

Miesto betahistínu v liečbe vaskulárneho vertiga

D. Kanát, V. Donáth, J. Kothaj

Súhrn:

Závrat je multisenzorický syndróm rôznorodej etiológie. Periférny vestibulárny syndróm vzniká pri postihnutí labyrintu a vestibulárneho nervu, centrálny sa vyskytuje pri léziách mozgového kmeňa, najmä vaskulárnych ischemických príhodách vo vertebrobazilárnom riečisku. Existuje veľký počet dobre opísaných kmeňových syndrómov. Pri väčšine dochádza k ischemii v povodí bazilárnej alebo vertebrálnej artérie. Závrat tu býva častý a skorý príznak. Poruchy sluchu sú oveľa zriedkavejšie. Pri liečebných postupoch je najúspešnejšia kauzálna terapia. Ak sa nepodarí stanoviť etiológiu, sme odkázaní na symptomatickú liečbu. Zavedenie betahistínu do profylaktickej liečby vertiginózných syndrómov prinieslo pacientom podstatné zlepšenie kvality života.

Kľúčové slová:

závrat – nystagmus – vestibulárny syndróm – kmeňové cievne príhody – betahistín

Summary:

The position of betahistine in the treatment of vascular vertigo

Vertigo is a multisensorial syndrome of varied etiology. The peripheral vascular syndrome is a result of the affection of the labyrinth and the vestibular nerve, the central syndrome occurs in brain trunk lesions, especially in vascular ischemic events in the vertebrobasilary system. There are a large number of well described trunk syndromes. In most of them, ischemia occurs in the system of the basilar or vertebral artery. Vertigo is a frequent and early symptom in this case. Hearing disorders are much less frequent. Causal therapy appears to be the most successful approach to treatment. If the etiology is unknown, we cannot but rely on symptomatic treatment. The introduction of betahistine in prophylactic treatment of vertigo syndromes has brought substantial improvement in the quality of life of patients.

Key words:

vertigo – nystagmus – vestibular syndrome – trunk arterial events – betahistine

ÚVOD

Udržiavanie rovnováhy je komplexný dej, ktorý v sebe zahŕňa senzoricko-motorické aj kognitívne procesy [3]. Závrat je multisenzorický syndróm. Pod pojmom závrat sa zväčša rozumie náhle vzniknutý alebo perzistujúci subjektívny pocit, ktorý pacient nedokáže vždy presne definovať. Môže v sebe zahŕňať údaje od pocitov točenia sa okolitého prostredia, ako aj vlastného tela, až po poruchu vnímania s prechodnou stratou vedomia. Najčastejšie príčiny

Medzi prejavy závratov zaraďujeme:

1. vertigo – ilúzia pohybu najčastejšie rotačného charakteru, rôznej intenzity a stupňa závislosti od zmeny polohy hlavy,
2. presynkopálne stavy – pocit zahmlievania pred očami,
3. disekvilíbrium – pocit neistoty, straty rovnováhy,
4. oscilopsia [4].

Je veľmi dôležité rozlíšiť, či ide o periférny alebo centrálny vestibulárny syn-

Centrálny vestibulárny syndróm sa označuje ako disharmonický. Vyskytuje sa pri léziách mozgového kmeňa – najmä vaskulárnych ischemických léziách vo vertebrobazilárnom (VB) riečisku. Osteoproduktívne zmeny krčnej chrbtice môžu spôsobovať kompresiu sklerotickej a rigidnej a. vertebralis s následnými ischemickými prejavmi, ktoré sa najčastejšie manifestujú vestibulárnym syndrómom. Hypotéza syndrómu zadného krčného sympatiku je dnes už prekonaná. Pri poruchách rovnováhy

nazývajú oscilopsie. Horizontálny nystagmus môže svedčiť pre postihnutie vstupu VIII. hlavového nervu do kmeňa. Ostatné typy nystagmu – vertikálny, horný, dolný (tzv. downbeat nystagmus), periodický alternujúci, diagonálny a čisto rotačný – sú prejavom centrálneho postihnutia.

Ischemické lézie v oblasti VB riečiska môžu vyvolať periférne aj centrálné vestibulárne postihnutie. K periférnej lézii dôjde pri ischemii v terminálnom povodí art. labyrinthi. Medzi najcharakteristickejšie syndrómy pri postihnutí VB riečiska patrí syndróm PICA (posterior inferior cerebellar artery) a AICA (anterior inferior cerebellar artery), pri ktorých závrat je dominujúcim príznakom v klinickom obraze. Pre diagnózu je rozhodujúca prítomnosť charakteristickej neurologickej symptomatológie, ktorá topicky zodpovedá postihnutým vaskulárnym teritóriám. Akútnym závratom sa môže manifestovať aj mozočková či kmeňová hemorágia [3].

KMEŇOVÉ CIEVNE PRÍHODY ASOCIOVANÉ S VERTIGOM A PORUCHAMI SLUCHU (7)

Existuje veľký počet dobre opísaných kmeňových syndrómov. Pri väčšine dochádza k ischemii v povodí arteria basilaris alebo arteria vertebralis.

Pri kmeňových príhodách vertigo je častým skorým symptómom. Na druhej strane tieto príhody sú oveľa menej častým pôvodcom vertiga ako iné zdroje. Vertigo spôsobené léziami CNS (vrátane cievnych mozgových príhod) má asi len 5 % zastúpenie.

Poruchy sluchu sú oveľa zriedkavejším symptómom kmeňových príhod ako vertigo.

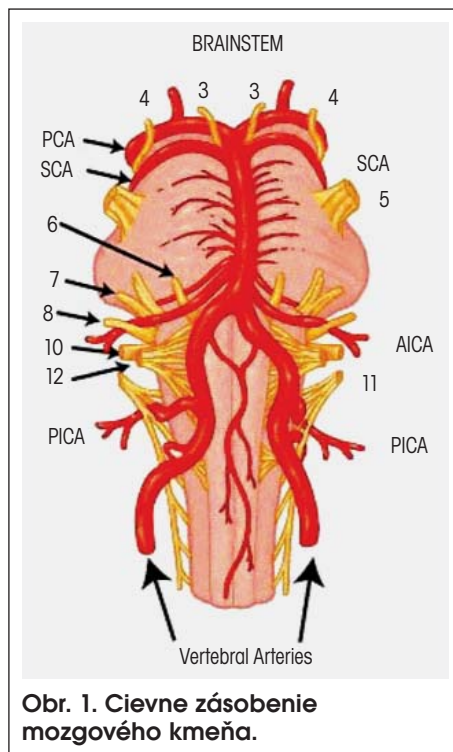
Môže to vyplývať z pružnosti prepojenia sluchových dráh v mozgovom kmeni, ktorý zahŕňa rovnako skrížené, ako aj neskrížené dráhy. Ďalšie vysvetlenie vyplýva z charakteru krvného zásobenia a rezistencie vnútorného ucha na zmeny krvného prítoku.

Pacienti často majú Claude Bernard-Hornerov syndróm – unilaterálnu ptózu, miózu, faciálnu anhidrózu, enoftalmus. Môže sa vyskytovať sakadická dysmetria (prestreľovanie), sakadická pulzia (ťah oka počas vertikálnych sakád k strane lézie). Prognóza je celkovo dobrá s takmer úplným alebo úplným zotavením do 6 mesiacov. Diagnózu podporí najmä nález vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR).

Arteria cerebellaris posterior inferior môže odstupovať z vertebrálnej artérie alebo ako samostatná vetva bazilárnej artérie. Väčšina mozgových príhod v povodí PICA vznikne na základe oklúzie vertebrálnej artérie. Kardiálny embolizmus spôsobuje asi len 5 % týchto príhod, zatiaľ čo disekcia asi 15 %.

AICA (anterior inferior cerebellar artery) syndróm. Väčšinou ho sprevádza vertigo, hluchota z ischemie art. labyrinthi, ipsilaterálna lézia n. facialis a ataxia. Ide o druhú najčastejšiu kmeňovú prírodu, ktorá sa vyskytuje asi 10-krát zriedkavejšie v porovnaní s PICA syndrómom. Rozsah tejto príhody je extrémne variabilný. Symptómy podobné Meniérovej chorobe (ako vertigo, tinitus atď.) môžu byť spôsobené tranzitórnymi ischemickými atakmi v tejto distribúcii. Bilateralita sluchových porúch predpovedá vaskulárnu príčinu. AICA má veľmi variabilný odstup a môže odstupovať od kaudálneho až po stredný pons.

Mediálny oblongátový syndróm (Syndróm Dejerineov) tvorí 0,5 % všetkých príhod. Syndróm charakterizuje kontralaterálna hemiparéza šetriaca tvár, hemihypestéza zadného miešneho typu a slabosť jazyka na strane infarktu (lézia n. IX.). Patológia môže byť vo vertebrálnej artérii alebo meziálnej vetve vertebrálnej artérie po odstupe PICA. Vyskytnúť sa tiež môže na úrovni bázilárnej artérie. Častou príčinou



Obr. 1. Cievne zásobenie mozgového kmeňa.

boli tiež dokumentované. Klinicky je nemožné túto prírodu odlíšiť od parciálnych príhod v povodí AICA alebo PICA. Má oveľa zriedkavejší výskyt ako ktorákoľvek z nich.

Syndróm labyrintovej artérie, cievne zásobenie labyrintu. Labyrint je zásobovaný z arteria labyrinthi, vetvy arteria cerebelli anterior inferior (AICA) alebo priamo z bazilárnej artérie. A. labyrinthi má tri terminálne vetvy:

- 1) a. vestibularis anterior, zásobujúcu štruktúry inervované hornou časťou vestibulárneho nervu – predný a laterálny polkruhový kanálik a utrikulus,
- 2) a. cochleovestibularis s dvoma vetvami – a. vestibularis posterior, zásobujúca zadný polkruhový kanálik, a sakulus (inervované dolnou časťou vestibulárneho nervu) a kochleárna vetva, ktorá

artériou majú najmenší kolaterálny obeh, preto sú najviac náchylné na ischémiu. To vysvetľuje, prečo sa vertigo bez poruchy sluchu bežne vyskytuje pri vertebrobasilárnej insuficiencii a tranzitórnom ischemickom ataku v distribúcii AICA [2].

Pontínna hemorágia sa prezentuje kómov, kvadruplégiou, malými reaktívny-

mi zrenicami, absenciou horizontálnych očných pohybov. U väčšiny kvadruplegických pacientov je krvácanie lokalizované v strede pontu v spojení tegmenta a bázy pontu. Okulárny bobbing je menej konštantným príznakom. Laterálne tegmentálne hemorágie sa prezentujú ako „jeden a pol“ syndróm – malé zrenice, končatinová ataxia cerebelárneho typu, kontralaterálna

Tab.1 Kmeňové syndrómy (7).					
NÁZOV	LOKALIZÁCIA	HLAVOVÉ NERVY	DRÁHY	PRÍZNAKY	PRÍČINY
Weber	báza mezencefala	n. III.	kortikospinálna dráha	okohybná paréza s alternujúcou hemiplégiou	cievne, tumor
Claude	tegmentum mezencefala	n. III.	nucleus ruber a brachium conjunctivum	okohybná paréza a kontralaterálna cerebelárna ataxia, tremor	cievne, tumor
Benedict	tegmentum mezencefala	n. III.	nucleus ruber, kortikospinálna dráha, brachium conjunctivum	okohybná paréza a kontralaterálna cerebelárna ataxia, kortikospinálne príznaky	cievne, tuberkulóm, tumor
Nothnagel	tectum mezencefala	jednostranná alebo obojstranná lézia n. III.	pedunculus cerebellaris superior	pohľadová obrna, cerebelárna ataxia	tumor
Parinaud	dorzálna časť mezencefala			obrna vertikálneho pohľadu, akomodácie, fixované pupily, retrakčný nystagmus	pinealóm, hydrocefalus
Millard-Gubler a Raymond-Foville	báza pontu	n. VII. a niekedy aj n. VI.	kortikospinálna dráha	obrna n. facialis a n. abducens, kontralaterálna hemiplégia, obrna pohľadu	cievne, tumor
Avellis	medulla, tegmentum	n. X.	spinalotalamická dráha aj pupilárne vlákna	obrna mäkkého podnebia, hlasiviek, kontralaterálna	ischémia alebo tumor

Sú tuční, ale fyzicky zdatní diabetici na tom dobre?

Ján Murín, Bratislava

O obezite hovoríme pri BMI ≥ 30 . O nedostatku fyzickej zdatnosti hovoríme vtedy, keď osoba pri ergometrickom teste nie je schopná dosiahnuť aspoň hodnoty 5 METs (metabolických jednotiek). Obezita je významným rizikovým faktorom vzniku/progrese diabetu. Dá sa ovplyvniť priaznivo pravidelným fyzickým cvičením (napr. v aerobných centrách). Autori analyzovali súbor 831 mužov priemerného veku 61 r. s diabetom 2. typu (vylúčili osoby s BMI $< 18,5$, tiež osoby neschopné ergometrického testu). Všetkých podrobili ergometrii: na behadle (780 osôb) a na bicykli (51 osôb). Funkčnú zdatnosť hodnotili Borgovou škálou a sledovali súbor po dobu 3 rokov a analyzovali charakteristiky, ktoré oddeľovali osoby prežívajúce od osôb mŕtvych: vek (60 r. v. 66 r.), zastúpenie fajčiarov (15 % v. 22,3 %), prítomné kardiovaskulárne ochorenie (24,4 % v. 45,5 %), hodnota METs pri záťažovom teste (7,5 v. 6,1), zastúpenie osôb s hodnotou METs $< 5,0$ (17,3 % v. 39,3 %) – teda v súbore zomretých bol vyšší vek, viac fajčiarov a kardiovaskulárnych ochorení a nižšia telesná zdatnosť. Prediktory mortality (ich intenzita vyjadrená pomocou relatívneho rizika, RR): BMI s RR 0,98, hypertenzia s RR 1,03, hypercholesterolémia s RR 1,07, fajčenie s RR 1,93, prítomné kardiovaskulárne ochorenie s RR 1,73 a nízka telesná zdatnosť s RR 1,79. Osoby, ktoré boli pri telesnej záťaži schopné prekročiť hodnotu intenzity záťaže 5 METs (oproti tým, čo túto záťaž neboli schopní dosiahnuť), mali lepšie prežívanie (Kaplan Maierove krivky). Separácia týchto kriviek bola veľká u osôb v normálnej váhe, menšia u osôb s nadváhou a separácia "zanikla" u osôb s obezitou. V tomto poslednom prípade autori spomínajú „paradox

strata citlivosti. U tých, ktorí prežijú, sa môže vyvinúť okulopalatálny myoklonus.

Pontínne hypreintenzívne lézie – klinicky sa prejavujú poruchou rovnováhy, dysartriou, dysfágiou, „rebound“ nystagmom. Ako vzácna príčina býva pontínna myelinolýza (obr. 1). Ide o dôsledok rýchlej zmeny elektrolytového statusu [7].

Postihnutie veľkých ciev

Vertebrobazilárna insuficiencia

Z neurootologického hľadiska pri vertebrobazilárnej insuficiencii prevláda centrálna vestibulárna symptomatológia. Príčinou sú poruchy prietoku krvi: vrodená hypoplázia, anomália odstupu, predĺženie a patologické vinutie ciev, traumatické poškodenie, aneuryzma, stenózy, artérioskleróza, trombóza, krčná spondylóza, vazospazmy a artériovenózne angiomy. Jednotlivé príčiny sa môžu navzájom kombinovať. Klinické príznaky môžeme rozdeliť na 2 skupiny:

1) dočasná forma (tranzitórne príznaky): bolesti hlavy najmä v záhlaví, vyžarujúce do očné a frontálnej oblasti; očné príznaky – hemianopsie, mikropsie, skotómy, zahmlené videnie, diplopia, ptóza; dysartria, dysfágia; otologické príznaky – vertigo, tinitus, poruchy sluchu; záchvaty náhleho pádu – „drop attacks“ – sa vysvetľujú dysfunkciou retikulárnej formácie, vyvolávajúcou náhle zníženie svalového tonusu; dočasné poruchy pamäte, myslenia a emócií;

2) trvalá forma – náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) – hemorágia alebo ischémia (trombóza, embolizácia): cefalea, jednostranná ataxia, jednostranná bulbárna porucha, dyzartria, dysfónia, obrna mäkkého podnebia, hlasiviek, dysfágia, neskôr singultus; Hornerov alebo Woblergov syndróm; príj. iné

tigo „bleskové“. Okrem toho rozpoznávame záchvatové a dlhodobé vertigo. Typický príznak – **spontánny nystagmus** – je dôležitý na určenie topickej diagnózy. Býva horizontálny na obe strany alebo alternujúci. Vertikálny smerom nadol signalizuje obyčajne zlú prognózu. Väčšina autorov sa zhoduje na tom, že čím distálnejšie v smeru prietoku vo vertebrobazilárnom riečisku sa prekážka nachádza, tým väčšia je frekvencia a intenzita spontánneho nystagmu [5].

Trombóza bazilárnej artérie – oklúzia je katastrofickou príhodou s kvadruplégiou a respiračným zlyhaním. Dobré známy je aj locked in syndróm. Oklúzia top of basilaris tvorí komplex príznakov – vizuálne halucinácie, somnolencia, vertikálny nystagmus.

Trombóza vertebrálnej artérie – manifestuje sa v PICA teritóriu, bilaterálna oklúzia pomaly progreduje so zlou prognózou.

Karotická oklúzia – býva vzácnou príčinou vertiga, pretože časti mozgu zodpovedné za kontrolu percepcie pohybu sú zásobené z vertebrobazilárneho riečiska. Pri generalizovanom aterosklerotickom postihnutí je vertigo samozrejme častejšie [7].

TERAPIA VASKULÁRNEHO VERTIGA

Liečba závratov: Najväčšia nádej na úspech je v prípade, keď máme k dispozícii kauzálnu liečbu. Nie vždy sa nám podarí stanoviť etiológiu, pretože často ide o komplexný problém (multisenzorický syndróm). V takom prípade sme odkázaní na symptomatickú liečbu, resp. kombináciu rôznych liečebných postupov.

Uvádzame niekoľko postrehov k farmakoterapii:

1. najčastejšie sa používajú antivertiginóza v zmysle vestibulárnych supesantov – väčšinou s antiemetickým efektom

môže spôsobiť dekompenzáciu stavu. Ide predovšetkým o anticholinergiká a antihistaminiká (antagonisti H1 receptorov) [2]. Odporúčané podávanie je maximálne 3 dni [3]. Lekári často držia pacientov na tejto liečbe aj týždeň.

Zvláštne postavenie má **betahistín**, ktorého podanie vedie k zvýšeniu krvného prietoku v arteriolách vnútorného ucha. Nepôsobí sedatívne. Jeho účinok sa prejaví až po niekoľkých dňoch alebo aj týždňoch podávania [2]. S dĺžkou liečby sa zvyšuje profylaktický účinok betahistínu v jeho plnej terapeutickú dávku 2-krát 24 mg/deň v zmysle zníženia frekvencie výskytu záchvatov vertiga, jeho intenzity a trvania [1].

Centrálne účinky histamínu a betahistínu

Betahistín – (N- α -metyl-2-pyridyletylamín) má podobnú štruktúru a farmakologické vlastnosti ako histamín. Je slabým H1 agonistom, nemá prakticky žiadny vplyv na H2 receptory, ale je účinným antagonistom H3 receptorov v centrálnom aj autonómnom nervovom systéme, má inhibičné účinky na vzruchovú aktivitu neurónov v laterálnom a mediálnom vestibulárnom jadre.

Experimentálne betahistín po intravenóznom podaní spôsobil cerebrálnu aj periférnu vazodilatáciu s 54 % zvýšením krvného prietoku vo vertebrobazilárnom riečisku. Niektoré štúdie dokumentovali zlepšenie mikrocirkulácie v systéme vnútorného ucha, kochley a vestibulárneho aparátu vrátane kapilár, arteriol a artériovenózných arkád v stria vascularis a ligamentum spirale. Relaxácia sfinkterov prekapilár vnútorného ucha zvyšuje jeho prekrvenie. Upravuje tým tiež tlak endolymfy.

Účinky betahistínu na cirkuláciu sa demonštrovali aj na ľudskej populácii. Napríklad betahistín zvýšil regionálny cerebrálny krvný prietok u pacientov

po niekoľkých týždňoch liečby, najlepšie výsledky až po niekoľkých mesiacoch liečby.

Podďávkovanie a predčasné ukončenie liečby betahistínom 2-krát 24 mg /deň ešte pred dosiahnutím reštitúcie alebo kompenzácie môže viesť k dlhodobému pretrvávaniu vertiga, resp. porúch rovnováhy, alebo k recidíve ťažkostí [6].

ZÁVER

Vertigo je jeden z najčastejších symptómov u neurologických pacientov. Vaskulárna príčina zohráva v etiopatogenéze vertiga významnú úlohu. Preto poznanie klinického obrazu, patofyziológie a možností tera-

peutického ovplyvnenia dôsledkov lézie aparátu rovnováhy môže významne pomôcť pri hľadaní správneho liečebného postupu.

Literatúra

1. Albera R. Betahistine in the treatment of Menier's disease and other balance disturbances. Review of its efficacy and safety. Otorinolaryngol 2005; 55: 115 – 121.
2. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E et al. Vestibulárny systém. In: Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. Klinická neurologie – část obecná. Praha. Triton 2004: 348 – 387
3. Jeřábek J. Diagnostika a terapie závrativých stavů. Neurologia pre prax 2007; 4: 225 – 228.
4. Lisý L. Závrativosť (dizziness) ako multisenzorický syndróm. In: Abstrakty. Diagnostika a liečba pacienta s vertigom, 9. decembra 2006.
5. Novotný M. Některá závrativá onemocnění centrálního typu. In: Novotný M, Hahn A. Závratě: diagnostika a léčba. Stuttgart: Aesopus Verlag 1997: 87 – 98.

6. Šramková I. Skúsenosti s betahistínom v liečbe závratových stavov (retrospektívne sledovanie). Nové trendy v liečbe vestibulárneho vertiga. Súč Klin Pr2007; (1): 23 – 29.

7. Timothy C, Hain MD. Brainstem strokes associated with vertigo or hearing symptoms. www.dizzines-and-balance.com. September 4, 2006.

8. Van Cauwenberge PB, De Moor SEG. Physiopathology of H3-receptors and pharmacology of betahistin. Acta Otolaryngologica 1997; (Suppl 526): 43 – 46.

MUDr. Dušan Kanát, Ph.D.
doc. MUDr. Vladimír Donáth, Ph.D.
MUDr. Ján Kothaj

II. Neurologická klinika SZU, FNsP FD
Roosevelta, Banská Bystrica