vestibular disorders in vertebro-basilar insufficiency

KATARZYNA PAWLAK-OSIŃSKA, HENRYK KAŻMIERCZAK

Katedra i Klinika Otolaryngologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera UMK

Wprowadzenie. Niewydolność krążenia mózgowego skutkuje groźnymi powikłaniami, w tym zaburzeniami ze strony narządu słuchu i równowagi. Leczenie farmakologiczne obejmuje zastosowanie betahistyny, jako leku wazodilatacyjnego oraz modyfikującego transmisję neuronalną.

Cel pracy. Celem pracy była ocena wpływu leczenia betahistyną na zaburzenia przedsionkowe, będące wynikiem niewydolności krążenia kręgowo-podstawnego.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono u 50 chorych w wieku od 40 do 78 lat (średnia 51,4 lata). Betaserc stosowano w dawce 2x 24 mg. U każdego chorego wykonywano badanie elektronystagmograficzne/videonystagmograficzne (ENG/VNG) przed podjęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca i 2 miesięcy terapii.

Wyniki. Na podstawie oceny reakcji wzrokowo-okoruchowych i przedsionkowo-okoruchowych przed i po terapii wykazano ustępowanie oczopląsu szyjnego, zmniejszenie częstości występowania oczopląsu kierunkowo-spojrzeniowego i przewagi kierunkowej w próbie ciepłej wg Bruningsa. Wyniki ENG/VNG ulegały dalszej normalizacji w trakcie kontynuowania leczenia w drugim miesiącu.

Wnioski. Betaserc stosowany w dawce 2x24 mg wykazał skuteczne działanie w zaburzeniach przedsionkowych pochodzenia naczyniowego, większą po 2 miesiącach terapii. Badania obiektywne układu przedsionkowego mogą służyć do monitorowania poprawy stanu zdrowia i być wskaźnikiem określenia czasu potrzebnego dla terapii.

Słowa kluczowe: niewydolność kręgowo-podstawna, zaburzenia przedsionkowe, elektronystagmografia, videonystagmografia

Introduction. Vertebro-basilar insufficiency could result in serious intracranial pathological reactions, including vestibular and audiological symptoms. Betahistine seems to be helpful in pharmacological treatment of vertigo resulted from its vasodilatative and neuronal transmission modification effect.

Aim. The aim of the study was to estimate the therapeutic effect of betahistine in patients with otoneurological symptoms due to vertebro-basilar insufficiency.

Material and methods. Fifty patients aged 40-78 (mean 51.4) were tested. Betaserc was used in the dose 2x24mg a day. Electronystagmography/videonystagmography (ENG/VNG) was performed before treatment and after 1 and 2 months of therapy.

Results. Cervical nystagmus, gaze nystagmus and directional preponderance were the most frequent pathological finding that were improved after Betaserc treatment. The ENG/VNG results were better after 2 months of therapy than after one month only.

Conclusions. Betaserc in the dose 2x24mg was observed to be effective choice in vertebro-basilar insufficiency treatment, with a significant efficacy achieved after 2 months of treatment. Objective assessment of vestibular system allows for monitoring illness improvement and is useful in indicating the time necessary for the therapy.

Key words: vertebro-basilar insufficiency, vestibular disorders, electronystagmography, videonystagmography

© Otolaryngologia 2007, 6(1): 50-54

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 18.09.2006

Zakwalifikowano do druku: 15.03.2007

Adres do korespondencji / Address for Correspondence

Katarzyna Pawlak-Osińska

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 850094 Bydgoszcz

tel/fax 052 585 40 35

e-mail: osinskak1@wp.pl

WSTĘP

Do najgroźniejszych powikłań zaburzeń krążenia mózgowego należą zawał mózgu, krwawkę wewnątrzczaszkową i krwotok podpajęczynówkowy [1-3]. Śmiertelność z powodu krwawienia podpajęczynówkowego jest nadal bardzo wysoka; walka z innymi powikłaniami jest coraz bardziej skuteczna, szczególnie z powodu właściwej terapii nadciśnienia tętniczego (wzrost ciśnienia rozkurczowego powyżej 130 mmHg stanowi bezpośrednie zagrożenie encefalopatią, często pod postacią obrzęku mózgu) [1]. Z punktu widzenia otolaryngologa niewydolność krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej dotyczyć może zaburzeń audiologicznych i przedsionkowych.

Wśród czynników predysponującymi do wystąpienia naczyniopochodnych zaburzeń mózgowych wymienia się przede wszystkim nadciśnienie tętnicze, zaburzenia krążenia wieńcowego, cukrzycę, zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy mózgu środkowej (także przez zmiany miażdżycowe) [1].

Objawy otoneurologiczne towarzyszące niewydolności krążenia mózgowego to najczęściej bóle głowy, szumy uszne, niedosłuch, zawroty głowy i zaburzenia równowagi z towarzyszącymi zaburzeniami widzenia (mroczki przed oczyma), bólami karku, parestezjami kończyn górnych i niekiedy utratą przytomności.

Leczenie niewydolności krążenia mózgowego oparte jest na przyczynie jej wystąpienia. Stąd powszechnie stosuje się leki rozszerzające naczynia, antyagregacyjne, obniżające ciśnienie śródczaszkowe (szczególnie częsty jest obrzęk mózgu w przypadku towarzyszącej cukrzycy), wpływające na parametry fizyczne krwinki czerwonej, cytoprotekcyjne – chroniące przed skutkami niedokrwienia [1,4]. Duże nadzieje wiąże się z użyciem antagonistów serotoniny jako ochrony przez rozległym zniszczeniem tkanki mózgowej. Natomiast skuteczność sterydoterapii w dużych dawkach pozostaje nadal w sferze doświadczeń klinicznych.

Do leków rozszerzających naczynia i modyfikujących transmisję neuronalną należy Betahistyna. Posiada ona konfigurację podobną do histaminy, działa jako agonista receptorów H1 i antagonistą receptorów H3 [5]. Dodatkowo posiada aktywność serotoninopodobną [6, 7]. W zaburzeniach otoneurologicznych oprócz jej bezpośrednio działania rozszerzającego naczynia, cenna wydaje się funkcja przyspieszania kompensacji ośrodkowej [7-10]. W badaniach *in vitro* obserwuje się także bezpośredni wpływ betahistyny na aktyw-

ność neuronów aferentnych ucha wewnętrznego [11]. Zmniejszenie ich pobudliwości łącznie z modulującym wpływem na jądra przedsionkowe pnia mózgu wydaje się kluczowym aspektem farmakodynamiki betahistyny.

Celem pracy była ocena wpływu Betahistyny w preparacie Betaserc na zaburzenia przedsionkowe, będące wynikiem zaburzenia krążenia kręgowo-podstawnego.

MATERIAŁ I METODA

Analizie poddano 50 chorych (28 kobiet i 22 mężczyzn) w wieku od 40 do 78 lat (średnia wieku 51,4 lat) z rozpoznaniem przez neurologów zaburzeniem krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej. Podstawą rozpoznania było badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz testy dodatkowe: ultrasonograficzne badanie tętnic dogłowych metodą Dopplera, badanie obrazowe głowy, badanie radiologiczne kręgosłupa szyjnego, badania laboratoryjne, w tym poziom glukozy i lipidogram.

Przeprowadzona ocena była badaniem retrospektywnym. Analizowano historie choroby pacjentów, którzy zostali skierowani do badania elektronystagmograficznego lub videonystagmograficznego (ENG/VNG) po rozpoznaniu niewydolności krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych według kryteriów przedstawionych powyżej. Chorzy zostali zakwalifikowani do analizy, jeśli nieprawidłowe wyniki badania ENG/VNG zostały rutynowo poddane monitorowaniu co najmniej 2 razy tj. po upływie 1 i 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i jeśli leczeniem tym było zastosowanie Betasercu w monoterapii i dawce 2x 24 mg/doba. Ponieważ badanie nie było randomizowane, stad do oceny stanu narządu przedsionkowego wykorzystano obiektywną analizę odruchów wzrokowo-okoruchowych i przedsionkowo-okoruchowych przy użyciu elektronystagmografii (ENG) lub videonystagmografii (VNG- Ulmer Synapsys). Dodatkowo brano pod uwagę dolegliwości subiektywne, mając jednakże na uwadze, że jest to tylko orientacyjna ocena samopoczucia pacjenta i może być obciążona błędem autosugestii.

Na podstawie badania ENG/VNG oceniano oczopląs samoistny z fiksacją i bez niej, ruchy sakkadowe gałek, oczopląs wahadłowy, oczopląs optokinetyczny poziomy przy prędkości stymulacji 20o/s, oczopląs położeniowy według kryteriów Nylena, oczopląs kierunkowo-spojrzeniowy, oczopląs szyjny w próbie Greinera oraz próbę kaloryczną według Brüningsa w poszukiwaniu niedowładu kanałowego, przewagi kierunkowej i nadpobudli-

wości. Dodatkowo badanie ENG/VNG analizowano pod kątem obecności nieregularności zapisu.

Wyniki osób chorych przed leczeniem zestawiono z rezultatami 40 osób otoneurologicznie zdrowych, które stanowią grupę kontrolną ustanowioną jako model porównawczy do wszystkich testów w pracowni otoneurologicznej.

WYNIKI

Wyniki badania ENG/VNG przed terapią, po 1 miesiącu jej trwania i po 2 miesiącach od jej rozpoczęcia przedstawia tabela I.

Wśród nieregularności zapisu dominowały ruchy gałek typu „*petit*”, oczopląs przerywany, fale kwadratowe i ruchy pływające gałek. Najczęściej spotykaną patologią w badaniu VNG/ENG przed rozpoczęciem leczenia był oczopląs szyjny, zaburzenia próby wahadła i oczopląs kierunkowo-spojrzeniowy. Wśród oczopląsu położeniowego dominował typ I wg klasyfikacji Nylena tj. oczopląs kierunkozmienny. 18 chorych podczas pierwszej wizyty pozostawało w fazie ostrej tj. stanie całkowitego braku kompensacji zaburzeń przedsionkowych. Notowano u nich oczopląs samoistny, położeniowy, u 9 – osłabienie pobudliwości błędnika, a u 12 – przewagę kierunkową. Po 3 miesiącach terapii największą poprawę spostrzegano odnośnie wycofywania się oczopląsu szyjnego, ale także kierunkowo-spojrzeniowego, patologicznej próby wahadła. U 5 chorych kompensacja po 3 miesiącach leczenia była wciąż niezadowalająca z powodu obecności oczopląsu samoistnego. Natomiast najlepszy miernik centralnych

procesów wyrównawczych tj. przewaga kierunkowa oczopląsu cieplnego zniknęła całkowicie u 3 chorych, a u 7 istotnie się zmniejszyła. Jest to korzystny wynik odnośnie czasu leczenia – przewaga kierunkowa może być obserwowana nawet po wielu latach od momentu ostrego uszkodzenia przedsionkowego.

Subiektywną ocenę zawrotów głowy przeprowadzono w oparciu o 4 stopnie kliniczne Silvoniemiego: 0 – brak objawów, 1 – chwilowe napadowe zawroty związane z ruchem głowy, 2 – lekkie zawroty o charakterze wirowania otoczenia, związane z ruchem głowy bądź ciała, niestabilność chodu, możliwe nudności, 3 – mocne zawroty głowy o charakterze wirowania otoczenia, połączone z niewielkimi zaburzeniami równowagi, zdecydowane uczucie nudności, 4 – silne zawroty, zaburzenia równowagi, niemożność poruszania się, nudności, wymioty. Odpowiedzi w analizowanej grupie chorych po 1 miesiącu i po 2 miesiącach leczenia Betasercem obrazuje tabela II.

Tabela II. Subiektywna ocena porównawcza nasilenia zawrotów głowy po jednym i dwóch miesiącach leczenia preparatem Betaserc

Stopień kliniczny nasilenia zawrotów głowy wg Silvoniemego	Przed terapią	Po 1 miesiącu terapii	Po 2 miesiącach terapii
0	0 %	64%	80%
I	58%	26%	12%
II	32%	6%	6%
III	10%	4%	2%

Tabela I. Patologiczne wyniki badania ENG/VNG w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z niewydolnością krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej przed i po terapii Betasercem

Patologiczna reakcja okoruchowa	Liczba osób			
	Grupa osób zdrowych	Grupa chorych przed leczeniem	Grupa chorych po 1 miesiącu terapii	Grupa chorych po 2 miesiącach terapii
Oczopląs samoistny z fiksacją	0	18	13	5
Oczopląs samoistny bez fiksacji	0	18	10	4
Ruchy sakadowe gałek	0	20	15	10
Oczopląs wahadłowy	1	25	13	5
Oczopląs optokinetyczny	1	19	14	8
Oczopląs położeniowy wg Nylena				
Typ I	0	10	8	4
Typ II	5	6	5	5
Typ III	0	8	6	2
Oczopląs szyjny	2	47	27	15
Oczopląs kierunkowo-spojrzeniowy	0	25	20	13
Niedowład kanałowy	0	9	7	5
Przewaga kierunkowa	1	12	10	9
Nadpobudliwość przedsionkowa	0	17	10	8
Nieregularność oczopląsu	1	14	10	8

DYSKUSJA

Betaserc jest lekiem często wybieranym do terapii zawrotów głowy. Niniejsze opracowanie miało zobrazować, jak przedstawia się jego skuteczność w wybranym zespole przedsionkowym, który jest często rozpoznawany i dotyczy coraz szerszej grupy pacjentów – od osób bardzo młodych do chorych w wieku podeszłym. Choroby naczyniowe, do których zalicza się niewydolność krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej, zajmują wciąż pierwsze pozycje w statystyce największej śmiertelności i zapadalności w populacji polskiej. Na podstawie retrospektywnej oceny monitorowania reakcji wzrokowo-okoruchowych i przedsionkowo-okoruchowych, będących obiektywnym odzwierciedleniem patologii narządu przedsionkowego należy stwierdzić, że wycofywanie się nieprawidłowych odruchów świadczy o skuteczności leczenia preparatem Betaserc. Największą poprawę zaobserwowano w częstotliwości występowania oczopląsu szyjnego, który uważany jest za wiarygodny objaw potwierdzający patologię szyjnopochodną, w tym o etiologii naczyniowej. W analizowanych zapisach ENG/ VNG dodatni test skrętu szyi notowano początkowo u 94% chorych. Należy nadmienić, że u wszystkich chorych (100%), którzy zostali zakwalifikowani do analizy retrospektywnej obserwowano nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym tętnic dogłowych bądź w badaniu TK głowy. Zmiany te polegały na nieprawidłowościach anatomicznych tętnic szyjnych, zaburzeniach spektrum przepływu krwi w tętnicach szyjnych lub kręgowych, pogrubieniu ścian naczyń szyjnych, odkładaniu się blaszek miażdżycowych w naczyniach dogłowych, zwężeniu naczyń lub zwapnień w wewnątrzczaszkowych odcinkach tętnic szyjnych wewnętrznych. Obserwowane zmiany stanowią dla specjalistów neurologów obrazowe potwierdzenie etiologii naczyniowej zespołu zawrotów głowy, któremu często towarzyszą inne objawy otoneurologiczne. Te dodatkowe symptomy nie były tematem pracy, jednakże przeprowadzono subiektywną ocenę nasilenia zawrotów głowy. Zanotowano, że u większości chorych poprawa samopoczucia nastąpiła już po 1 miesiącu terapii preparatem Bestaserc. Jedynie 20% chorych nie potwierdziło wycofywania się zawrotów po tym czasie.

Z punktu widzenia mechanizmu działania zastosowanego preparatu korzystne wydaje się również zaobserwowanie ustępowania oczopląsu kierunkowo-spojrzeniowego – początkowo obecne-

go u 50% chorych, a ostatecznie notowanego u 26% pacjentów. Może to, wraz z zanikaniem przewagi kierunkowej oczopląsu cieplnego, świadczyć o korzystnym wpływie hamującym betahistyny na jądra przedsionkowe pnia mózgu, co wcześniej wykazali Unemoto i wsp. [7] w badaniach doświadczalnych. Wycofywanie się objawów centralnych zaburzeń przedsionkowych obserwowano również w badaniach klinicznych – dotyczyło to przewagi kierunkowej w teście cieplnym, składowej pionowej oczopląsu położeniowego i reakcji wzrokowo-okoruchowych: oczopląsu optokinetycznego, wahadłowego i ruchów sakadowych gałek [10, 11]. Próbę potwierdzenia naczyniowego aspektu działania betahistyny podjął Deng i wsp. [12] oceniając skuteczność leczenia na podstawie ultrasonografii Dopplerowskiej naczyń dogłowych. Wyniki nie są jednoznaczne z powodu zastosowania leczenia skojarzonego- kierunek monitorowania wydaje się jednak godny uwagi.

Autorzy niniejszej pracy nie śledzili działań ubocznych stosowania betahistyny. Z raportu postmarketingowego producenta Betasercu, prowadzonego przez ponad 35 lat obecności preparatu na rynku farmaceutycznym wynika, że efekty uboczne są bardzo rzadkie. Należą do nich reakcje skórne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niekiedy podniesienie poziomu transferaz wątrobowych, astma lub spazm oskrzelowy i, obserwowane jedynie w 2 przypadkach, reakcje anafilaktyczne [13]. Żadne z działań niepożądanych nie stanowiło zagrożenia życia i było odwracalne.

WNIOSKI

1. Na podstawie badania elektro/videonystagmograficznego wykazano wycofywanie się patologicznych reakcji wzrokowo-okoruchowych i przedsionkowo-okoruchowych u pacjentów leczonych preparatem Betaserc 24 mg podawanym 2 razy na dobę z powodu zawrotów głowy na tle niewydolności krążenia w rejonie unaczynienia tętnic kręgowych i podstawnej.
2. Subiektywna samoocena pacjentów ujawniła mniejsze nasilenie zawrotów głowy już po 1 miesiącu terapii u większości analizowanych chorych.
3. Większą poprawę notowano po 2 niż po 1 miesiącu terapii. Na podstawie analizy wyników leczenia za właściwe należy uznać zastosowanie dawki dobowej 48 mg przez okres co najmniej 1-2 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Lefkowitz DS, Toole JF. Cerebrovascular disease update. (w) Current Neurology. Appel SH (red.). Year Book Medical Publishers Inc, Chicago London 1986; 207-234.
2. Cormick WF. Vascular diseases. (w) The clinical neurosciences. Rosenberg RM (red.). Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Melbourne 1983; III. 35-83.
3. Humphrey PRD. Cerebrovascular disease. (w) Neurology. Russel RW, Wiles CM (red.). Year Book Medical Publisher Inc. Chicago Illinois 1985; 126-142.
4. Tarchalska-Kryńska B. Zawroty głowy – farmakoterapia. Przewodnik lekarza 2000; 81-84.
5. Prell GD, Greek JP. Histamine as a neuroregulator. Ann Rev Neurosci 1986; 9: 209-254.
6. Chavez H, Vega R, Soto E. Histamine (H3) receptors modulate the excitatory amino acid receptor response of the vestibular afferents. Brain Res 2005; 1064: 1-9.
7. Unemoto M, Sasa M, Takaori S, Ito J, Matsuoka I. Inhibitory effect of betahistine on polysynaptic neurons in the lateral vestibular nucleus. Arch Otorhinolaryngol 1982; 236: 229-236.
8. Arrang JM, Gargarg M, Quach TT, Tuong DM, Yeramian E, Scharz JC. Actions of betahistine and histamine receptors in the brain. Eur J Pharmacol 1985; 111: 73-84.
9. Tighilet B, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. J Vestib Res 1995; 5: 53-66.
10. Kantor I, Jurkiewicz D. Ocena zastosowań dichlorowodoru betahistyny w leczeniu zawrotów głowy o różnej etiologii na podstawie badań wideonystagmograficznego. Pol Merk Lek 2006; 20: 318-321.
11. Kaźmierczak H, Pawlak-Osińska K, Kaźmierczak W. Betahistine in vertebrobasilar insufficiency. Int Tinnitus J 2004; 10: 191-193.
12. Deng Y, Zhu HQ, Deng GB, Tan C. A clinical study on the effect of Yinxing Damo combined with betahistine hydrochloride injection on vertebral basilar artery ischemic vertigo. Chin J Integr Med 2005; 11: 229-231.
13. Jeck-Thole S, Wagner W. Betahistine: a retrospective synopsis of safety data. Drug Saf 2006; 29: 1049-1059.