# Kliniczne standardy leczenia zawrotów głowy. Czy znajdzie się w nich miejsce dla leków z obszaru medycyny komplementarnej?

Prof. zw. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera, kierownik Kliniki Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
II Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Terapia zawrotów głowy nie jest zadaniem prostym z uwagi na to, że objawy te pojawiają się w wielu jednostkach nozologicznych. Przy podejmowaniu decyzji leczenia zawrotów głowy należy przeprowadzić szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe z zakresu wielu specjalności medycznych, co wymaga szerokiej wiedzy lekarza. Należy ogarnąć całościowo organizm człowieka, albowiem przyczyn tych objawów jest bardzo wiele. Jednoznaczne określenie konkretnej przyczyny pomimo rozwoju coraz nowocześniejszych metod diagnostycznych nie zawsze jest możliwe. Wśród przyczyn uwzględnia się choroby wrodzone, ale zdecydowanie częściej mają miejsce choroby nabyte, wśród których wyróżnia się choroby infekcyjne, konsekwencje urazów, uszkodzenia toksyczne egzogenne lub endogenne, zaburzenia ukrwienia układu równowagi z jego konsekwencją niedotlenienia ośrodków nerwowych, jak również choroby rozrostowe. Zawroty głowy pojawiają się w chorobach układu sercowo-naczyniowego i zaburzeniach metabolicznych. W terapii przyczynowej dużą rolę odgrywa wywiad chorobowy z uwzględnieniem początku choroby, jej przebiegu, nawrotów, jak również reakcji na zastosowane leczenie. Nie można pominąć kwestii, że wiele leków przyjmowanych przez pacjentów w swoim działaniu ubocznym jest powodem zawrotów głowy. W leczeniu zawrotów głowy i zaburzeń równowagi ciała duże znaczenie ma topodiagnostyka procesu patologicznego oraz dokładna znajomość odmienności symptomatycznej. Wiadomo, że miejsce uszkodzenia wpływa na urozmaiconą objawowość zaburzeń. Fizjologiczne lub patologiczne zawroty głowy są wynikiem asymetrii sygnałów z receptorów czuciowych do ośrodkowej części narządu przedsionkowego lub asymetrii funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego[1]. Przeprowadzany szczegółowy wywiad chorobowy oraz specjalistyczne testy diagnostyczne koncentrują się na ustaleniu lokalizacji procesu patologicznego i skierowaniu chorego do właściwego specjalisty – neurologa, jeśli miejscem uszkodzenia jest ośrodkowy układ nerwowy, lub otolaryngologa, jeśli miejscem tym jest obwodowa część narządu przedsionkowego.

Z uwagi na mechanizm działania receptorowego leków o typie hamującym lub pobudzającym ważne jest poznanie pokrótce tzw. neurochemii zawrotów głowy.

## Neurochemia zawrotów głowy

W ostatnich latach znaczną uwagę poświęca się receptorom i neurotransmiterom dróg nerwowych układu przedsionkowego.

Wyróżnia się przynajmniej 6 neurotransmiterów narządu przedsionkowego, obecnych w trójneuronalnym łuku odruchowym pomiędzy przedsionkowymi komórkami rzęsatymi a jądrami okoruchowymi. Jest także kilka gościnnie występujących neurotransmiterów, które mają funkcję modulującą.

Glutaminian należy do neuroprzekaźników pobudzających i znajduje się we wszystkich trzech neuronach przedsionkowo-ocznego łuku odruchowego. Kwas alfa-amino-3-hydroxy-5-metylisoxazolo-4-proprionikowy (AMPA) jako typowy glutaminowy receptor jest obecny w większości obszarów ośrodkowego układu nerwowego[2].

Acetylocholina jest zarówno obwodowym, jak i ośrodkowym agonistą receptorów muskarynowych. Przypuszczalnie obwodowo działająca acetylocholina jest obecna w synapsach układu eferentnego, zaś w części centralnej działa jako neurotransmiter pobudzający. Acetylocholina bierze udział w procesach kompensacyjnych. Obecność nikotynowych i muskarynowych receptorów ujawniono we wszystkich jądrach przedsionkowych, a szczególnie w jądrze przyśrodkowym[3]. Z obecnie znanych typów acetylocholinowych receptorów te znajdowane w moście i opuszce, a powiązane z objawami zawrotów głowy są prawie wyłącznie podtypem receptora muskarynowego $M_2$.

Kwas gamma-aminomasłowy (GABA) jest neurotransmiterem o działaniu hamującym dla spoidłowych połączeń przyśrodkowego jądra przedsionkowego oraz dla połączeń pomiędzy móżdżkowymi komórkami Purkiniego a bocznym jądrem przedsionkowym. Pobudzenie obu typów receptorów $GABA_A$ i $GABA_B$ daje podobny hamujący efekt na drogi przedsionkowe. Swoiści agoniści $GABA_B$, tak jak beclofen, zmniejszają czas trwania przedsionkowej odpowiedzi w modelu zwierzęcym[4].

Mechanizm działania innych neurotransmiterów, które znajdują zastosowanie w leczeniu zawrotów głowy, jest znacznie mniej poznany. Przykładowo histamina spotykana w całym obszarze ośrodkowej części narządu przedsionkowego nie wydaje się być neurotransmiterem w części obwodowej. Centralne działanie przeciwhistaminowe moduluje objawy choroby lokomocyjnej, natomiast stymulacja receptorów $H_1$ i $H_2$ pobudza neurony przyśrodkowego jądra przedsionkowego[3]. $H_3$ jest autoreceptorem, który hamuje uwalnianie histaminy. Noradrenalina (norepinefryna) moduluje intensywność ośrodkowej reakcji na przedsionkową stymulację i ułatwia kompensację.

Z kolei dopamina może przyśpieszać przedsionkową kompensację po jednostronnym zniszczeniu błędnika, a blokery dopaminy opóźniają zdrowienie[5]. Neurochemia wymiotów częściowo zazębia się z neurochemią zawrotów głowy. Acetylocholina i histamina biorą udział w ośrodkowej kontroli wymiotów. Agoniści GABA receptora hamują ośrodkową część odruchów wymiotnych, natomiast dopamina, podobnie jak serotonina, pobudza ośrodki wymiotne. Wybrane preparaty, które blokują serotoninowy $5\text{-}HT_3$, podtyp receptora, redukują nudności i wymioty[6]. Znajomość lokalizacji neuroprzekaźników ułatwia dobór odpowiedniego leku w farmakoterapii objawowej zawrotów głowy i zaburzeń równowagi.

## Ogólne zasady terapii zawrotów głowy

Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu zawrotów głowy w pierwszej kolejności niezwykle ważnym zadaniem terapeuty jest wykluczenie chorób zagrażających życiu. Z uwagi na dramatyzm objawów istotne jest następnie uspokojenie chorego poprzez zaznajomienie go z istotą doznawanych symptomów i mechanizmem działania zalecanego postępowania. Nigdy nie należy lekceważyć skarg pacjenta i w każdym przypadku należy przeprowadzić szczegółowe badania, nie zapominając o badaniu laryngologicznym, neurologicznym, okulistycznym, internistycznym, o testach przedsionkowych-kinetycznych i kalorycznych, badaniach posturograficznych, testach audiologicznych, badaniach pniowych potencjałów wywołanych, miogennych przedsionkowych potencjałach wywołanych, dokładnych badaniach obrazowych (CT, MRI, PET, PET-CT) oraz laboratoryjnych.

Przy planowaniu leczenia zawrotów głowy należy uwzględnić naturalny proces zdrowienia i kompensacji. Należy pamiętać, że każdy bodziec, fizjologiczny lub patologiczny, podlega zjawisku kompensacyjnej adaptacji. Większość stosowanych środków farmakologicznych, które znoszą zawroty głowy, nie wspomaga kompensacji, a wręcz przeciwnie ją hamuje. Leczenie objawowe z reguły jest pierwszym etapem leczenia, kiedy wyjaśnienie przyczyny należy odłożyć w czasie, z uwagi na dokuczliwość i nasilenie ostrych objawów. Leczenie przyczynowe może być farmakologiczne lub operacyjne. W pierwszym przypadku należy brać pod uwagę leki przeciwbakteryjne lub przeciwwirusowe, leki poprawiające ukrwienie układu receptorowo-ośrodkowo-efektorowego, leki przeciwalergiczne, leki przeciwobrzękowe, leki przeciwzapalne, leki zmniejszają-

ce krzepliwość krwi, leki obniżające ciśnienie krwi, leki neuromodulujące lub cytoprotekcyjne. Operacyjnie leczy się guzy nerwu ślimakowo-przedsionkowego, chorobę Meniere'a, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, wady wrodzone ucha, otosklerozę, guzy mózgu i móżdżku, tętniaki mózgu, anomalie naczyń mózgowych, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa szyjnego i inne jego anomalie, konsekwencje urazów[7].

Leczenie farmakologiczne objawowe zmierza do zniesienia halucynacji ruchu, osłabienia objawów wegetatywnych, takich jak nudności lub uporczywe wymioty, oraz zniesienia odczucia niepokoju lub lęku. Ten ostatni wynika z niepokoju o życie i z nieświadomości mechanizmu powstawania dolegliwości. W tym celu podawane są leki o działaniu supresyjnym na narząd przedsionkowy, leki przeciwwymiotne oraz uspakajające. Przy towarzyszących bólach głowy lub migrenie podaje się leki przeciwbólowe, a w zależności od typu migreny – leki zwężające lub rozszerzające naczynia krwionośne. W przypadkach obwodowego uszkodzenia narządu przedsionkowego na pierwszy plan wysuwają się leki działające na histaminergiczne receptory ucha wewnętrznego, które między innymi zwiększają przepływ krwi przez prążek naczyniowy. W uszkodzeniach części ośrodkowej narządu przedsionkowego wykorzystuje się oddziaływanie leków na GABA-minergiczny mechanizm kontroli i hamowania jąder przedsionkowych przez móżdżek. W osłabieniu czynności układu cholinergicznego na poziomie przyśrodkowej części istoty siatkowatej pnia mózgu podaje się prekursory acetylocholinergiczne. W uszkodzeniach układu jądra czerwiennego, istoty czarnej i prążkowia w obrębie śródmózgowia wskazane są prekursory dopaminy. Obecnie w leczeniu zawrotów głowy podnosi się znaczenie leków, które pozwalają na kontrolowanie śródbłonkowej transmisji jonów w warunkach niedotlenienia małych naczyń tętniczych (antagoniści wapnia).

W zależności od postaci zawrotów głowy – ostre lub przewlekłe – rozpoczyna się terapię objawową lub przyczynową. Ostra faza zawrotów głowy warunkuje szybkie podjęcie leczenia, kiedy przyczyna zawrotów jest domyślna, a pacjent spodziewa się od lekarza złagodzenia lub zniesienia szybko dolegliwości. Przewlekłe zawroty głowy, często okresowe lub samoustępujące, pozwalają lekarzowi na sprawdzenie wyników wielu badań dodatkowych z tomografią komputerową głowy lub szyjnego odcinka kręgosłupa włącznie. Ujawnienie przyczyny niekoniecznie warunkuje wprowadzenie farmakoterapii, niekiedy wskazane jest leczenie operacyjne lub fizjoterapia. Nawet poddające się leczeniu zachowawczemu zawroty głowy wymagają konsekwentnego poszukiwania czynników przyczynowych[8]. Włączenie farmakoterapii często musi być wspomagane rehabilitacją, która nie tylko pozwoli na uruchomienie mechanizmów adaptacyjno-kompensacyjnych, ale i uaktywni pacjenta. W przewlekłej terapii *vertigo* najlepszym rozwiązaniem jest zastosowanie takiego środka, który poza skutecznością powinien być bezpieczny, najlepiej niedający objawów ubocznych.

## Leki standardowe w terapii zawrotów głowy

**Leczenie objawowe**

Podstawowymi lekami w terapii objawowej są preparaty, które hamują funkcję narządu przedsionkowego (przedsionkowe supresanty), działają przeciwwymiotnie i przeciwlękowo. Przedsionkowe supresanty to duże grupy leków: neuroleptyków, antycholinergicznych, przeciwhistaminowych i benzodwuazepin. Dyskusyjne jest natomiast zastosowanie blokerów kanałów wapniowych w celu hamowania funkcji błędnika. Osłabianie czynności narządu przedsionkowego skutkuje wydłużeniem procesów adaptacji i kompensacji. Supresanty przedsionkowe znajdują zatem głównie zastosowanie w ostrych napadach zawrotów głowy i powinny być podawane przez krótki okres czasu z uwagi na liczne objawy uboczne.

Leki z grupy neuroleptyków (fentanyl, chlorpromazyna, promazyna, tietylperazyna – Torecan) są najskuteczniejsze w zwalczaniu zawrotów głowy, szczególnie ostrych ataków z towarzyszącymi silnymi zaburzeniami wegetatywnymi. Jednak z powodu na swoje liczne i niebezpieczne objawy uboczne znajdują coraz bardziej ograniczone wskazania. Blokują receptory dopaminergiczne $D_1$, $D_2$, $D_3$ i $D_4$ obecne w prążkowiu i układzie limbicznym, receptory $\alpha$-adrenergiczne i histaminowe $H_1$. Neuroleptyki hamują chemoreceptory opuszki (działanie przeciwwymiotne) oraz czynność jąder przedsionkowych. Największe zastosowanie znalazła tietylperazyna (Torecan) w postaci czopków z powodu mniejszego wpływu sedacyjnego. Nie można zapominać przy aplikowaniu leków tej grupy o możliwości pojawienia się objawów zespołu pozapiramidowego, dystonii i obniżeniu progu drgawkowego. Ponadto typowe objawy uboczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego to zespół depresyjny, senność, zespół

parkinsoidalny, ostre dyskinezje. Ze strony układu krążenia można spodziewać się zaburzeń rytmu serca lub spadku ciśnienia tętniczego krwi. Możliwe są zaparcia i suchość błon śluzowych. Nie bez znaczenia pozostają zaburzenia akomodacji, wzrost ciśnienia śródgałkowego czy też leukopenia lub nawet agranulocytoza. Po dłuższym stosowaniu neuroleptyków może mieć miejsce rumień wielopostaciowy, wyprysk lub uczulenie na światło. Neuroleptyki działają silnie depresyjne na OUN, co skutkuje spowolnieniem kompensacji przedsionkowej. Dlatego stanowią leki drugiego rzutu, stosowane krótko i ostrożnie, przede wszystkim w leczeniu ostrej fazy zawrotów głowy (do 72 godzin)[7].

Leki antycholinergiczne (Skopolamina – niestosowana w Polsce) zmniejszają pobudliwość neuronów jąder przedsionkowych oraz redukują szybkość oczopląsu. Mają głównie działanie profilaktyczne (nie działają w rozwiniętym okresie objawów chorobowych) i stąd w postaci plastrów (*homatropine*) aplikowane są w chorobie lokomocyjnej[9]. Objawy uboczne to przede wszystkim zaburzenia akomodacji, suchość błon śluzowych lub sedacja.

Leki przeciwhistaminowe (dimenhydrynat – Aviomarin, prometazyna – Diphergan), klemastyna – Clemastin, Tavegyl) tylko I generacji, które blokują receptory H1 oraz przechodzą przez barierę krew – mózg, znalazły zastosowanie w leczeniu zawrotów głowy. Są to leki silnie działające depresyjnie na OUN i przeciwwymiotnie, ale nie można zapominać, że wywołują objawy dystonii. Albowiem leki te nie tylko hamują receptory histaminowe, ale również muskarynowe – cholinergiczne, adrenergiczne, serotoninergiczne oraz dopaminergiczne. Są lekami drugiego rzutu po neuroleptykach[9].

Benzodwuazepiny (diazepam – Diazepam, Relanium, Valium; midazolam – Dormicum, Fulsed, Midanium, Sopodorm; lorazepam – Lorafen; klonazepam – Clonazepamum, Rivotril) jako modulatory GABA ośrodkowo osłabiają reakcje przedsionkowe i dzięki temu powodują zniesienie lęku, zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych oraz ułatwiają zasypianie[10], ale dają szybko przyzwyczajenie. U osób starszych mogą powodować paradoksalną reakcję lękową. W leczeniu zawrotów głowy podawane są wyłącznie w małych dawkach. Chociaż istnieją sugestie o hamowaniu kompensacji przez benzodwuazepiny, to jednak nie znalazły one doświadczalnego potwierdzenia. Nie poleca się benzodwuazepin o długim czasie działania w terapii zawrotów głowy[11].

Antagoniści kanałów wapniowych (cynaryzyna, flunaryzyna, nifedypina) są lekami powszechnie podawanymi w leczeniu zawrotów głowy z kilku powodów. Niektóre z blokerów kanałów wapniowych zachowują się jak przedsionkowe supresanty, ponieważ komórki narządu przedsionkowego zawierają kanały wapniowe, stąd blokowanie ich może wpływać na zmianę zawartości jonów w śródchłonce. Inne leki z tej grupy, np. Verapamil, mają silne działanie zapierające, które może być przydatne w leczeniu przedsionkowych zaburzeń z towarzyszącą biegunką. Ujawniono przeciwcholinergiczne i przeciwhistaminowe działanie antagonistów kanałów wapniowych, co znalazło zastosowanie w leczeniu choroby Meniere'a, a także w terapii łagodnych położeniowych zawrotów głowy. Nie powinny być one jednak stosowane długoterminowo z uwagi na niebezpieczne spadki ciśnienia krwi[9].

Leki przeciwwymiotne w postaci doustnej są polecane u chorych z łagodnymi nudnościami. Czopki i leki podjęzykowo aplikowane mają powszechne zastosowanie u pacjentów ambulatoryjnych, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie z powodu żołądkowej atonii lub wymiotów. Podaż pozajelitową stosuje się u pacjentów z ostrymi objawami zawrotów głowy i wymiotami w warunkach hospitalizacji. Leki, które przyśpieszają opróżnianie żołądka, takie jak metoklopramid – antagonista dopaminy, mogą być również pomocne w opanowywaniu wymiotów. 5-$HT_3$ antagoniści, przykładowo ondansetron, mają silne działanie przeciwwymiotne. Duży koszt tych leków, jak również ich mała skuteczność, która wynika z patomechanizmu wymiotów w zaburzeniach przedsionkowych, ogranicza ich powszechne stosowanie[12].

**Leczenie przyczynowe**

Farmakoterapia przyczynowa dotyczy leczenia zawrotów głowy w następstwie stanów zapalnych, zmian niedokrwiennych, migreny, depresji, zaburzeń metabolicznych, immunologicznych oraz specyficznych chorób ucha wewnętrznego, wymagających obniżenia ciśnienia wewnątrzbłędnikowego. Znajdują tu zastosowanie leki naczyniowe, leki antyagregacyjne, leki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, leki moczopędne, glikokortykoidy, leki neuromodulujące lub cytoprotekcyjne.

Leki rozszerzające naczynia krwionośne mają na celu poszerzyć łoże naczyniowe i usprawnić przepływ krwi przez naczynia krwionośne z poprawą utlenowania zaopatrywanej okolicy. Należy jednak pamiętać o autoregulacji

naczyń mózgowych i priorytetowym znaczeniu dwutlenku węgla w mechanizmie rozszerzania naczyń. Niestety zbyt często za przyczynę zawrotów głowy uznawane są zaburzenia ukrwienia narządów zmysłu. Nie zawsze znajduje uzasadnienie stosowanie leków tej grupy przez długi okres czasu, szczególnie u ludzi starszych, ponieważ nie udowodniono, że każde zaburzenie ukrwienia musi manifestować się zawrotami głowy. Wyróżnia się leki następujących grup:

a. wspomniani wcześniej antagoniści wapnia rozszerzają naczynia krwionośne w stanie skurczu, ale mogą też prowadzić do spadków ciśnienia tętniczego krwi, a nawet wewnątrzmózgowego zespołu podkradania. Blokery kanałów wapniowych umożliwiają przeżycie komórki w warunkach niedotlenienia[13]. W trakcie zażywania tego typu leków należy zaniechać prowadzenia pojazdów mechanicznych (cynaryzyna) oraz pamiętać o możliwości pojawienia się objawów ubocznych w postaci zespołu parkinsonoidalnego lub dyskinezji (flunaryzyna).
b. pochodna metyloksantyn – pentoksyfilina (Trental, Agapurin, Polfilin, Pentoheksal, Dartelin) zmniejsza lepkość krwi i zdolność tworzenia zakrzepów, przez co poprawia przepływ krwi w małych naczyniach krwionośnych. W ostrych zawrotach głowy podawana jest w iniekcjach dożylnych, zaś w przewlekłych – doustnie[7].
c. pochodne histaminy – betahistyna, zwiększa przepływ krwi w prążku naczyniowym ucha wewnętrznego. Betahistyna (Betaserc) blokuje autoreceptor $H_3$, który zlokalizowany w części presynaptycznej hamuje wydzielanie histaminy. Batahistyna zwiększa ilość neurotransmitera – histaminy, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Badania eksperymentalne na zwierzętach ujawniły, że poprzez pośrednie zwiększenie uwalniania serotoniny, betahistyna hamuje aktywność jąder przedsionkowych bocznych. Zaletą tego leku jest brak osłabiania przedsionkowej kompensacji, oddziaływania sedatywnego oraz hamowania psychoruchowego. Lek z uwagi na powinowactwo do receptorów $H_1$ i $H_2$ należy ostrożnie stosować u chorych z astmą, alergią i chorobą wrzodową. Lek występuje wyłącznie w postaci doustnej, stąd możliwy jest do zastosowania w przewlekłych zawrotach głowy[14,15].
d. leki poprawiające miejscowy przepływ – $\alpha$-adrenolityki – nicergolina (Sermion, Adavin), syntetyczna pochodna alkaloidów sporyszu powoduje rozszerzenie naczyń mózgowych, hamowanie agregacji płytek krwi, zwiększenie przepływu mózgowego oraz zwiększenie zużycia glukozy w OUN. Podawana jest w ostrych zawrotach głowy w iniekcjach pozajelitowo we wlewie kroplowym[7].
e. leki antyagregacyjne – przyczyniają się efektywniej do poprawy krążenia mózgowego niż leki rozszerzające naczynia krwionośne. Najczęściej stosowane – kwas acetylosalicylowy (Aspiryn) i tiklopidyna (Aclotin, ApoClodin, Ifapidin, Ticlid, Ticlo) zmniejszają agregację płytek krwi i ich przyleganie do ściany naczynia. Ticlid jakkolwiek drogi jest stosowany w przypadkach nadwrażliwości na aspirynę. Inny lek antyagregacyjny – dipiridamol (Curantyl, Persantin) nie tylko hamuje agregację płytek, ale również rozszerza naczynia krwionośne i zmniejsza opór naczyniowy[2,9]
f. Leki o działaniu cytoprotekcyjnym (piracetam – Nootropil, Memotropil, Lucetam, Geratam; meclofenoksat – Centrophenoxin; pirytynol – Enerbol; trimetazydyna – Preductal, Vastarel, Metazydyna) chronią komórki nerwowe przed skutkami uszkodzenia w następstwie niedotlenowania. Leki te zwiększają tolerancję na niedotlenienie, zwiększają glikolizę beztlenową, zmniejszają zużycie substancji wysokoenergetycznych, zmniejszają dysfunkcję pompy jonowej i ATP-azy oraz zmniejszają poziom wolnego $Ca^{++}$ w komórce[9].

Nie można zapominać, że wiele leków ma działanie ototoksyczne (antybiotyki, furosemid, kwas acetylosalicylowy i inne) i wystarczy je odstawić, aby ustąpiły zawroty głowy[16].

## Leki z obszaru medycyny komplementarnej

Wśród leków z obszaru medycyny komplementarnej należy wymienić lek bioregulacyjny **Vertigoheel**, który z uwagi na dogodną postać (krople, tabletki do ssania) może być stosowany zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci zawrotów głowy. Liczne prace eksperymentalne i kliniczne potwierdzają jego skuteczność w leczeniu zawrotów głowy o różnej etiologii[17,18,19]. Vertigoheel zawiera *Anamirta cocculus* D4 (rybitrutka indyjska), *Conium maculatum* D3 (szczwół plamisty; cykuta) oraz *Petroleum rectificatum* D8 (nafta oczyszczona). Symbole D4, D3 i D8 oznaczają stężenie różnych składników tego preparatu. Udowodniono farmakodynamiczny wpływ Verigoheelu na akustycznie wywołane potencjały pnia mózgu[19] oraz miogenne przedsionkowe potencjały wywołane[20,21]. W preparacie obecny *cocculus* zawiera pikrotoksynę – an-

tagonistę GABA (kwas gamma-aminomasłowy – neurotransmiter mózgowy). Pikrotoksyna hamuje przepływ jonu chlorowego przez kanał otwierany pod wpływem GABA, a więc aktywuje receptor i wzmaga aktywność neuronów mózgowych[19]. Inni uznają GABA za możliwy neurotransmiter w komórkach rzęsatych błędnika[22]. Immunohistochemiczne i fizjologiczne eksperymenty potwierdzają uwalnianie GABA pomiędzy typem II komórek rzęsatych a ich włóknami aferentnymi[23]. W jonoforetycznych doświadczeniach na zwierzętach udowodniono, że GABA działa silnie jako wzmacniacz regularnej spontanicznej aktywności II typu włókien aferentnych. Pobudzające działanie GABA odbywa się za pośrednictwem wrażliwych na pikrotoksynę receptorów $GABA_A$ postsynaptycznej błony włókna aferentnego[23]. Pikrotoksyna uzyskana z *Anamirta cocculus* działa supresyjnie jako antagonista $GABA_A$ receptora odpowiedzialnego za oczopląs samoistny i zawroty głowy w następstwie obwodowego uszkodzenia błędnika. Popiera to roboczą hipotezę[23], że obwodowe uszkodzenie narządu przedsionkowego mogłoby być wyzwolone przez jednostronne związane z $GABA_A$ receptorem toksyczne uszkodzenie włókien aferentnych typu II. Udowodniono bowiem, że GABA przyspiesza komórkową śmierć neuronów kory mózgu[24].

Badania ostatnich lat koncentrują się na wyjaśnieniu mechanizmu działania leku Vertigoheel i jego wpływu na mięśniówkę gładką naczyń[25]. Za główne zadanie uznano ustalenie, czy Vertigoheel stymuluje szlak cyklazy adenylowej i/lub cyklazy guanylowej, czyli ma działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Badania przeprowadzano na hodowlach komórkowych CHO z ludzkim $\beta_2$-adrenergicznym receptorem oraz tętnicach szyjnych szczurów. Oceniano wpływ Vertigoheelu na syntezę oraz na degradację cyklicznych nukleotydów, ze szczególnym skoncentrowaniem się na cAMP poprzez cyklazę adenylową i na degradacji cGMP poprzez fosfodiesterazę 5 (PDE 5). Dokonywano również zapisów miograficzych mięśni badanych naczyń, ażeby zobrazować wazoreaktywne efekty działania leku Vertigoheel. Wyniki przeprowadzonych badań wskazywały na wielotorowe synergistyczne działanie stymulacyjne na szlaki cyklazy adenylowej i guanylowej oraz że składowa Vertigoheelu – *Anamirta cocculus* (zawarty w niej alkaloid – berberyna), wiążąc się z receptorem $\beta_2$-adrenergicznym, aktywowała cyklazę adenylową (AC). Ta ostatnia z kolei powodowała enzymatyczny rozkład ATP (adenozynotrójfosforanu) do cyklicznego AMP (cAMP). Wzrost stężenia cyklicznego AMP (adenozynomonofosforanu) aktywował reakcje kaskadowe, prowadzące do rozkurczu mięśniówki gładkiej naczyń i rozszerzenia światła naczynia. Druga, istotna składowa *Conium maculatum* z alkaloidami piperydyny miała wpływ na aktywność 5-fosfodiesterazy[25]. Te udowodnione działanie rozszerzające naczynia krwionośne pozwala zaliczyć Vertigoheel do leków skutecznie poprawiających ukrwienie i utlenowanie narządów i ośrodków, związanych z narządem przedsionkowym. *Petroleum rectificatum* łagodzi nudności i wymioty.

Wiele wnoszące są badania kliniczne, oceniające skuteczność Vertigoheelu w leczeniu zawrotów głowy na podstawie badania ankietowego, którego dokonali lekarze rodzinni, neurolodzy oraz otolaryngolodzy[26]. Badaniem objętych zostało 1031 pacjentów z zawrotami głowy, w tym 754 kobiety i 272 mężczyzn. Po dokładnym przeprowadzeniu wywiadu chorobowego oceniano wyniki badań dodatkowych, a w kolejnych wizytach odnotowywano szczegółowe dane, dotyczące objawów subiektywnych. W badanej populacji przeważały przewlekłe i nawrotowe zawroty głowy. Vertigoheel dawkowano 3 razy dziennie 1-2 tabletki podjęzykowo w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Czas obserwacji wynosił od 4 do 6 tygodni w przeważającej liczbie badanych. Pierwsze efekty terapii zauważano po 1-2 tygodniach leczenia. Analizie poddano częstotliwość napadów w ciągu tygodnia, intensywność objawów oraz czas trwania poszczególnych napadów. Wykazano statystycznie istotne zmniejszenie częstotliwości napadów zawrotów głowy po leczeniu. W ocenie intensywności zawrotów głowy wykazano istotnie statystyczny wzrost liczby pacjentów z ustąpieniem objawów lub znacznym zmniejszeniem dolegliwości oraz znacząco mniejszą liczbę pacjentów z nasilonymi symptomami. Czas trwania zawrotów głowy po leczeniu preparatem Vertigoheel ulegał w znacznym odsetku procentowym skróceniu. Autorzy podkreślili, że ocena wyników skuteczności terapii zawrotów głowy nie zawsze może być jednoznaczna z uwagi na mechanizmy kompensacyjne oraz na występowanie tzw. „efektu placebo". Przedstawione przez autorów efekty leczenia preparatem Vertigoheel potwierdzają jego skuteczność w leczeniu przewlekłych postaci zawrotów głowy z uwagi na dużą populację (1031 pacjentów), jak również że wyniki poprawy oscylowały w granicach 80-91,2%, co znacznie przekracza efekt placebo (30-40%). Ponadto wykazano, że preparat antyhomotoksyczny – Vertigoheel był dobrze tolerowany

przez chorych i jedynie w znikomym odsetku (0,87%) odnotowano objawy uboczne, a zatem spełniał kryteria skutecznego leku przeciw zawrotom głowy i nie wymagał podczas terapii ograniczeń bytowo-socjalnych[26].

Badania wieloośrodkowe porównywały skuteczność leczenia 1368 pacjentów z zawrotami głowy różnego pochodzenia preparatem Vertigoheel z terapią betahistyną, *Gingo biloba*, dimenhydrinate[27]. Leczenie Vertigoheelem prowadzono przez okres 6 do 8 tygodni ze stałymi dawkami leku. Oceniano liczbę epizodów zawrotów głowy, natężenie zawrotów głowy i czas ich trwania. Metaanaliza czteroośrodkowa wykazała zmniejszenie liczby ataków zawrotów głowy po leczeniu porównywalnie do zastosowanego leczenia innymi lekami. Uzyskano również osłabienie zawrotów głowy po kuracji Vertigoheelem. Wyniki autorów wskazują na dobrą skuteczność i tolerancję preparatu Vertigoheel u pacjentów z zawrotami głowy[27].

Inne doniesienie[28] informuje o działaniu pikrotoksyny w leczeniu choroby Meniere'a w porównaniu z betahistyną. Prospektywnym badaniem objęto 41 chorych, z których 18 leczono betahistyną w dawce 3 x dziennie po 12 mg, zaś 23 pacjentów otrzymywało pikrotoksynę w czopkach w dawce 0,001 g trzy razy na tydzień. Częstotliwość oraz intensywność napadów zawrotów głowy oceniano przed i po leczeniu. Średni okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję częstotliwości i intensywności napadów zawrotów głowy w obu grupach. Autorzy odnotowali jednak lepsze efekty terapeutyczne po zastosowaniu pikrotoksyny aniżeli betahistyny. Wywnioskowali na podstawie swoich badań, że pikrotoksyna jest bardzo dobrym lekiem alternatywnym w leczeniu długoterminowym pacjentów z chorobą Meniere'a, tym bardziej że nie zauważyli objawów ubocznych[28].

Na podstawie badań laboratoryjnych i klinicznych zasadne zostaje stwierdzenie, że Vertigoheel – lek bioregulacyjny – jest dobrze tolerowanym, bezpiecznym, a przede wszystkim skutecznym lekiem w terapii zawrotów głowy i szumów usznych o charakterze przewlekłym. Może być podawany w trakcie objawów, ale i profilaktycznie w chorobie Meniere'a w celu zapobieżenia pojawieniu się napadów choroby. Jako lek bezpieczny powinien być stosowany u osób w wieku starszym, u których upadki w następstwie zawrotów głowy są szczególnie groźne i u których wiele klasycznych antvertiginosa nie może być aplikowanych ze względu na skutki uboczne.

Innym korzystnym lekiem z tego obszaru terapii jest **Cerebrum compositum** przygotowany według receptury dr. Reckewega i, jak podaje producent, stymulującym układ nerwowy, aktywnie regulującym czynność ośrodków rdzenia kręgowego oraz poprawiającym ukrwienie mózgu. Cerebrum comp. składa się z aktywnych składników roślinnych i zwierzęcych. Dzięki temu działaniu znajduje zastosowanie w leczeniu zawrotów głowy, szczególnie przewlekłych, w leczeniu szumów usznych, a także w poprawieniu pamięci i koncentracji[29]. Przeprowadzono badania terapii Cerebrum comp. u pacjentów z zawrotami głowy głównie o etiologii naczyniowej[29]. Lek podawany był w większości *per os* albo domięśniowo 2 x w tygodniu po 1 ampułce przez okres od 2 do 3 miesięcy. Ustąpienie zawrotów głowy po leczeniu Cerebrum comp. odnotowano u 38,1 % chorych, zaś u 42,8 % stwierdzono poprawę, dotyczącą zmniejszenia częstości napadów, skrócenia ich czasu oraz mniejszego nasilenia zawrotów głowy w czasie napadu. Nie zgłaszało poprawy 3 pacjentów (na 45 badanych), u 1 nastąpiło nasilenie napadów *vertigo*. Ponadto po leczeniu Cerebrum comp. zaobserwowano ustępowanie u większości badanych zaburzeń równowagi oraz objawów towarzyszących (szumu usznego, lęku i objawów wegetatywnych). W zapisach miogennych przedsionkowych potencjałów wywołanych (MPPW) po leczeniu Cerebrum comp. odnotowano u większości chorych skrócenie czasu utajenia i zwiększenie amplitud załamków p13 i n21, co świadczyć może o poprawie przewodnictwa na drodze odruchu otolitowo-rdzeniowego. Nie odnotowano takich zmian w grupie pacjentów leczonych placebo. Zarówno poprawa w zakresie subiektywnej, jak i obiektywnej oceny terapii Cerebrum comp. pozwala oceniać ten preparat jako skuteczny w leczeniu zawrotów głowy[29].

Inni autorzy[30] przebadali wpływ Cerebrum comp. na stan psychoemocjonalny, aktywność bioelektryczną mózgu i mózgową hemodynamikę, wykazując, że ma harmonijny wpływ na bioelektryczną aktywność i hemodynamikę mózgową, jak również na stan psychiczny, zniesienie lęku, zwiększenie inicjatywy i aktywności pacjentów leczonych z powodu udaru mózgu. Ponadto wykazano pozytywnie kompleksowy wpływ na stan funkcjonalny ośrodkowego układu nerwowego podczas procesu rehabilitacji pacjentów z dodatnim wywiadem udarowym[30].

Reasumując, wielopunktowe i różnorodne działanie leków bioregulacyjnych: Vertigoheel i Cerebrum comp. z zakresu działania cytoprotekcyjnego i poprawiającego

ukrwienie ośrodków nerwowych i narządów zmysłu stawia te leki jako użyteczne w terapii zawrotów głowy, przede wszystkim o typie przewlekłym lub napadowym. Jak wykazano, długotrwałe ich stosowanie, szczególnie u osób starszych, jest w pełni bezpieczne i nie wymaga ograniczeń w prowadzeniu pojazdów mechanicznych i pracy przy maszynach w ruchu.

## Piśmiennictwo


1. Baloh RW, Honrubia V: Clinical neurophysiology of the vestibular system. Contemp Neurol Ser 1979, 18: 1-21.
2. Singh KR, Singh M. Current Perspectives in the Pharmacotherapy of Vertigo. Otorhinolaryngol Clin Int J 2012, 4 (2): 81-85.
3. De Waele C, Muhlethaler M, Vidal PP. Neurochemistry of the central yestibular pathways. Bram Res Brain Res Rey 1995; 20(1): 24-46.
4. Cohen B, Helwig D, Raphan T. Baclofen aud yelocity storage: a model of the effects of the drug on the yestibulo-ocular reflex in the rhesus monkey. J Physiol 1987; 393: 703-25.
5. Petrosini L, Dell'Anna ME Vestibular compensation is affected by treatment with dopamine active agents. Arch Ital Biol 1993; 131 (2-3): 159-71.
6. Endo T, Minami M, Hirafuji M. et al. Neurochemistry aud neuropharmacology of emesis: the role of serotonin. Toxicology 2000; 153 (1-3): 189-201.
7. Tarchalska-Kryńska B: Leki stosowane w terapii zawrotów głowy. w: Zawroty głowy pod redakcją A. Prusińskiego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2002.
8. Sienkiewicz-Jarosz H. Farmakoterapia zawrotów głowy. Terapia 2004, 1, 146: 10-14.
9. Hain TC, Uddin M: Pharmacological treatment of vertigo. CNS Drugs 2003; 17(2): 85-100.
10. Rascol O, Hain TC, Brefal C et al. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. Drugs 1995, 50 (5): 777-91.
11. Ganaca MM et al. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. International Tinnitus Journal 2002, 8, 1, 50-53.
12. Ramsook C, Sahagun-Carreon I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. Ann Emerg Med 2002; 39: 397-403.
13. Scholtz A, Schwarz M, Bauchmann W, Klenfeldt D, Scholtz H-J: Treatment of vertigo dueto acute unilateral vestibular loss with fixed combination of cnnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel – group clinical study. Clinicl Therapeutics 2004, 26, 6: 866-877.
14. Jurkiewicz D, Kantor I, Usowski J. Ocena zastosowania dichlorowodorku betahistyny w leczeniu zaburzeń równowagi na podstawie analizy ankiet wypełnionych przez lekarzy i chorych. Pol Mer Lek 2006, 21, (suppl 1): 3-12.
15. Morawiec-Sztandera A. Leczenie zawrotów głowy i szumów usznych lekiem Batahistidine dihydrochloride w dawkach standardowych aplikowanych dwa razy dziennie. Vertigoprofil 2008, 2, 3(7): 39-46.
16. Derebery MJ. Allergic management of Meniere's disease: an outcome study. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: 174-82.
17. Morawiec-Bajda A, Łukomski M, Latkowski B: Resultados clinicos del tratamiento biologico del vertigo. Medicina Biologica 1999, 2, 44.
18. Zenner S, Borho B, Metelmann H. Schwindel und seine Beeinflußbarkeit durch einbhomöpathisches Kombinationspräparat. Frfahrungsheikunde 1991, 6: 423-429.
19. Claussen CF: Treatment of the syndrome of the slowed down brainstem with Vertigoheel. Biol. Theraphy 1987, 5:1. –2.
20. Morawiec-Bajda A: Die Bedeutung vestibulär evozierter myogener Potentiale als Methode zur Beurteilung pharmakologischer Effekte. Biologische Medizin. 1999, 28, 2.
21. Morawiec-Bajda A, Wasilewski B: Miogenne przedsionkowe potencjały wywołane zastosowane jako obiektywna ocena skuteczności leków o działaniu ośrodkowym. Otolaryng. Pol. 2000, 54 (3): 327-336.
22. Felix D, Ehrenberger D: The action of putative neurotransmitter substances in the cat labyrinth. Acta Otolaryngol 1982, 93: 101.
23. Ehrenberger K, Felix D: Receptorpharmacological models for the therapy of labyrinthine vertigo. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996, 116: 189-191.
24. Erdö SL, Michler A, Wolff JR: GABA accelerates excitotoxic cell death in cortical culture: protection by blocers of GABA-gated chloride channels. Brain Res 1991, 542: 254-8.
25. Heine H et al. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation; Clin Hemo and Microcir 2010, 46: 23-35.
26. Morawiec-Bajda A, Latkowski B, Wasilewski B: Terapia zawrotów głowy lekiem Vertigoheel w grupie 1031 ankietowanych chorych. Med Biol 2000, 1: 1-15.
27. Schneider B, Klein P, Weiser M: Tretment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments. Drug Res 2005, 55 (1): 23-29.
28. Weikert S, Rotter A, Scherer H, Hölzl: Picrotoxin in the treatment of Meniere's disease. Laryngo-Rhino-Otol 2008, 87 (12): 862-866.
29. Morawiec-Bajda A: Porównanie efektywności i bezpieczeństwa leków – homeopatycznego (Cerebrum compositum) i allopatycznego (Betaserc) jako aktywnej kontroli w leczeniu pacjentów z zawrotami głowy o etiologii naczyniowej z zastosowaniem miogennych przedsionkowych potencjałów wywołanych (MPPW). XXIX International NES Congress w Bad Kissingen, Germany 15-17.03.2002.
30. Kuznetsova SM, Lukach OI: Effect of cerebrum compositum preparation on functional state of the central nervous system in elderly patients with ischemic stroke. Lik Sprava. 2004 Jul-Sep; (5-6): 88-9.