ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СВЕТОВЪРТЕЖА

Г. Ангов, Ю. Петрова, И. Петрова и М. Караджов
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска" – София

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF VERTIGO

G. Angov, Yu. Petrova, I. Petrova and M. Karadzhov
Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovska" – Sofia

Резюме:

Обзорът разглежда фармакологичното лечение на периферни и централни вестибуларни синдроми, както и на окуломоторни нарушения, особено на патологичния нистагъм. Разгледани са основните невромедиатори във вестибуларната система и техният механизъм на действие. Основните групи лекарства, използвани за лечение на вертижни и очедвигателни разстройства са вестибуларни супресанти, антиеметици, антиконвулсанти, антидепресанти, калциеви антагонисти, както и други средства, като Betahistine, екстракти от Ginkgo biloba. Разгледани са възможностите за фармакотерапия на някои от по-честите вестибуларни нарушения – бенигнен пароксизмален позиционен световъртеж, мениерова болест, вестибуларен невронит, световъртеж от централен произход, психогенен световъртеж. Представена е фармакологичната терапия на най-честите видове патологичен нистагъм и сакадични осцилации.

Ключови думи: световъртеж, патологичен нистагъм, сакадични осцилации, лекарствено лечение

Адрес за кореспонденция: *Д-р Георги Ангов, Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска", ул. „Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, e-mail: g_angov@yahoo.com*

Summary:

This review discusses the pharmacological treatment of peripheral and central vestibular syndromes and oculomotor disorders, especially pathological nystagmus. The major neurotransmitters in the vestibular system and their mechanism of action are described. The main groups of drugs used to treat vestibular and oculomotor disorders include vestibular suppressants, antiemetics, anticonvulsants, antidepressants, calcium channel blockers and other agents, such as betahistine and Ginkgo biloba extracts. The strategies for pharmacotherapy of some most common vestibular disorders, such as benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular neuronitis, vertigo of central origin, psychogenic dizziness, are discussed. Pharmacological therapy of the most common types of pathological nystagmus and saccadic oscillations is described.

Key words: vertigo, pathologic nystagmus, saccadic oscillations, pharmacological treatment

Address for correspondence: *Georgi Angov, M. D., Clinic of Neurology, UMHAT "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: g_angov@yahoo.com*

Световъртежът и замаяността са прояви на заболявания на различни органи и системи – сърдечно-съдова, ендокринна, нервна и др. Целта на настоящия обзор е лечението на световъртеж и замаяност, дължащи се на нарушения във вестибуларната система. Замаяността е по-общо понятие, с което се означава променена ориентация в пространството, при съхранено съзнание. Световъртежът е част от понятието замаяност и се определя като илюзия за движение – най-често ротация и потъване, по-рядко люлеене и линеарно изместване.

Лечението на вертижните разстройства започва с поставяне на правилната диагноза.

Следващата стъпка е облекчаването на състоянието на болния – намаление на чувството за виене на свят, повлияване на вегетативните прояви и тревожността. При планиране на терапевтичния режим трябва да се вземе под внимание процесът на настъпване на централна компенсация. Скоростта на настъпване на централната компенсация се влияе от антивертижните лекарства и това налага прекратяване на острата антивертижна терапия скоро след овладяване на състоянието [19].

Биохимия на вестибуларните разстройства

Известни са няколко главни невротрансмитера, които медиират триневронната рефлексна дъга на вестибуло-очедвигателния рефлекс. Освен това са известни и няколко невротрансмитера, които модулират тяхната функция.

Глутаматът е ексцитаторен невротрансмитер и в трите неврона на рефлексната дъга. Известни са два типа рецептори за глутамата AMPA-тип рецептори, които медиират синаптичната трансимисия, и NMDA-тип, които подпомагат поддържането на потенциала на покой в централните вестибуларни неврони и модулират синаптичната трансмисия в централните вестибуларни ядра [8].

Ацетилхолинът е периферен и централен агонист на мускариновите рецептори. На централно ниво ацетилхолинът играе ролята на ексцитаторен невротрансмитер. Никотинови и мускаринови холинергични рецептори се срещат във всичките централни вестибуларни ядра, като най-голяма е гъстотата им в медиалното вестибуларно ядро [8]. Локалното приложение на ацетилхолинови агонисти във вестибуларните ядра предизвиква в експериментални животни постурален синдром, подобен на постуралния синдром след хемилабиринтектомия [2]. Освен това ацетилхолинът играе съществена ровя в централната вестибуларна компенсация. Системното приложение на холиномиметици при експериментални животни с централно компенсиран периферен вестибуларен дефицит води до повторна поява на вестибуларна асиметрия [2]. Не всички подтипове мускаринови рецептори са свързани с вестибуларните разстройства; тази роля играят M_2-рецепторите, разположени в ствола [1].

Гама-аминомаслената киселина (ГАМК) е инхибиторен невротрансиметер в медиалното вестибуларно ядро и в церебело-вестибуларните проекции [23]. Освен това ГАМК е инхибиторен невротрансмитер и във вертикалната вестибуло-очедвигателна система [24].

Хистаминът се открива дифузно в централните вестибуларни структури. Стимулацията на H_1 и H_2 рецепторите възбужда невроните във вестибуларните ядра. H_3 авторецепторите потискат освобождаването на хистамин от постсинаптичните терминали [8].

Норадреналинът и допаминът ускоряват централната компенсация; приложението на допаминови блокери забавя възстановяването след едностранна лабиринтектомия [23].

Биохимичните субстрати, участващи в генезиса на гаденето и повръщането, отчасти се припокриват с тези на световъртежа. Ацетилхолинът и хистаминът са възбудни невротрансмитери, участващи в централната регулация на повръщането [29]. Допаминът играе по-голяма роля при повръщането, отколкото при световъртежа, тъй като е ексцитаторен централен невротрансмитер в хеморецепторната тригерна зона в центъра на повръщането и на периферно ниво участва в регулацията на чревния мотилитет. Серотонинът играе важна роля в генезиса на повръщането; селективните блокери на серотониновите 5-HT_3 рецептори намаляват гаденето и повръщането на централно и периферно ниво [9].

Лекарствена терапия на вертижните разстройства

Лечението на острите световъртежни кризи включва главно използване на вестибуларни супресанти, антиеметици и понякога анксиолитици.

Вестибуларни супресанти

Вестибуларните супресанти потискат световъртежа и нистагъма, предизвикани от тоничния дисбаланс във вестибуларната система по време на вертижната криза. Вестибулосупресивен ефект притежават антихолинергичните средства, антихистамините, бензодиазепините и някои калциеви антагонисти.

Антихолинергичните средства са централни вестибуларни супресанти, потискащи активността на невроните във вестибуларните ядра в ствола и намаляват скоростта на бавната фаза на вестибуларния нистагъм [15]. Антихолинергичните средства, които не преминават кръвномозъчната бариера, нямат ефект върху световъртежа и нистагъма. Scopolamine и Athropine са неспецифични М-холинорецепторни антагонисти, най-често използвани за лечение на кинетози и вертижни кризи с различен произход. Най-често срещаните странични ефекти от тяхното приложение са сухота в устата, мидриаза и

седация. Специално внимание заслужава трансдермалната форма на скополамина, която е особено ефективна в случаите, когато световъртежът е придружен с обилно повръщане и гастроинтестиналната абсорбция е компрометирана. Антихистаминовите средства, които се използват за лечение на световъртежа, имат и изразени холинолитични ефекти; вероятно техният вестибулосупресивен ефект се дължи именно на антихолинергичната им активност. Антихистамините от II и III поколение не преминават кръвно-мозъчната бариера и нямат приложение при лечението на световъртежа. Най-често използваните антихистамини за вестибуларна супресия са Dimenhydrinate, Diphenhydramine и Promethazine. Най-често срещаните странични ефекти, като сухота в устата и седация, се дължат именно на антихолинергичната им активност.

Бензодиазепините са ГАМК модулатори, потискащи централно вестибуларната активност [5]. Бензодиазепините се използват широко при лечението на вертижните кризи. При терапията на по-краткотрайните вертижни кризи (например при мениерова) може да се приложи Clonazepam. При по-тежки кризи, особено придружени с повръщане или остра тревожност, е подходящо парентералното приложение на Diazepam. Най-честите странични ефекти са седация, паметови нарушения, дискоординация и развитие на лекарствена зависимост.

Широко използвани за лечението на вертижните синдроми са калциевите антагонисти поради няколко причини. Вестибуларните рецептори съдържат калциеви канали и вероятно тяхното блокиране води до промяна на йонната концентрация в ендолимфата [30]. Също така калциевите антагонисти притежават и антихолинергична и/или антихистаминергична активност. Най-широко употребяваните лекарства от тази група са Flunarizine, Cinarizine, Nimodipine и др.

Антиеметични средства

Антиеметиците са често използвани средства за лечение на световъртежа. Изборът на медикамента зависи от тежестта на състоянието на пациента и потенциала за изява на странични ефекти. При по-леко проявено гадене се използват перорални препарати. При по-силно гадене и повръщане се прилагат супозитории, мускулни или венозни форми.

Някои антихистамини, използвани като вестибуларни супресанти, притежават и значителен антиеметичен ефект. Най-често използваният антихистамин е Dimenhydrinate. Препоръчваните дози са 50 mg на всеки 4-6 часа. На българския пазар Dimenhydrinate е наличен и под формата на супозитории.

Фенотиазините притежават значителна антиеметична активност, дължаща се на блокирането на D_2-допеминергичните рецептори в trigger зоната в продълговатия мозък. Promethazine се прелага per os в доза 25 mg на всеки 4-6 часа. В по-тежките случаи на повръщане се прилага мускулно доза 12,5 mg на всеки 4-6 часа. От групата на фенотиазините медикамент на втори избор е Chlorpromazine в дози 25-50 mg 3-4 пъти дневно. Трябва да се подчертае, че допаминовите антагонисти, каквито са фенотиазините, забавят вестибуларната компенсация и трябва да бъдат прилагани във възможно най-кратки курсове на лечение – в първите дни на острата вестибуларна криза [20].

Медикаменти, които засилват стомашно-чревния мотилитет, също се използват за лечение на гаденето и повръщането, съпровождащи вестибуларните кризи. Metoclopramide се прилага в дози 10 mg три пъти дневно или в по-тежките случаи мускулно или венозно по 10 mg на всеки 4-6 часа. Domperinone притежава аналогична ефективност като Metoclopramide, но с по-добър профил на безопасност. Използва се в дози 10 mg 3 пъти дневно.

Изключително мощна антиеметична активност притежават 5-HT_3 блокерите Ondansetron и Granisetron. Те се използват главно за лечение на страничните ефекти на цитостатичната терапия и рядко се прилагат при лечение на вертижни кризи. Допълнителен лимитиращ фактор е и високата им цена.

Други средства

Освен изброените групи лекарства за лечение на световъртежите се използват и няколко други медикамента.

Най-широко използван е бетахистинът. Докато антихистамините, използвани за лечение на световъртежите, са централнодействащи H_1 блокери, бетахистинът е H_1 рецепторен агонист и H_3 рецепторен антагонист [10]. Предполага се, че блокирайки H_3 рецепторите, бетахистинът засилва централната хистаминергична невротрансмисия. Освен това ускорява кръвотока във вътрешното ухо. Прилаган в терапевтични дози, води до редукция на gain'a на вестибуло-очедвигателния рефлекс.

Екстрактите от Ginkgo biloba се използват за лечение на болест на Алцхаймер, сексуални нарушения, световъртеж и тинитус [14]. Установено е, че екстракт от Ginkgo biloba има същата ефективност при лечение на световъртежа, както и бетахистинът [7].

Баклофенът и амантадинът също се използват за лечение на световъртеж от централен или периферен произход. Баклофенът се прилага за лечение на световъртеж, предизвикан от микроваскуларна компресия на VIII ЧМН, амантадинът се използва за ускоряване на централната компенсация при пациенти с черепномозъчна травма [22].

Лекарствено лечение на отделни нозологични единици

Бенигнен пароксизмален позиционен световъртеж (БППС)

БППС е най-честата причина за периферно вестибуларно вертиго, съставляващо близо 20% от случаите на световъртеж. Счита се, че причината за това състояние са прикрепени към купулата или свободно плуващи в полуокръжните канали отоконии. Това води до поява на световъртеж, провокиран от промяна на позицията на главата в пространството. Най-ефективната терапия на БППС са физикални манипулации, целящи освобождаването на купулата или полуокръжния канал от отоконии [6]. Лекарственото лечение при БППС се свежда до приложението на вестибуларни супресанти и/или антиеметици, които да облекчат гаденето и повръщането по време на физикалната терапия. Установено е, че освен с епизоди на позиционно вертиго БППС се характеризира и с постурална нестабилност. В тези случаи приложението на Betahistine води до редукция на оплакванията [25]. Много пациенти развиват синдроми на тревожност или депресия, които не отзвучават с преминаването на вертижните оплаквания. В тези случаи е препоръчително да се проведе кратък курс с бензодиазепини или курс с антидепресанти.

Мениерова болест

Мениеровата болест е една от честите причини за периферен световъртеж. Патологичният субстрат на Мениеровата болест е ендолимфен хидропс, съпроводен от чести руптури на мембранния лабиринт. Клинично се характеризира с епизоди от световъртеж, придружен от едностранно намаление на слуха, тинитус и чувство за пълнота в ухото. Лечението на Мениеровата болест включва лечение на отделните кризи и профилактично лечение. Мениеровата криза се лекува с вестибуларни супресанти и антиеметици – Dimenhydrinate, Diphenhydramine, Promethazine и/или Metoclopramide. Добър ефект има и приложението на бензодиазепини – Diazepam, Clonazepam. Обикновено препаратите се прилагат перорално, защото кризата се разгръща постепенно, има продромални симптоми и гаденето в началото не е силно проявено. При по-тежки кризи и в условията на спешност и болнично лечение препаратите се прилагат парентерално. В отделни случаи повръщането е изразено и се налага парентерална рехидратация. За профилактика на Мениеровите кризи се назначава рестрикция на солта до 1-2 грама дневно. Уместно е включването на диуретици, като средство на първи избор е Acetazolamide в дози 250-500 mg дневно. При пациенти, които не понасят Acetazolamide (или които не могат да си го доставят), се прилагат тиазидни диуретици – Hydrochlorothiazide или Hydrochlorothiazide/Triamterene. Приложението на Betahistine 3 x 16 mg или 2 x 24 mg сигнификантно подобрява изхода на заболяването [11].

Вестибуларен невронит

Вестибуларният невронит е монофазно заболяване, което се манифестира със световъртеж, атаксия и вегетативни прояви. Симптомите са проява на остро, едностранно отпадане на функцията на вестибуларния лабиринт. Ако има засягане на слуха, синдромът се нарича лабиринтит. Предполага се, че причината за вестибуларния невронит е инфекция на лабиринта или вестибуларната част на VIII ЧМН, причинена от Herpes simplex virus тип 1. Възстановяването на болните се дължи на настъпването на централна компенсация и на сравнително по-бавния процес на възстановяване на лабиринта [4]. В първите дни от появата на симптоматиката е желателно използването на вестибуларни супресанти и антиеметици – Dimenhydrinate, Diphenhydramine, Promethazine и/или Metoclopramide; ако е необходимо се използват супозитории или парентерални форми. Използването на вестибуларни супресанти е желателно да се ограничи до първите няколко дни, защото те забавят настъпването на централната компенсация. Приложението на Methylprednisolon (в намаляващи дози от 100 mg) в острия стадий, значително подобрява възстановяването на вестибуларната функция [28]. Включването на вестибуларна рехабилитация трябва да стане максимално рано, след отзвучаването на вегетативните прояви.

Световъртеж от централен произход

Различни заболявания на ЦНС могат да се манифестират със световъртеж, замаяност или нестабилно равновесие. Най-честите причини за световъртеж от централен произход са мозъчносъдовите болести (инсулти или преходни исхемични атаки), вестибуларната мигрена, мно-

жествената склероза, черепномозъчните травми, тумори в задна черепна ямка, малформация на Arnold-Chiari и др. За разлика от периферните световъртежи, които продължават минути до дни, централните могат да продължат с години.

Честа причина за централен световъртеж е вестибуларната мигрена. Характеризира се с повтарящи се атаки на световъртеж, атаксия на позата и походката, фотофобия, фонофобия и други симптоми от страна на мозъчния ствол. Тези симптоми се придружават или последват от главоболие, гадене или повръщане. В някои случаи няма времева връзка между световъртежа и главоболието. Лечението е същото, както при мигрена със или без аура: бета-блокери (Propranolol, Metoprolol), валпроева киселина, калциеви антагонисти (Flunarizin, Verapamil) или Topiramat за най-малко 3-6 месеца. В неконтролирано проучване е установено добро повлияване (> 95%) на мигреноасоциирания световъртеж от диета плюс медикаментозно лечение – трициклични антидепресанти, бета-блокери или калциеви антагонисти [21]. В рандомизирано, плацебо-контролирано проучване е установено, че Zolmitriptan повлиява острите атаки на вестибуларна мигрена значимо по-добре от плацебо – 38 срещу 22% [17].

Епизодичната атаксия тип 2 (ЕА 2) се характеризира с повтарящи се атаки на атаксия, с продължителност от няколко часа до дни, които често са предизвикани от стрес или физически упражнения. Клиничните находки в междупристъпния период включват признаци на централна очедвигателна и вестибуларна дисфункция, по-специално вертикален надолу нистагъм. Генетично ЕА 2 е автозомно-доминантно заболяване, причинено от мутации на ген CACNA1A, кодиращ CaV2.1 субединицата на така наречените PQ-тип калциевите канали, които са силно експресирани в клетките на Purkinje. Мутацията води до отслабване на инхибиторния ефект на клетките на Purkinje върху дълбоките церебеларни ядра, както и до дезинхибиция на вертикалния вестибуло-очедвигателен рефлекс, което обуславя описаните вестибуларни и очедвигателни находки [18]. Класическото лечение на епизодичните атаксии е с Acetazolamide 250-500 mg дневно [12]. При трима пациенти с ЕА 2, който не отговарят на стандартното лечение с на ацетазоламид (двама с доказани мутации на ген CACNA1A), приложението на 4-aminopyridine (5 mg три пъти дневно) е довело до спиране на атаки от атаксия. Атаките са се появили отново след спиране на лечението, както и повторното въвеждане на лечението пак е довело до спиране на атаките [27].

Психогенен световъртеж

За да се приеме световъртежът за психогенен, трябва да са налице две условия: 1) да има диагностицируем психиатричен проблем – тревожност, депресия, панически атаки, и 2) отсъствие на обективна вестибуларна симптоматика – клинично и инструментално доказана. В много случаи органичните световъртежи се придружават от психиатрични симптоми. Лечението на психогенния световъртеж включва използването на трициклични антидепресанти и SSRI. Понякога се налага използването на бензодиазепини, но тяхната употреба трябва да е ограничена поради факта, че засилват атаксията и забавят настъпването на централната компенсация.

Патологичен нистагъм и сакадични осцилации

Нистагмът се дефинира като ритмични потрепвания на очите вследствие на увреда на ЦНС или вестибуларната система, или след стимулация на лабиринта. Нистагмът се състои от бърза и бавна фаза и често води до зрителни симптоми, като замъглено виждане или илюзорно движение на зрителното поле (осцилопсия). Най-честите форми на придобития нистагъм са погледен (gaze-evoked) нистагъм, вертикален (надолу или нагоре) нистагъм и пендулерен нистагъм. Погледният нистагъм, най-честата форма на придобит нистагъм в клиничната практика, се появява при отвеждане на погледа встрани. Налице е и при лица, приемащи различни лекарства, включително антиконвулсанти, бензодиазепини и етанол, както и при пациенти със заболявания на ЦНС. Погледният нистагъм рядко причинява зрителни симптоми, защото липсва, когато погледът е насочен направо и рядко изисква специфично лечение.

Вертикалният надолу (downbeat) нистагъм е често срещана форма на придобит нистагъм, при който бързата фаза е надолу, а бавната нагоре. Често се съпътства от други очедвигателни, церебеларни и вестибуларни нарушения. С функционален магнитен резонанс и 18F-fluorodeoxyglucose позитронна томография е доказано, че пациенти с DBN имат намалено активиране и метаболизъм в областта на флокулуса [13]. Предполага се, че патофизиологичният механизъм на този вид нистагъм е отслабване на инхибиторното влияние на GABA ергичните клетки на Purkinje. Поради тази причина за лечение на вертикалния downbeat нистагъм се използват GABA агонисти. Clonazepam ($GABA_A$ агонист) се препоръчва в дози 0,5-1 mg три пъти дневно, а Baclofen ($GABA_B$ агонист), в дози 10 mg три пъти дневно. Приложението на 4-amino-

pyridine подобрява както нистагма, така и плавните проследяващи очни движения и зрителната фиксация. С помощта на позитронно-емисионна томография е установено, че 4-aminopyridine увеличава метаболитната активност във флокулуса [3].

Вертикален нагоре (upbeat) нистагъм е следващият най-често срещан вид придобит нистагъм. Нистагмът обикновено се усилва при отвеждане на погледа нагоре и е свързан с нарушение на вертикалните плавни проследяващи очни движения. Най-честата причина са структурни лезии в медулата или понтомезенцефалния преход. Най-честите заболявания, проявяващи се с вертикален нагоре нистагъм, са множествената склероза, инсултите, енцефалопатията на Wernicke, церебеларна дегенерация, лекарствена интоксикация. Повечето пациенти с upbeat нистагъм не се нуждаят от фармакологично лечение, защото нистагмът изчезва спонтанно. Ако симптомите са тежки или продължителни, се препоръчва лечение с Memantine (10 mg 2-3 пъти дневно) или 4-AP (5-10 mg три пъти дневно). При липса на ефект се назначава Baclofen (5-10 mg три пъти дневно).

Придобитият пендулерен нистагъм може да има хоризонтален, вертикален или ротаторен компонент. Амплитудата на нистагмените осцилации може да е различна за всяко око и нистагмът да е дисоцииран или рядко монокулярен. Най-често се среща при болни с множествена склероза. Най-добър ефект при това състояние може да се постигне с Memantine (10 mg 2-3 пъти дневно) или Gagapentin в доза 1200-2400 mg дневно, разпределена в 3 приема [31].

Периодичният алтернираш нистагъм (ПАН) е спонтанен хоризонтален нистагъм, който променя посоката на всеки 90-120 сек. Засегнатите пациенти се оплакват от осцилопсия и често си обръщат главата си по посока на бързата фаза, за да приведат очите си, в такава позиция в орбитата, в която е сведена до минимум скоростта на бавната фаза, като по този начин намаляват осцилопсията. Диагнозата често се пропуска, ако пациентът не се наблюдава достатъчно дълго, за да се открие обръщането на нистагма. ПАН най-често се причинява от малкомозъчна дисфункция, по-специално от лезии в латералните отдели на nodulus или uvula. Лечение на избор на ПАН е GABA ергичният медикамент Baclofen (5-10 mg три пъти дневно), което напълно премахва нистагма при повечето пациенти. Ако е необходимо, може да се добави Memantine в дози 10 mg 2-3 пъти дневно [26].

Конгениталният нистагъм се появява в първите няколко месеца след раждането. Някои от случаите са фамилни и генетично разнородни с автозомно-доминантен, автозомно-рецесивен или Х-свързан начин на унаследяване. Формата на нистагма е предимно хоризонтална, без ясно отграничими бърза и бавна фаза и винаги е конюгиран. Повечето пациенти с конгенитален нистагъм нямат зрителни оплаквания и не се нуждаят от лечение. В рандомизирано, контролирано, двойносляпо проучване е установено, че Memamtine (10-40 mg на ден) и Gabapentin (600-2400 mg на ден) намаляват интензивността на нистагма и леко подобряват зрителната острота [16].

Най-честите сакадични осцилации, които водят до осцилопсия и замаяност, са окуларното трептене (ocular flutter) и опсоклонус. Представляват неволеви сакади – постоянни или интермитиращи, без интерсакадичен интервал. При окуларното трептене сакадите са хоризонтални, а при опсоклонуса са във всички посоки. Тези сакадични осцилации обикновено са причинени от паранеопластични синдроми, постинфекциозни енцефалити или демиелинизиращи заболявания. Те са резултат от автоимунно увреждане на церебеларните клетки на Purkinje или на сакадните генератори на мозъчния ствол. Средство на избор при тези пациенти е Carbamazepine в дози 600-1200 mg дневно.

Библиография

1. Barton, J., A. Huaman A et J. Sharpe. Muscarinic antagonist in the treatment of acquired pendular and downbeat nystagmus: a double blind randomized trial of tree intravenous drugs. – Ann. Neurol., 35, 1994, № 3, 319-325.
2. Beinhold, H., et H. Flohr. Role of cholinergic synapses in vestibular compensation. – Brain Res., 195, 1980, № 2, 476-478.
3. Bense, S. et al. 18F-fluorodeoxyglucose hypometabolism in cerebellar tonsil and flocculus in downbeat nystagmus. – Neuroreport, 24, 2006, № 6, 599-603.
4. Bergenius, J. et E. Borg. Audio-vestibular findings in patients with vestibular neuritis. – Acta Otolaryngol., 96, 1983, № 5-6, 389-395.
5. Blair, S. M. et M. Gavin. Modifications of vestibule-ocular reflex induced by diazepam: experiments in the macaque. – Arch. Otolaryngol., 105, 1979, № 12, 698-701.
6. Brandt, T. Benign paroxysmal positional vertigo. – Adv. Otorhinolaryngol., 55, 1999, 169-194.
7. Cesarani, A., F. Meloni et D. Alpini. Ginkgo biloba (EGb 761) in the treatment of the equilibrium disorders. – Adv. Ther., 15, 1998, № 5, 291-304.
8. de Waele, C., M. Muhlethaeler et P. Vidal. Neurochemistry of the central vestibular pathways. – Brain Res. Brain Res. Rev., 20, 1995, № 1, 24-46.
9. Endo, T. et M. Minami. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis: the role of serotonin. – Toxicology, 153, 200, № 1-3, 189-201.
10. Fischer, A., J. Histamine in treatment of vertigo. – Acta Otolaryngol., 479, 1991, Suppl., 24-28.
11. Ganança, M., H. Caovilla et F. Ganança. Comparable efficacy and tolerability between twice daily and three times daily betahistine for Ménière's disease. – Acta Otolaryngol., 129, 2009, № 5, 487-492.

12. Griggs, R. C. et al. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. – Neurology, 28, 1978, № 12, 259-264.
13. Kalla, R. et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. – Neurology, 24, 2006, № 66, 281-283.
14. Kanigel, R. Why patients take Ginkgo. – Hypocrates, 1999, №10, 11-13
15. Kirsten, E. B. et E. P. Schoener. Action of anticholinergic and related agents on single vestibular neurons. – Neuropharmacology, 12, 1973, № 12, 1167-1177.
16. McLean, R. et al. Congenital nystagmus: randomized, controlled, double-masked trial of memantine/gabapentin. – Ann. Neurol., 61, 2007, № 1, 30-38.
17. Neuhauser, H. et al. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. – Neurology, 11, 2003, № 5, 882-883.
18. Ophoff, R. A. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. – Cell, 1, 1996, № 3, 543-552.
19. Peppard, S. B. Effect of drug therapy on compensation from vestibular injury. – Laryngoscope, 96, 1986, 878-898.
20. Petrosini, L. et M. E. Dell'Anna. Vestibular compensation is affected by treatment with dopamine active agents. – Arch. Ital. Biol., 131, 1993, № 2-3, 159-171.
21. Reploeg, M. D. et J. A. Goebel. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. – Otol. Neurotol., 23, 2002, № 3, 364-371.
22. Shiler, A. D., T. D. Burke et H. J. Kim. Treatment with amantadine potentiated motor learning in a patient with traumatic brain injury of 15 years' duration. – Brain Inj., 13, 1999, № 9, 715-721.
23. Smith, P. et C. Darlington. Pharmacology of vestibular system. – Clin. Neurol., 3, 1994, № 3, 467-484.
24. Spencer, R., S. Wang et R. Baker. The pathways and function of GABA in the oculomotor system. – Prog. Brain Res., 90, 1992, 307-331.
25. Stambolieva, K. et G. Angov. Effect of treatment with betahistine dihydrochloride on the postural stability in patients with different duration of benign paroxysmal positional vertigo. – Int. Tinnitus J., 16, 2010, №1, 32-36.
26. Straube, A. et al. EFNS task force – therapy of nystagmus and oscillopsia. – Eur. J. Neurol., 11, 2004, № 2, 83-89.
27. Strupp, M. et al. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. – Neurology, 62, 2004, № 11, 1623-1625.
28. Strupp, M. et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. – N. Engl. J. Med., 22, 2004, № 4, 354-361.
29. Takeda, N., M. Morita et S. Haegava. Neuropharmacology of motion sickness and emesis: a review. – Acta Otolaryngol., 501, 1993, Suppl., 10-15.
30. Takeuchi, S., D. C. Marcus et P. Wangermann. Maxi K+ channel in apical membrane of vestibular dark cells. – Am. J. Physiol., 262, 1992, 1430-1436.
31. Thurtell, M. J. et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. – Ann. Neurol., 67, 2010, № 5, 676-680.

Постъпил за печат на 27 март 2012 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.