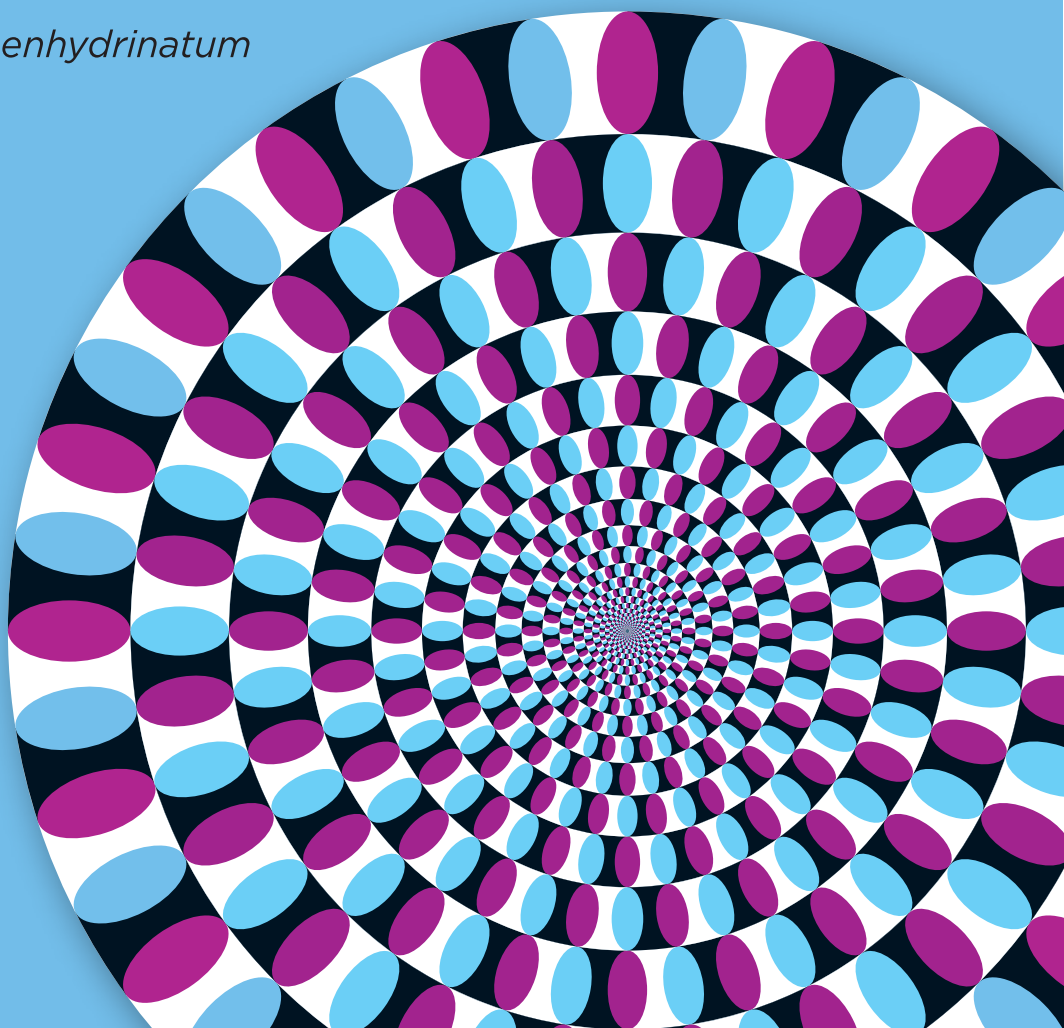


Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
terapii różnych rodzajów zawrotów głowy
za pomocą preparatu złożonego
z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhidraminy

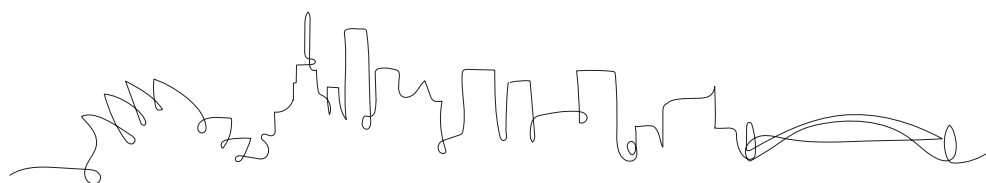
Symtiver[®]

Cinnarizinum + Dimenhydrinatum



Wbrew pozorom

Patrząc na iluzje optyczne, łatwo o zawrót głowy. Statyczne z pozoru obrazy stwarzają wrażenie ruchu. Taki efekt osiąga się poprzez umiejętne połączenie kolorów i kształtów. **Objawy zawrotów głowy różnego pochodzenia leczy Symtiver[®] – powstały z połączenia znanych substancji należących do różnych grup leków.**



Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii różnych rodzajów zawrotów głowy za pomocą preparatu złożonego z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy

Dr n.med.Barbara Maciejewska

Katedra i Klinika Foniatrii i Audiologii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

Koordynator Wieloośrodkowych Badań Naukowych

z ramienia Unii Europejskich Foniatrów

Leczenie zawrotów głowy stanowi w praktyce lekarskiej istotne i złożone zagadnienie. Zawroty głowy są drugim, zaraz po bólach głowy, najczęściej spotykanym objawem u pacjentów w poradniach neurologicznych na całym świecie [1]. Są też trzecim (po bólach głowy i kręgosłupa) najczęstszym powodem zgłaszania się pacjenta do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej/rodzinnego [2]. Zawroty głowy dotyczą rocznie około 15–20% dorosłych [3, 4]. Mudrin i Schilder (2015) w badaniu przeglądowym, na podstawie 20 dużych badań populacyjnych dotyczących epidemiologii zawrotów głowy u dorosłych, oszacowali częstość ich występowania w ciągu całego życia na 17–30% [5]. Częstość zawrotów głowy ewidentnie wzrasta z wiekiem – odnotowano je u ok. 30% osób powyżej 65. r.ż., oraz u ok. 50% po 85. r.ż. [6, 7]. Nadal jednak, mimo wielu preparatów farmakologicznych, brak jednolitego algorytmu postępowania terapeutycznego do leczenia zawrotów głowy [8]. Wynika to z ich niejednoznacznej definicji, zróżnicowanej etiologii oraz zmiennej konstelacji objawów dodatkowych. Zawroty głowy są schorzeniem wieloznacznym znaczeniowo, a pacjenci często nie są w stanie precyzyjnie opisać objawów. W badaniu Bisdorff i wsp. (2013) odnotowali, że 2987 pacjentów podawało różne rodzaje zawrotów: układowe (vertigo) 48,3%, nieukładowe (dizziness) 35,6%, niestabilności/zaburzenia równowagi (unsteadiness) 39,1%. [9]. Wg badań Maarsingh i wsp. osoby starsze często podają występowanie więcej niż jednego rodzaju zawrotu głowy [7, 10]. Zawroty głowy mogą wynikać z uszkodzenia na poziomie obwodowym, tj. błędnika lub nerwu przedsionkowego, bądź mogą mieć podłoże centralne, np. na poziomie pnia mózgu lub mózdzku [11]. Stanowią też manifestację wielu chorób: ucha wewnętrznego, układu nerwowego, schorzeń ogólnoustrojowych i zespołów chorobowych [12–14]. Z uwagi na istotny odsetek populacji cierpiącej na zawroty głowy oraz ich uciążliwość dla pacjenta, kwestią zasadniczą jest poszukiwanie szybkiej i skutecznej terapii, która znosi lub redukuje objawy, przy jednoczesnym bezpieczeństwie stosowania.

Leczenie farmakologiczne zawrotów głowy za pomocą preparatu złożonego z cynaryzyny (20 mg) i dimenhydraminy (40 mg) jest obecne i zalecane w wielu krajach. W Polsce nie było dotychczas szeroko stosowane. Badania pochodzą głównie z Niemiec i Czech, gdzie lek jest obecny na rynku od około 25 lat (Novotny i wsp., 2002; Cirek i wsp., 2005; Pytel i wsp., 2007; Hahn i wsp., 2008; Otto i wsp., 2008; Scholtz i wsp., 2004, 2012, 2016) [15–22]. Lek ma udokumentowane badaniami zastosowanie w zawrotach głowy różnego pochodzenia: w chorobie Meniere'a, w zapaleniu neuronu przedsionkowego, w niewydolności kręgowo-podstawnej [15–23]. Efektywność leku złożonego z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy tłumaczy się jego podwójnym mechanizmem działania, czyli jednoczesnym działaniem leku na poziomie obwodowego i centralnego układu przedsionkowego. Cynaryzyna, pochodna piperazyny, działa głównie obwodowo na poziomie błędnika, hamując kanały wapniowe. Jako bloker kanałów wapniowych może bezpośrednio regulować komórki rzęsate przedsionka, w których prądy wapniowe są istotne dla transdukcji mechaniczno-elektrycznej i uwalniania neuroprzekaźników. Substancja ta jednocześnie reguluje mikrokążenia w uchu wewnętrznym: poprawia właściwości reologiczne krwi oraz przyczynia się do poszerzenia światła naczyń krwionośnych [24]. Wykazując również słabe działanie cholinolityczne i przeciwhistaminowe, działa w pewnym stopniu przeciwwymiotnie i uspokajająco (dodatkowy element ośrodkowy). Dimenhydramina (DMH), lek z grupy etanolamin, działa przede wszystkim na struktury ośrodkowego układu przedsionkowego – jądra przedsionkowe i ośrodki wegetatywne w pniu mózgu. Jako antagonist receptorów H1 działa silnie hamująco na ośrodek wymiotny w rdzeniu przedłużonym oraz na odruchy błędnikowe na poziomie jąder przedsionkowych. Dimenhydramina ma też właściwości parasympatykolityczne (przeciwocholinergicznie), skutkujące zmniejszeniem napięcia mięśni gładkich i perystal-

tyki przewodu pokarmowego, zahamowaniem czynności wydzielniczej ślinianek, osłabieniem czynności wydzielniczej żołądka. Zmniejsza tym sposobem objawy towarzyszące zawrotom głowy, jak nudności, wymioty. Będąc lekiem antyhistaminowym I generacji, wysoce lipofilnym, lek dobrze przenika przez barierę krew–mózg i działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy [24, 25]. Z uwagi na podwójny mechanizm działania leków składowych dochodzi do ich synergizmu, co zwiększa skuteczność leku i pozwala na jego szerokie zastosowanie zarówno w leczeniu objawowym, jak i przyczynowym, co znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie. Badanie obecne jest pierwszym badaniem przeprowadzonym w Polsce. Celem niniejszego badania była ocena skuteczności działania, tolerancji i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym, tj. połączeniem cynaryzyny i dimenhidraminy o ustalonej proporcji (odpowiednio 20 mg + 40 mg), w leczeniu pacjentów z zawrotami głowy różnego typu i różnego pochodzenia w codziennej neurologicznej praktyce ambulatoryjnej w populacji polskiej.

Materiał i metodyka

W badaniu wieloośrodkowym wzięło udział 634 dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy w okresie 02–08.2019 zgłosili się do wybranych lekarzy neurologów na terenie Polski, podając zawroty głowy jako główną dolegliwość. Pacjent, który spełnił kryteria włączenia i wyłączenia i wyraził pisemną zgodę na badanie, stawał się jego uczestnikiem. Kwalifikujący się pacjenci musieli cierpieć na zawroty głowy w chwili zgłoszenia się do lekarza (Wizyta nr 1). Dalsze kryteria włączenia to wiek powyżej 18. r.ż. oraz zachowana zdolność do samodzielnej pionizacji. Kryteria wyłączenia obejmowały: objawy sugerujące pilną diagnostykę szpitalną, tj. objawy przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. transient ischemic attack, TIA), udaru mózgu czy zawału mięśnia sercowego; współistnienie choroby Parkinsona, drżenia samoistnego – chorób będących przeciwwskazaniem do stosowania leku (wg ChPL); zawroty głowy i niestabilność wynikające z niedowładów, spastyczności, ataksji mózdkowej, niedowidzenia, znacznych zaników mięśniowych; utraty przytomności i/lub omdlenia; aktualnie leczone stany zapalne ucha środkowego; niestabilne nadciśnienie tętnicze i arytmia; niewyrównana cukrzyca i niedoczynność lub nadczynność tarczycy.

Lek złożony o ustalonym składzie (20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhidraminy) stosowany był u osób zgłaszających zawroty głowy. Lek był wprowadzany do leczenia na wizycie nr 1 w dawce 3x1 tabletki. Ocena skuteczności leczenia i jego tolerancji następowała na wizycie nr 2, która miała miejsce w czasie 4 tygodni ± 7 dni po wizycie nr 1.

Podczas obu wizyt przeprowadzano wywiad i badanie neurologiczne. Oceniano występowanie zawrotów głowy oraz dolegliwości współistniejących, takich jak: nudności, wymioty, szumy uszne, tachykardia, nadpotliwość. Zgłaszane zawroty głowy klasyfikowano jako: zawroty układowe, czyli złudzenie wirowania otoczenia lub własnego ciała w przestrzeni, tzw. vertigo; zawroty nieukładowe charakteryzujące się nieprecyzyjnym złudzeniem niestabilności, niepewności postawy, braku równowagi, tzw. dizziness; zawroty mieszane – posiadające aspekty obu powyższych typów [8, 14, 26].

Oceny stopnia nasilenia zawrotów głowy w życiu codziennym z perspektywy pacjenta dokonano za pomocą polskiej wersji kwestionariusza samooceny stopnia niepełnosprawności w zawrotach głowy (ang. Dizziness Handicap Inventory, DHI) [27, 28]. Wskaźnik DHI obejmuje 3 wymiary: funkcjonalny (F – functional), emocjonalny (E – emotional) i fizyczny (P – physical). Kwestionariusz DHI składa się z 25 pytań, z których siedem dotyczy aspektów fizycznych, dziewięć aspektów emocjonalnych, a dziewięć aspektów funkcjonalnych. Na każde pytanie pacjenci odpowiadają „tak”, „czasami” lub „nie”, co odpowiada punktacji 4, 2 i 0 pkt. Skala została opracowana w celu uchwycenia różnych subdomen samooceny upośledzenia. Maksymalny wynik za pytania dotyczące wymiaru fizycznego to 28 punktów i po 36 punktów za wymiary emocjonalny i funkcjonalny. Wyższe wyniki wskazują na poważniejsze uszkodzenie [29]. Pacjentów, którzy uzyskali 16–34 punktów, uznaje się za osoby z lekką niepełnosprawnością z powodu zawrotów głowy. Punktacją w zakresie 36–52 wskazuje na niepełnosprawność umiarkowaną, a powyżej 54 punktów – na ciężką. Ocena odbywała się podczas wizyty nr 1 i nr 2, celem określenia zmian w uzyskanej punktacji przed i po leczeniu. W badaniu wykorzystano również Europejski Kwestionariusz Jakość Życia – Euro-Quality of Life Questionnaire EQ-5D-5L, który obejmuje 5 różnych aspektów jakości życia: poruszanie się, samoobsługa, trudności z wykonywaniem codziennych czynności, doświadczany ból/dyskomfortu, odczuwany niepokój/przygnębienie [29–31]. Pacjenci zaznaczali poziom, który najlepiej odzwierciedlał ich aktualny stan zdrowia: 1. Brak problemów, 2. Niewielkie problemy/niewielkie nasilenie, 3. Umiarkowane problemy/umiarkowane nasilenie, 4. Poważne problemy/znaczne nasilenie, 5. Niemożność wykonywania czynności/bardzo duże nasilenie. Tym samym wybór poziomu 1 oznaczał najmniejsze problemy/najmniej nasilone dolegliwości, a wybór poziomu 5 – największe problemy/najbardziej nasilone dolegliwości. Drugą część oceny stanowiła wzrokowa skala analogowa (EuroQol Visual Analogue Scale, EQ-VAS), przy pomocy której badani samodzielnie i subiektywnie określali swój stan zdrowia. Skala

pozwała na uzyskanie informacji o tym, jak czuje się w danym momencie osoba badana. Oceny dokonywał osobiście badany, zaznaczając na osi wizualnie w skali od 0% do 100% przed i po leczeniu, gdzie 0 jest punktem oznaczającym najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, natomiast 100 jest najlepszym wyobrażalnym stanem zdrowia [30–32]. Stan pacjenta określano w oparciu o kwestionariusz oceny niepełnosprawności spowodowanej zawrotami głowy, który był wypełniany na wizycie. W uzupełnianiu kwestionariuszy pacjentom mógł pomagać lekarz lub pielęgniarka, którzy zaznaczali wskazane odpowiedzi. Zdarzenia niepożądane oceniono w trakcie leczenia i odnotowywano przy okazji wizyty nr 2. Dla każdego zdarzenia niepożądanego określano jego nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie). Ciśnienie krwi mierzono na każdej wizycie. Ponadto pacjenci oceniali skuteczność leczenia wg skali: całkowite ustąpienie objawów, wyraźnie lepiej, trochę lepiej, bez zmian, nieco gorzej, wyraźnie gorzej, zdecydowanie gorzej.

Analiza statystyczna

Uzyskane dane przedstawiono sumarycznie w postaci liczb bezwzględnych i procentów (%), jako średnie i mediany z odchyleniami standardowymi (SD) i przedziałami (kwartyle). W analizie statystycznej zastosowano: test chi-kwadrat oraz jedno- i wieloczynnikową analizę wariancji (ANOVA) bez powtórzeń i z powtórzeniami. Za znamienne statystycznie uznawano wyniki, dla których poziom istotności wynosił $p < 0,05$. Brakujące dane usuwano przypadkami. Do przeprowadzenia analizy statystycznej wykorzystano program Stata®/Special Edition w wersji 14.2 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

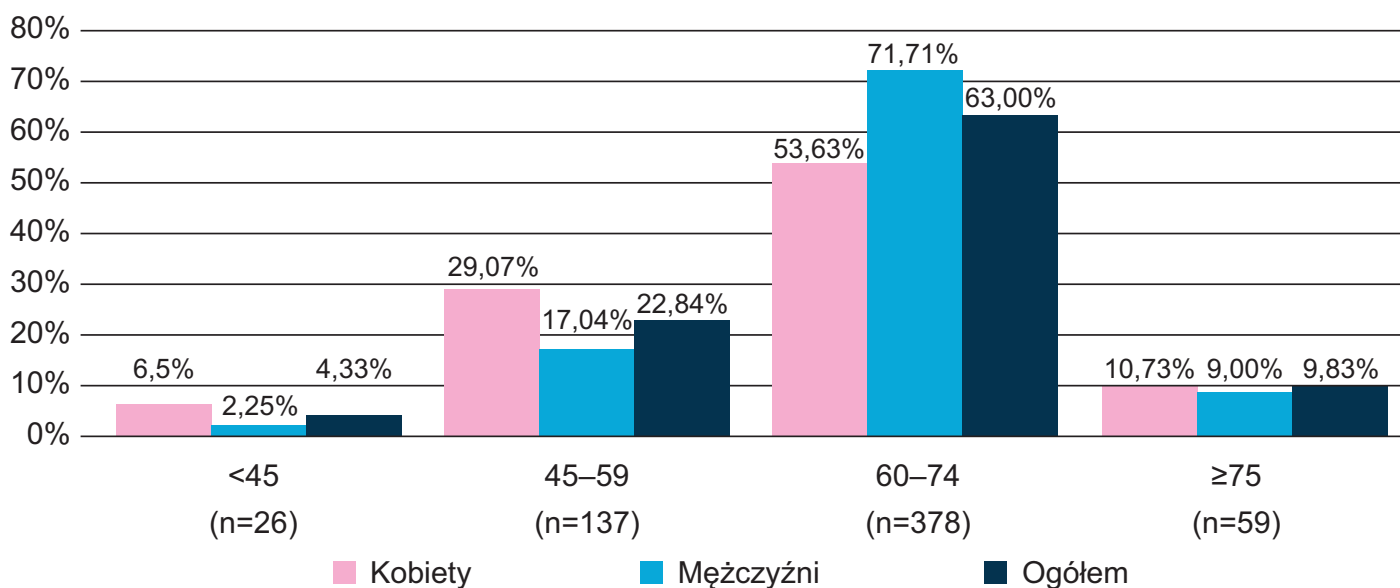
Wyniki

Z 634 pacjentów zakwalifikowanych do badania na wizycie nr 1 badanie ukończyło 600 osób, które zgłosiły się na kontrolną wizytę nr 2. 48,17% grupy badanej stanowiły kobiety, a 51,83% mężczyźni. Średni wiek badanych wynosił $64,50 \pm 10,32$ lat (zakres 21–86. r.ż.), u kobiet był nieco niższy niż u mężczyzn, odpowiednio: $62,76 \pm 11,49$ lat i $66,11 \pm 8,80$ lat. Struktura wiekowa grupy została zilustrowana na Rycinie 1. Podziału dokonano w oparciu o kryteria WHO, gdzie okres 45–59. r.ż. to wiek przedstarczy, 60–74. r.ż. wiek podeszły (tzw. wczesna starość), 75–89. r.ż. – wiek starszy (tzw. późna starość), a ≥ 90 . r.ż. – wiek sędziwy (tzw. długowieczność) [33].

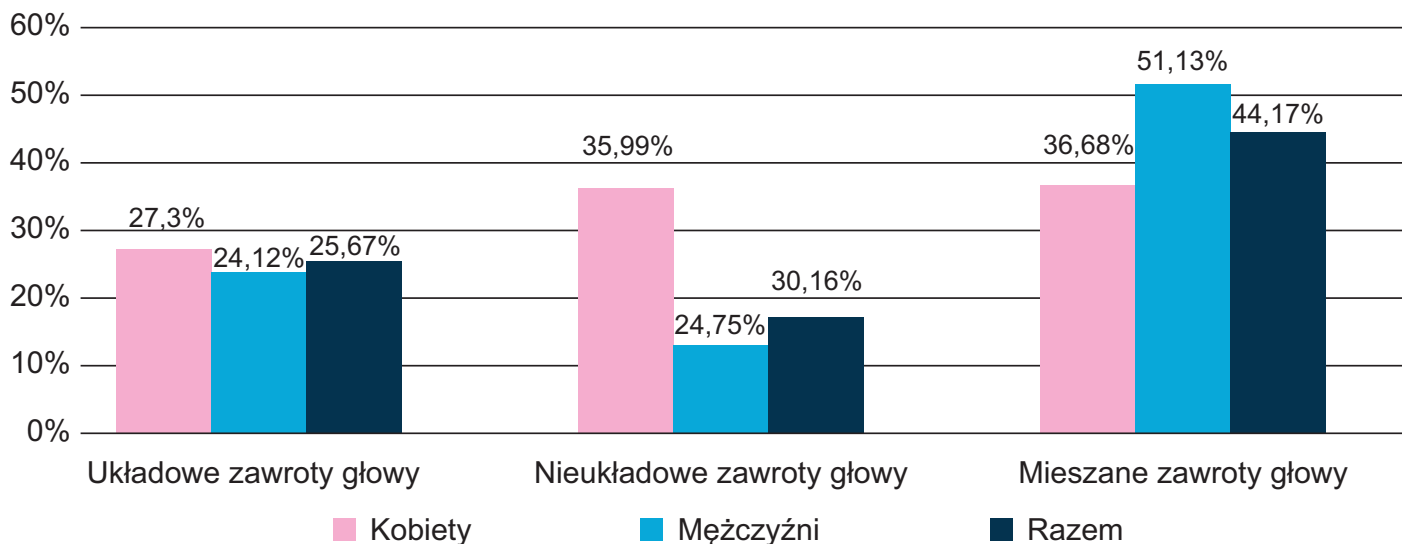
Wśród badanych układowe zawroty głowy podawało 25,67% osób, nieukładowe – 30,16%, mieszane dolegliwości zgłaszało 44,17% (Ryc. 2). Zawroty głowy typu nieukładowego istotnie częściej dotyczyły kobiet niż mężczyzn (35,99% vs. 24,76%, $p < 0,001$). Większość pacjentów, poza zawrotami głowy, zgłaszała objawy towarzyszące w postaci nudności (38,67%), wymiotów (13%), nadmiernego pocenia się (5,17%), tachykardii (7%), szumów usznych (41,83%).

Zawroty głowy mieszane dominowały w grupie osób z towarzyszącymi chorobami układu krążenia (Ryc. 3).

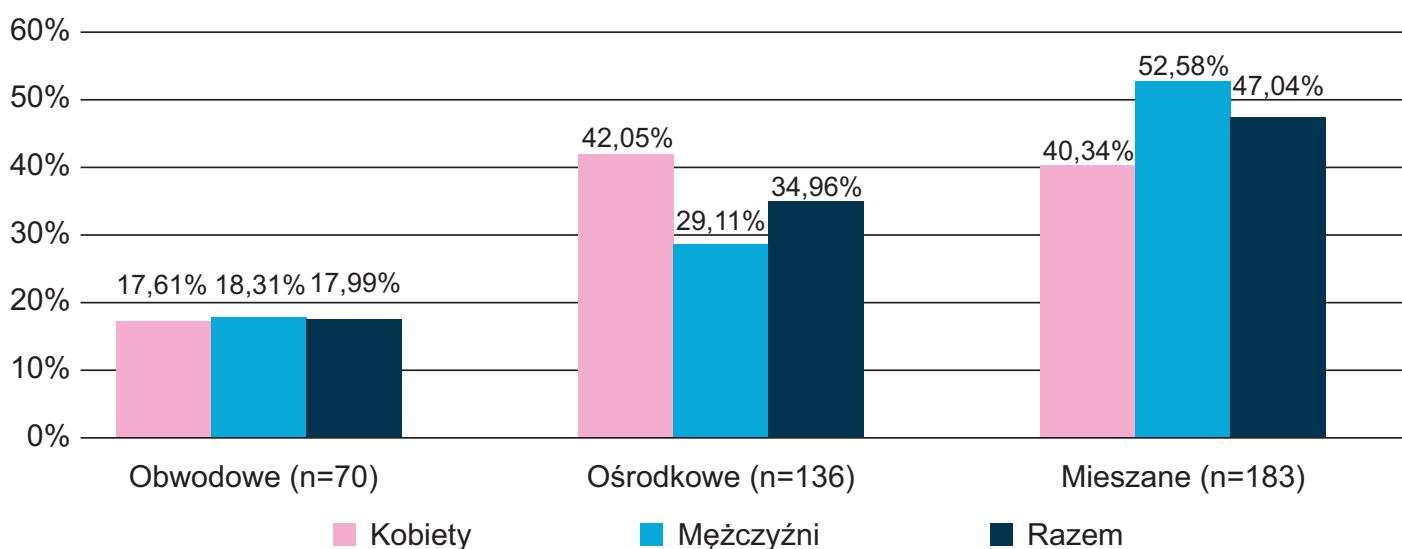
Główne rozpoznania, jakie zostały postawione pacjentom z zawrotami głowy wg ICD-10, przedstawia Tabela 1. Bliżko u połowy osób diagnoza została postawiona wyłącznie objawowo, jako „Zawroty głowy i odurzenie”. Wśród rozpoznań odnoszących się do etiologii dominowały różne rodzaje zaburzeń naczyniowych.



Ryc. 1. Struktura wiekowa badanej populacji z zawrotami głowy.



Ryc. 2. Podział zawrotów głowy u badanych z uwzględnieniem płci ($p=0,001$).



Ryc. 3. Podział zawrotów głowy u badanych ze współistniejącymi chorobami układu krążenia ($p=0,001$).

Tabela 1. Główne rozpoznania wg ICD-10 u badanych pacjentów z zawrotami głowy.

Rozpoznanie główne	Numer ICD-10	%	n
Zawroty głowy i odurzenie	R42	48,67	292
Przemijające mózgowe napady niedokrwienne i zespoły pokrewne	G45	17,67	106
Następstwa chorób naczyń mózgowych	I69	8,83	53
Zaburzenia układu przedsionkowego	H81	8,33	50
Inne choroby naczyń mózgowych	I67	4,83	29
Inne choroby ośrodkowego układu nerwowego	G96	3,17	19
Zespoły naczyniowe mózgu w chorobach naczyń mózgowych	G46	2,33	14
Inne migreny (przedsionkowa)	G43	2,33	14
Zaburzenia układu wegetatywnego	G90	2,17	13

Tabela 2. Choroby współistniejące stwierdzane u badanych osób z zawrotami głowy.

Rodzaj choroby współistniejącej	% badanych z daną chorobą
Choroby układu krążenia	64,83
Choroby narządu ruchu	33,33
Choroby układu nerwowego	15,60
Zaburzenia psychiczne	14,00
Choroby ucha	13,83
Choroby układu dokrewnego	10,00

U większości uczestniczących w badaniu osób stwierdzono choroby współistniejące ($n=536$, 89,33%) (Tabela 2). Dominowały choroby układu krążenia, przede wszystkim nadciśnienie tętnicze, oraz układu ruchu – zespoły bólowe kręgosłupa.

Pacjenci skarżyli się na pojawiające się zawroty głowy od średnio 12 miesięcy. Aktualny epizod zwrotów głowy w momencie rozpoczęcia obserwacji i wprowadzenia leczenia preparatem złożonym cynaryzyny (20 mg) i dimenhydraminy (40 mg), trwał przeciętnie 10 dni. Rodzaj farmakoterapii stosowanej w tym czasie u badanych osób przedstawia Rycina 4.

Analizie poddano skuteczność działania leku złożonego. Analiza DHI wykazała istotne statystycznie zmiany w stopniu niepełnosprawności spowodowanej zawrotami głowy po zastosowaniu leku złożonego z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy. Sumaryczny DHI był początkowo największy w najstarszej grupie wiekowej, tj. ≥ 75 r.ż. (57,97). Największe wartości w wymiarze fizycznym i emocjonalnym DHI odnotowano również w tej grupie wiekowej, natomiast w wymiarze funkcjonalnym DHI był największy w grupie najmłodszej, tj. < 45 r.ż. (22,77). Sumaryczna wartość DHI dla całej badanej grupy zmniejszyła się po leczeniu o 24,16 (z $56,15 \pm 16,67$ do $31,99 \pm 14,99$, $p < 0,001$). Wyniki uzyskane w poszczególnych podskalach również istotnie zmalały: najwięcej w podskali funkcjonalnej, bo o 8,44%, z $21,15 \pm 6,59$ do $12,71 \pm 6,34$ ($p < 0,001$), w emocjonalnej z $18,95 \pm 6,77$ do $10,67 \pm 6,85$ ($p < 0,001$), a w fizycznej z $16,91 \pm 5,08$ do $10,34 \pm 5,28$ ($p < 0,001$). Analiza zmian sumarycznej wartości DHI w zależności od wieku wykazała istotny statystycznie spadek punktacji po zastosowaniu 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy we wszystkich grupach wiekowych ($p < 0,001$) (Ryc. 5 A–D). Największą

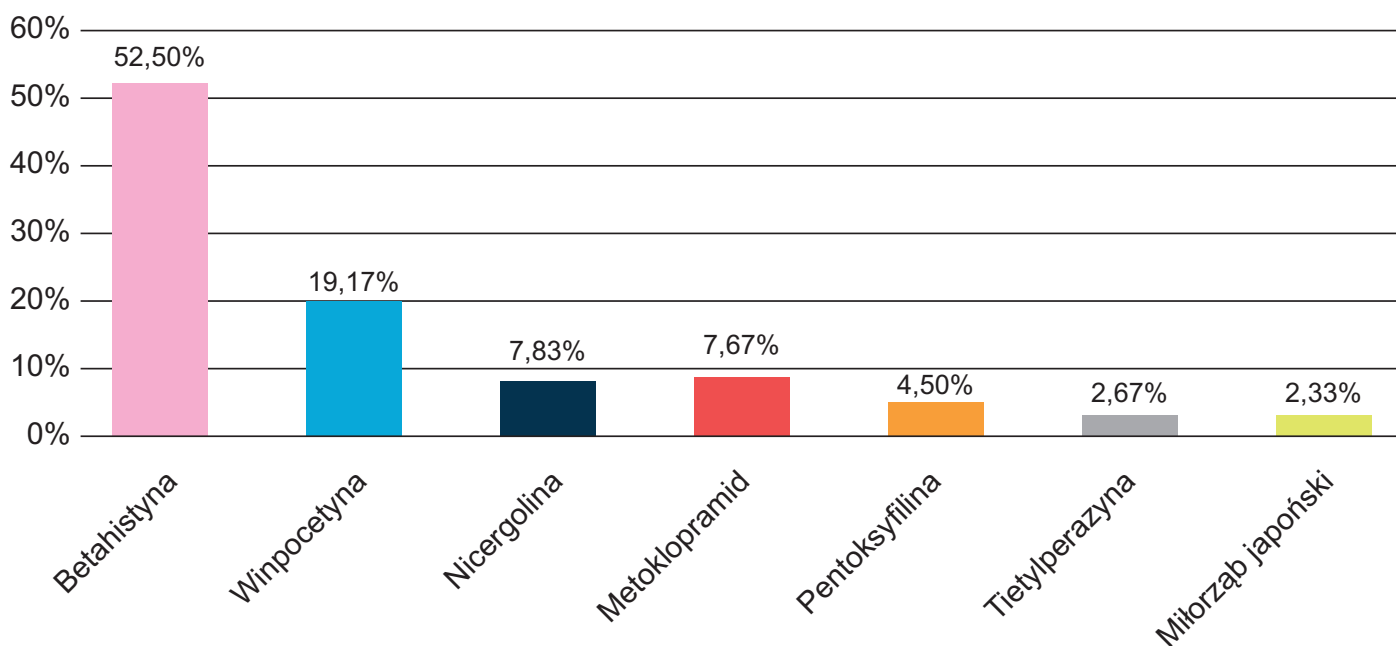
różnicę po leczeniu odnotowano w najmłodszej grupie wiekowej (o 30,62), a najmniejsza różnica dotyczyła grupy najstarszej (spadek o 18,79).

Sumaryczna wartość DHI uległa istotnemu zmniejszeniu pod wpływem leczenia, niezależnie od rodzaju zgłaszanych zawrotów głowy (Tabela 3), a stopień niepełnosprawności zmienił się z ciężkiego na lekki. Największą redukcję DHI zanotowano dla dolegliwości o charakterze nieukładowym (zmniejszenie o 27,19), w dalszej kolejności znalazły się zawroty mieszane (redukcja o 23,36) i układowe (redukcja o 22,58).

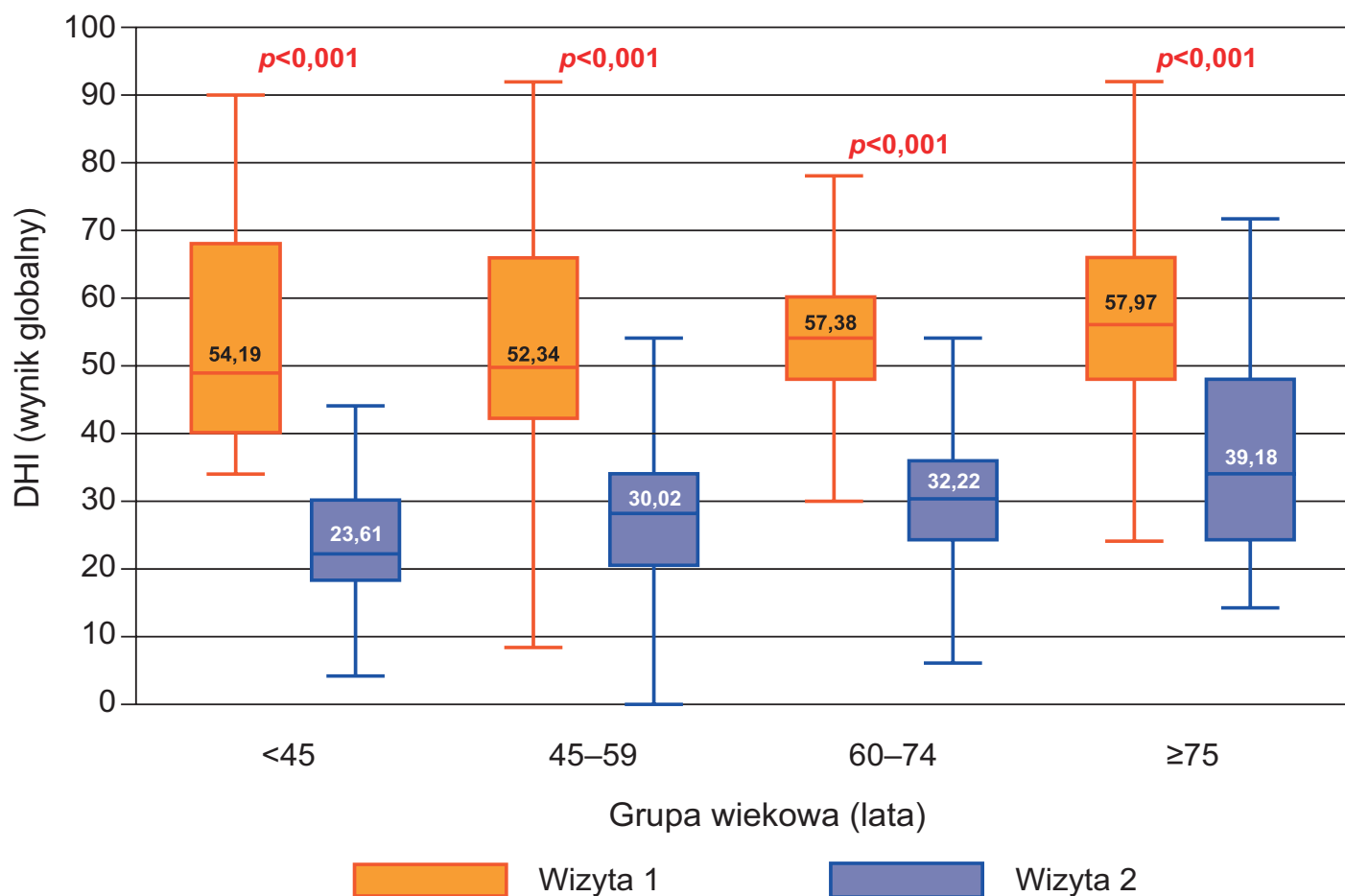
Jakość życia, mierzona na wizycie nr 1 za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, była obniżona u większości badanych we wszystkich pięciu obszarach. W wyniku zastosowanego leczenia zaobserwowano pozytywne efekty we wszystkich analizowanych aspektach. W aspekcie „poruszanie się” odsetek osób deklarujących brak problemów z chodzeniem wzrósł o 19,83%. Sumarycznie, po zastosowanym leczeniu, dla 80,5% poruszanie się nie stanowiło istotnego problemu (odpowiedzi 1 i 2), a 41,67% nie miało żadnych ograniczeń w tym zakresie. W obszarze „poruszanie się” do 74. r.ż., po leczeniu ok. 80% badanych nie zgłaszało dolegliwości lub miało tylko niewielkie problemy.

Maksymalna poprawa po leczeniu w punkcie „samoobsługa” dotyczyła 17,8% badanych, jedynie 10,11% zgłaszało istotne ograniczenie (odpowiedzi 3, 4 lub 5), natomiast 61,52% nie miało żadnych problemów.

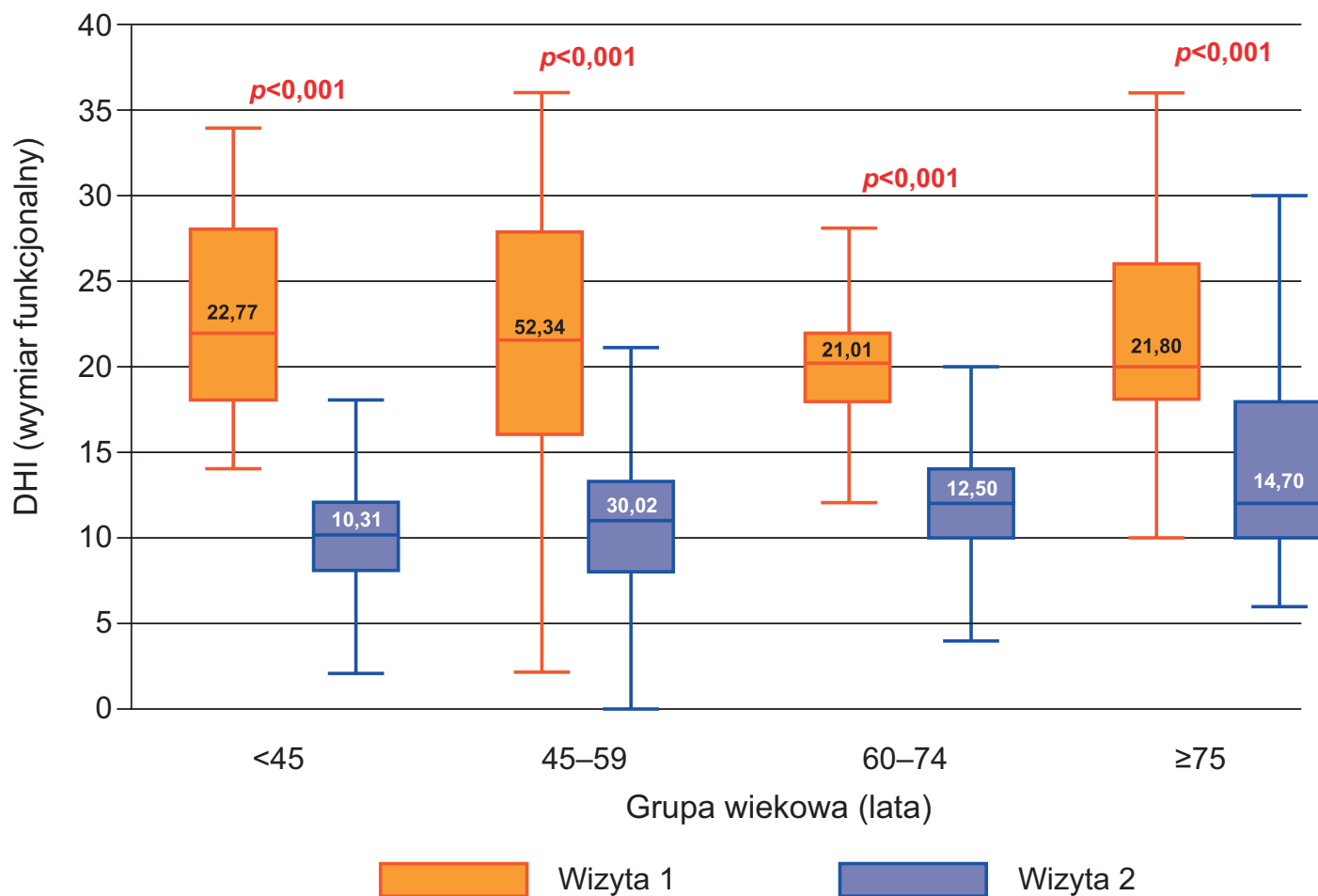
Maksymalna poprawa po leczeniu w zakresie możliwości wykonywania zwykłych, codziennych czynności wynosiła 18,78%, a 87,23% nie zgłaszało istotnego problemu.



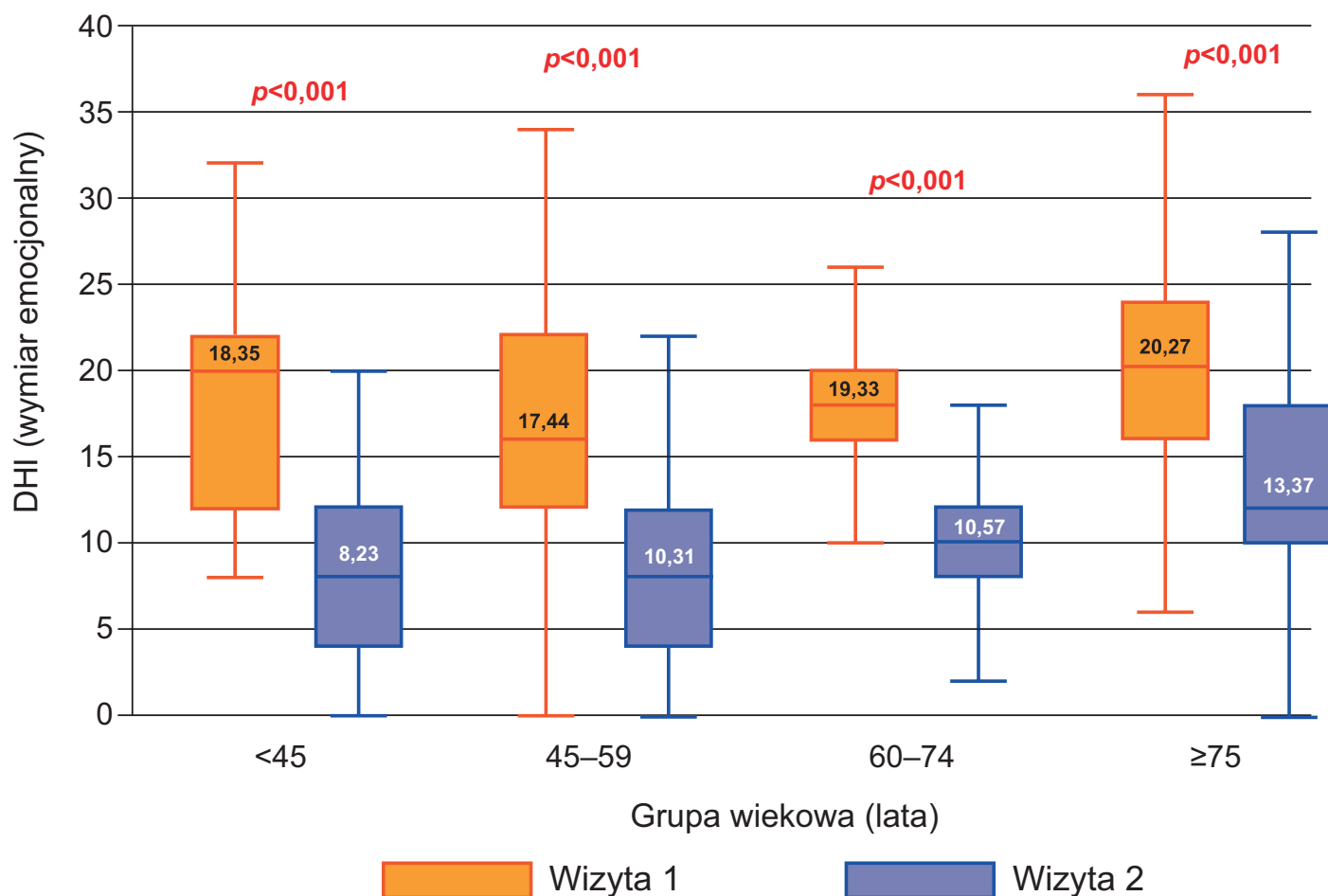
Ryc. 4. Rodzaj farmakoterapii zastosowanej w badanej grupie osób, przed włączeniem do badania.



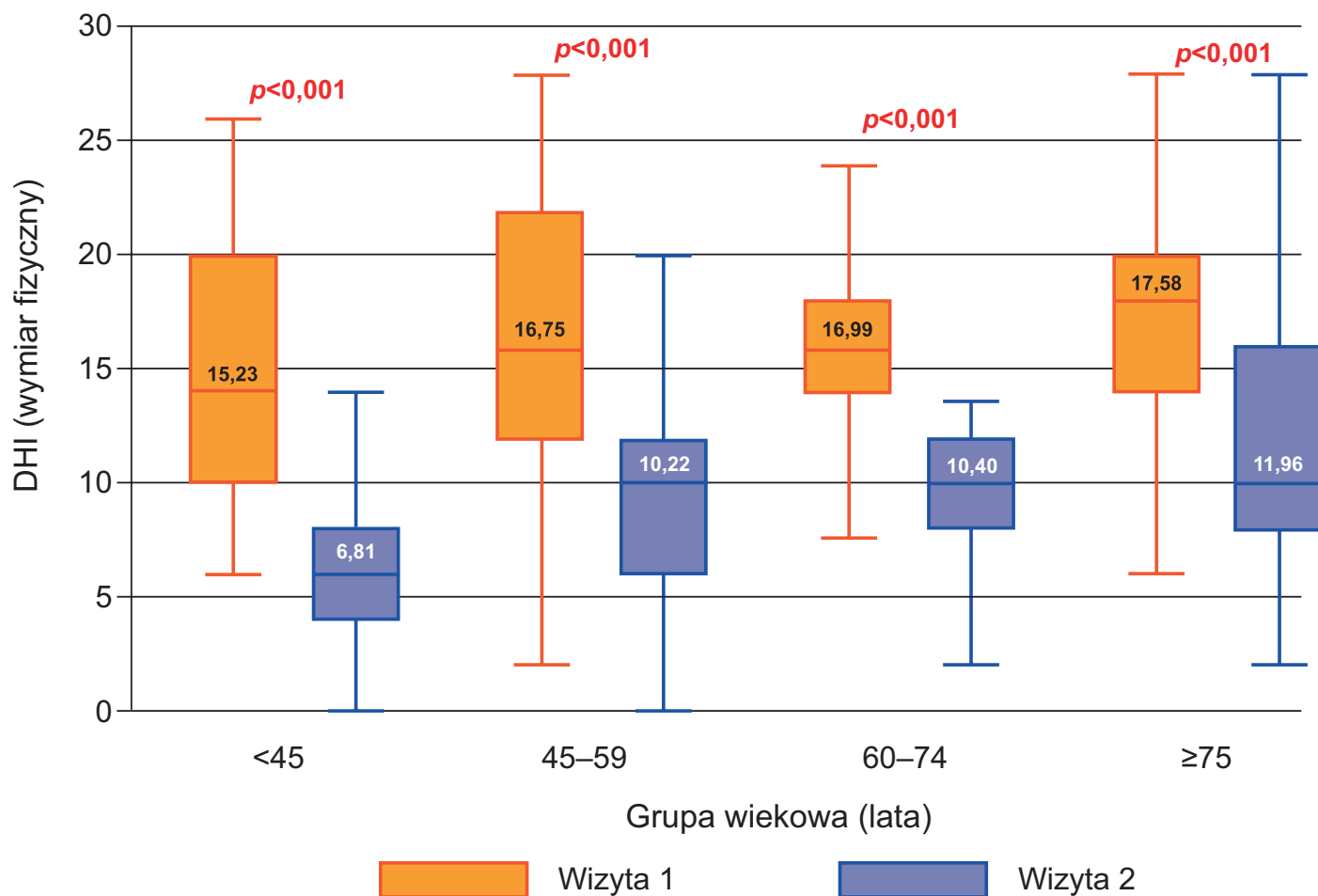
Ryc. 5. Porównanie zmian wartości DHI sumarycznego oraz w poszczególnych podskalach przed i po leczeniu preparatem złożonym wg grup wiekowych. A. Zmiana sumarycznego wyniku DHI u badanych według grup wiekowych ($p < 0,001$).



Ryc. 5. Porównanie zmian wartości DHI sumarycznego oraz w poszczególnych podskalach przed i po leczeniu preparatem złożonym wg grup wiekowych. B. Zmiana w wymiarze funkcjonalnym DHI u badanych według grup wiekowych ($p = 0,004$).



Ryc. 5. Porównanie zmian wartości DHI sumarycznego oraz w poszczególnych podskalach przed i po leczeniu preparatem złożonym wg grup wiekowych. C. Zmiana w wymiarze emocjonalnym DHI u badanych według grup wiekowych ($p < 0,001$).



Ryc. 5. Porównanie zmian wartości DHI sumarycznego oraz w poszczególnych podskalach przed i po leczeniu preparatem złożonym wg grup wiekowych. D. Zmiana w wymiarze emocjonalnym DHI u badanych według grup wiekowych ($p < 0,001$).

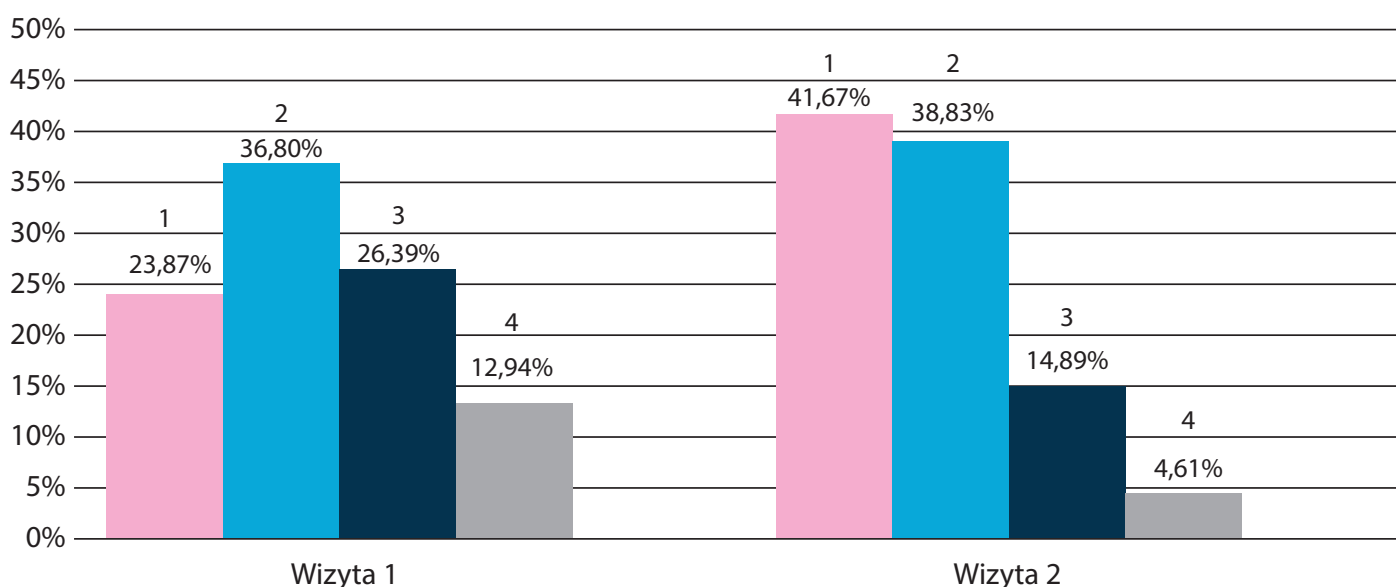
Na kontrolnej wizycie w obszarach „ból/dyskomfort” oraz „niepokój/przygnębienie” zaobserwowano istotne poprawę. Brak lub niewielkie odchylenie deklarowało odpowiednio: 78,37% (o 38,87% więcej niż na pierwszej wizycie) i 88,12% (o 37,87% więcej niż na pierwszej wizycie). Powyższe dane ilustrują Ryciny 6 A–E.

Analiza pięciu obszarów jakości życia wg EQ-5D-5L przed i po leczeniu preparatem złożonym z cynaryzyny i dimenhydraminy w zależności od wieku uwypukliła jeszcze bardziej korzystne zmiany we wszystkich grupach wiekowych (Tabela 4).

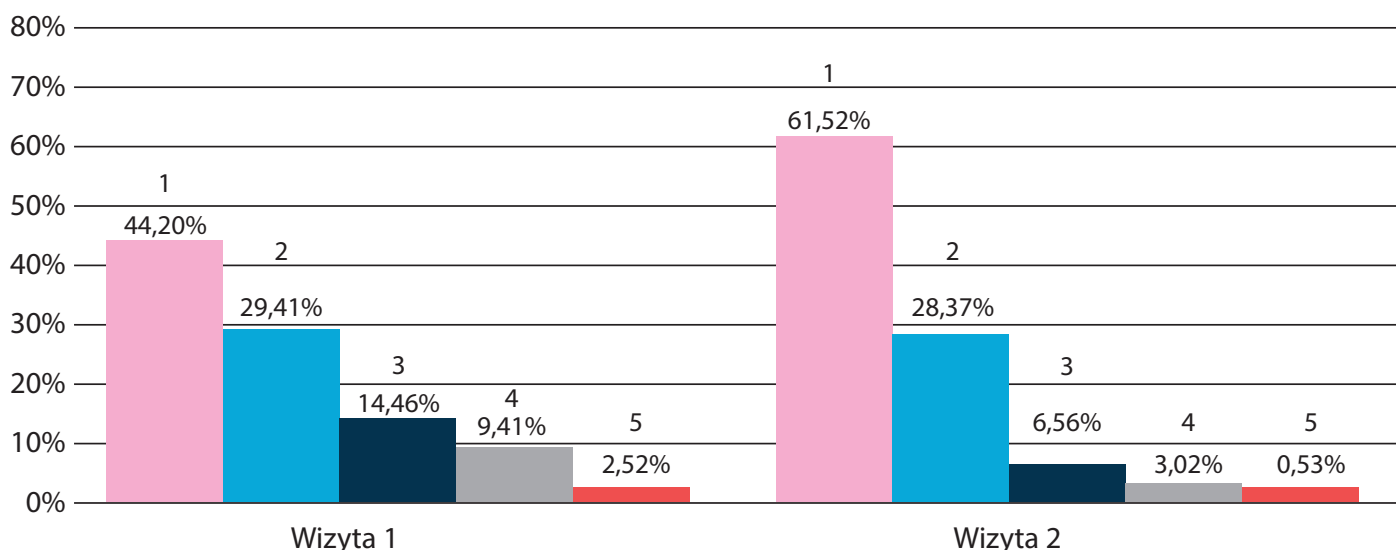
W obszarze „poruszanie się” w grupie <45. r.ż., po leczeniu nikt nie zgłaszał poważnych dolegliwości (odpowiedzi 4 i 5). W najstarszej grupie wiekowej ≥75. r.ż. w wyniku zastosowanego leczenia 14,55% osób było bez zaburzeń poruszania się, podczas gdy przed leczeniem wszystkie osoby z grupy deklarowały zaburzenia.

Tabela 3. Zmiana wyników DHI u badanych według typu zawrotów głowy.

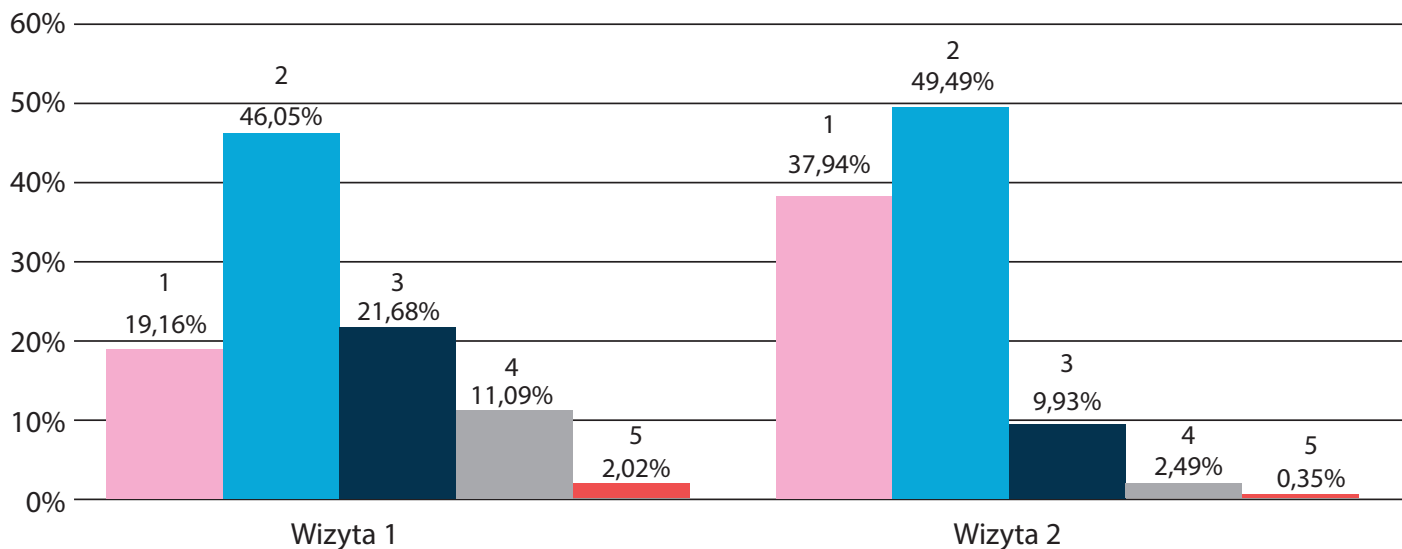
Grupa	Wizyta 1	Wizyta 2
	Średnia ± SD	Średnia ± SD
Sumaryczna wartość DHI $p=0,002$		
układowe	55,13±16,41	32,55±10,82
nieukładowe	61,28±15,90	34,09±12,73
mieszane	54,81±17,64	31,45±11,86
Funkcjonalny DHI $p=0,002$		
układowe	21,56±6,27	14,14±6,80
nieukładowe	23,65±6,43	14,05±6,44
mieszane	20,35±7,50	11,17±5,32
Emocjonalny DHI $p=0,002$		
układowe	19,28±6,11	12,48±7,33
nieukładowe	19,90±6,89	9,57±4,78
mieszane	18,40±6,80	10,78±7,74
Fizyczny DHI $p=0,002$		
układowe	17,61±5,34	11,60±6,32
nieukładowe	17,60±5,93	10,25±4,51
mieszane	16,45±4,64	10,28±6,30



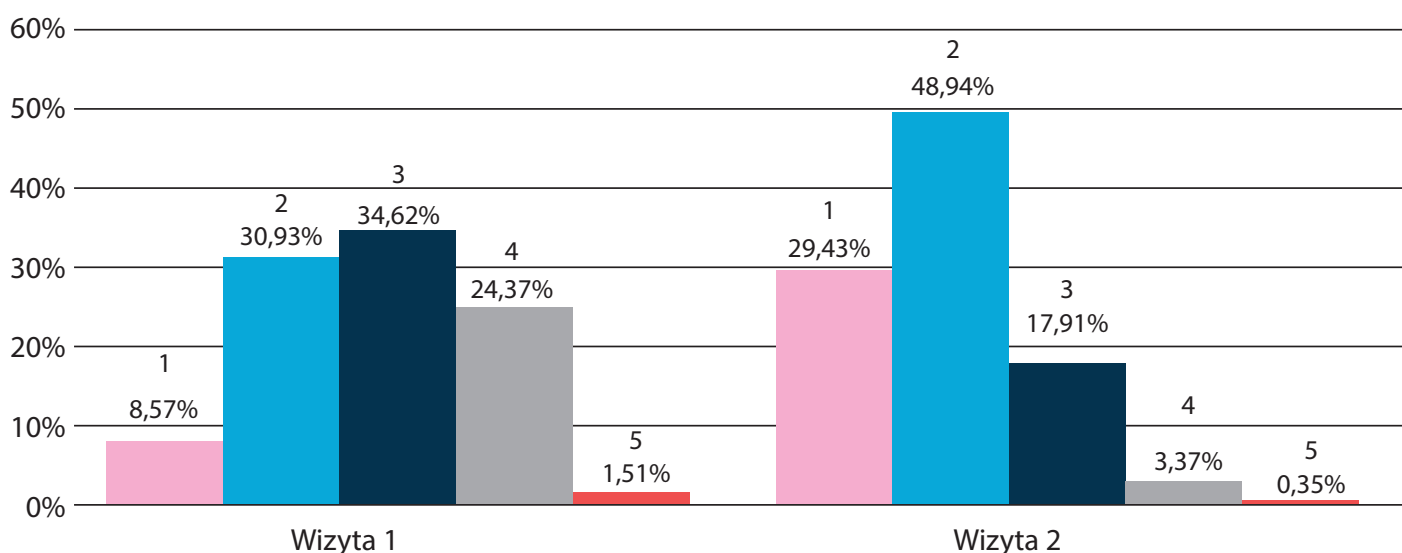
Ryc. 6. Jakość życia, mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przed i po leczeniu. A. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród badanych: poruszanie się, wizyta 1 – wizyta 2 ($p=0,007$).



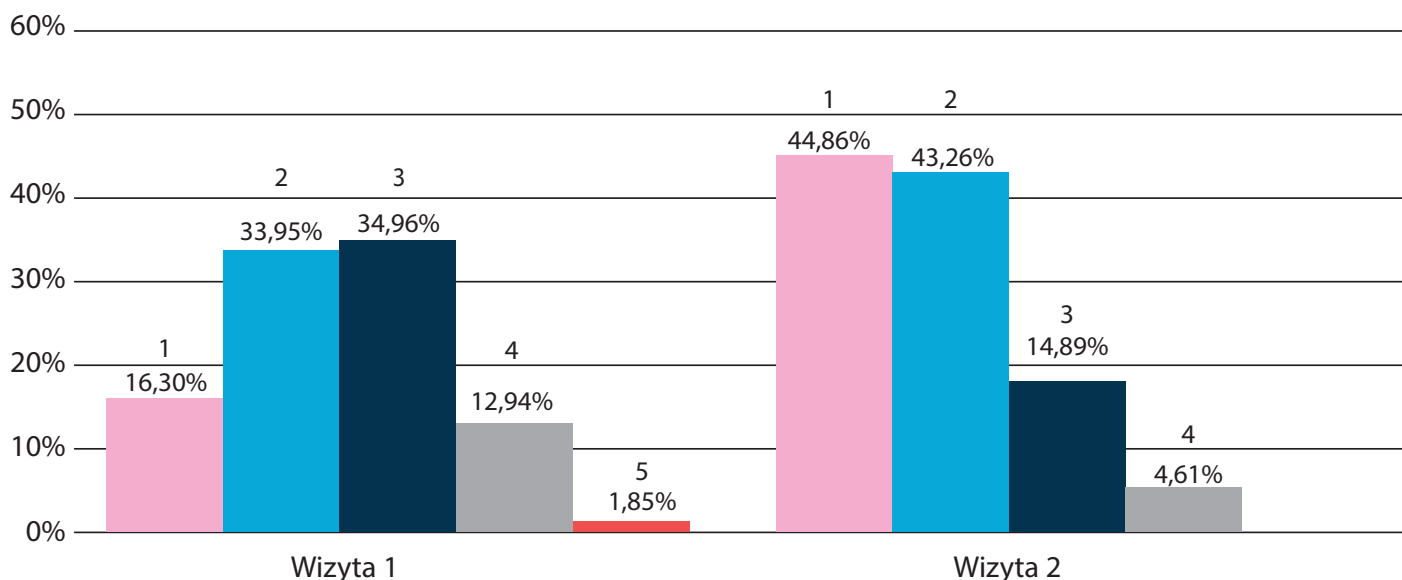
Ryc. 6. Jakość życia, mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przed i po leczeniu. B. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród badanych: samoobsługa, wizyta 1 – wizyta 2 ($p=0,113$).



Ryc. 6. Jakość życia, mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przed i po leczeniu. C. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród badanych: zwykle, codzienne czynności, wizyta 1 – wizyta 2 ($p=0,589$).



Ryc. 6. Jakość życia, mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przed i po leczeniu. D. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród badanych: ból/dyskomfort, wizyta 1 – wizyta 2 ($p<0,001$).



Ryc. 6. Jakość życia, mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L przed i po leczeniu. E. Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród badanych: niepokój/przygnębienie, wizyta 1 – wizyta 2 ($p<0,001$).

W zakresie „samoobsługa” odnotowano poprawę we wszystkich grupach wiekowych po leczeniu. W końcowym efekcie ponad 80% osób nie miało żadnych lub jedynie niewielkie ograniczenia (odp. 1 i 2), mianowicie: <45. r.ż. – 92,3%, 45–59. r.ż. – 85,72%, 60–74. r.ż. – 92,44%, ≥75. r.ż. – 81,2%.

Blisko 60% z grupy <45. r.ż. po ok. miesiącu leczenia nie miała żadnych ograniczeń w aspekcie „zwykłych czynno-

ści” (wzrost o 30,77%). Nie było też osób z poważnymi problemami w tym wymiarze. W grupie młodszej (<45. r.ż. i 45–60. r.ż.) ok. 50% osób nie miało po leczeniu żadnych problemów (odpowiedź 1), natomiast w starszej (60–74. r.ż. i 75. r.ż.) około 50% osób podawało tylko zaburzenia, ale niewielkiego stopnia (odpowiedź 2).

„Zwykłe czynności” i „samoobsługa” w grupie najstarszej ≥75. r.ż. zmieniły się istotnie, jednak najmniej w porów-

Tabela 4. Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L przed i po leczeniu preparatem złożonym z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimanhydraminy w zależności od wieku.

EQ-5D-5L	1	2	3	4	5
<45 r.ż.					
Poruszanie się	1 – 30,77 2 – 50,00	1 – 42,30 2 – 38,46	1 – 23,08 2 – 11,54	1 – 3,85 2 – 0,00	1 – 0,00 2 – 0,00
Samoobsługa	1 – 38,46 2 – 73,08	1 – 38,46 2 – 19,22	1 – 15,38 2 – 3,85	1 – 3,85 2 – 3,85	1 – 3,85 2 – 0,00
Codzienne czynności	1 – 26,92 2 – 57,69	1 – 34,62 2 – 34,62	1 – 26,92 2 – 7,69	1 – 11,54 2 – 0,00	1 – 0,00 2 – 0,00
Ból/dyskomfort	1 – 7,69 2 – 38,46	1 – 30,77 2 – 46,15	1 – 34,61 2 – 11,54	1 – 23,08 2 – 3,85	1 – 3,85 2 – 0,00
Niepokój/przygnębienie	1 – 11,54 2 – 34,62	1 – 30,77 2 – 57,68	1 – 30,77 2 – 3,85	1 – 26,92 2 – 3,85	1 – 0,00 2 – 0,00
45–59 r.ż.					
Poruszanie się	1 – 26,67 2 – 50,79	1 – 35,55 2 – 34,92	1 – 29,63 2 – 12,70	1 – 8,15 2 – 1,59	1 – 0,00 2 – 0,00
Samoobsługa	1 – 36,30 2 – 56,35	1 – 28,15 2 – 29,37	1 – 24,44 2 – 13,49	1 – 11,11 2 – 0,79	1 – 0,00 2 – 0,00
Codzienne czynności	1 – 28,15 2 – 53,97	1 – 36,30 2 – 31,37	1 – 22,96 2 – 13,49	1 – 11,85 2 – 0,79	1 – 0,74 2 – 0,00
Ból/dyskomfort	1 – 21,48 2 – 50,79	1 – 34,81 2 – 40,48	1 – 26,67 2 – 7,94	1 – 15,56 2 – 0,79	1 – 1,48 2 – 0,00
Niepokój/przygnębienie	1 – 22,22 2 – 50,00	1 – 34,81 2 – 45,24	1 – 30,38 2 – 3,97	1 – 8,89 2 – 0,79	1 – 3,70 2 – 0,00
60–74 r.ż.					
Poruszanie się	1 – 26,06 2 – 42,02	1 – 36,17 2 – 38,66	1 – 23,67 2 – 14,84	1 – 14,10 2 – 4,48	1 – 0,00 2 – 0,00
Samoobsługa	1 – 49,73 2 – 66,11	1 – 27,13 2 – 26,33	1 – 10,11 2 – 3,64	1 – 9,84 2 – 3,08	1 – 3,10 2 – 0,84
Codzienne czynności	1 – 17,55 2 – 33,05	1 – 49,74 2 – 55,75	1 – 19,68 2 – 8,12	1 – 10,37 2 – 2,08	1 – 2,66 2 – 0,28
Ból/dyskomfort	1 – 5,32 2 – 21,57	1 – 28,73 2 – 54,06	1 – 37,50 2 – 20,17	1 – 27,39 2 – 3,92	1 – 1,06 2 – 0,28
Niepokój/przygnębienie	1 – 15,16 2 – 45,94	1 – 35,11 2 – 42,58	1 – 35,63 2 – 9,24	1 – 12,77 2 – 2,24	1 – 1,33 2 – 0,00
≥75 r.ż.					
Poruszanie się	1 – 0,00 2 – 14,55	1 – 41,38 2 – 49,08	1 – 37,93 2 – 21,82	1 – 20,69 2 – 14,55	1 – 0,00 2 – 0,00
Samoobsługa	1 – 29,31 2 – 38,18	1 – 43,10 2 – 43,64	1 – 18,97 2 – 10,91	1 – 5,17 2 – 7,27	1 – 3,45 2 – 0,00
Codzienne czynności	1 – 5,17 2 – 23,64	1 – 50,00 2 – 54,54	1 – 29,32 2 – 14,55	1 – 13,79 2 – 5,45	1 – 1,72 2 – 1,82
Ból/dyskomfort	1 – 0,00 2 – 27,27	1 – 36,21 2 – 36,36	1 – 34,48 2 – 29,10	1 – 25,86 2 – 5,45	1 – 3,45 2 – 1,82
Niepokój/przygnębienie	1 – 12,07 2 – 30,92	1 – 25,86 2 – 36,36	1 – 43,11 2 – 27,27	1 – 17,24 2 – 5,45	1 – 1,72 2 – 0,00

*1 – wartości z wizyty nr 1, 2 – wartości z wizyty nr 2. dla wszystkich aspektów w grupach wiekowych $p < 0,001$, poza „poruszanie się” <45 r.ż. $p = 0,015$; „samoobsługa” ≥75. r.ż. $p = 0,010$; „zwykłe czynności” <45. r.ż. $p = 0,003$.

naniu z innymi grupami, co wynika z ograniczeń wcześniej istniejących i związanych z wiekiem. Po leczeniu 14,55% pacjentów ≥ 75 . r.ż. nie zgłaszało ograniczeń w poruszaniu się i mobilności, a dalsze 49,08% podawało niewielkie nasilenie tego problemu. Po leczeniu w młodszych grupach wiekowych, tj. do 60. r.ż., dla „poruszania się”, „samoobsługi” i „zwykłych czynności” przeważały odpowiedzi 1: „Nie mam żadnego problemu”, natomiast w starszych grupach odpowiedzi 2: „Mam niewielkie problemy”.

94,68% najliczniejszej grupy 60–74. r.ż. i 100% z najstarszej grupy zgłaszała różnego stopnia ból/dyskomfort w związku z zawrotami głowy. Po leczeniu żadnego dyskomfortu nie odczuwało w tych grupach odpowiednio: 21,57% i 27,27% osób. Niepokój zmalał istotnie po leczeniu w całej badanej populacji ($p < 0,001$). Odczuwał go w znaczącym stopniu (odpowiedzi 3 i 4) niewielki, ale rosnący wg grup wiekowych, procent: 7,7%, 4,76%, 11,48% i 32,72%.

Średni stopień nasilenia objawów deklarowany przez pacjentów, czyli druga część kwestionariusza EQ-5D-5L, początkowo wynosił $55,62\% \pm 18,48\%$, w tym dla zawrotów układowych – 53,21%, nieukładowych – 64,92% i mieszanych – 54,23%. Wyniki po leczeniu zmniejszyły się blisko o połowę: dla całej grupy do $26,99\% \pm 16,88\%$, natomiast dla zawrotów układowych, nieukładowych i mieszanych

odpowiednio do 25,25%, do 31,38%, do 27,26% (wartości osiągnęły istotność statystyczną $p < 0,001$).

Ocena stopnia nasilenia objawów współistniejących z zawrotami głowy, takich jak nudności, wymioty, nadpotliwość, tachykardia, szumy uszne, po leczeniu preparatem złożonym z cynaryzyny 20 mg i dimenhydrinatu 40 mg wykazała istotną ich redukcję na wizycie nr 2 (Tabela 5).

W trakcie trwania badania 28 osób (4,67%) zgłosiło działania niepożądane w postaci: senności ($n=18$), suchości w ustach ($n=13$), zaburzeń żołądkowo-jelitowych ($n=9$), bólu głowy ($n=8$). Obserwowane dolegliwości nie doprowadziły do zaprzestania leczenia i mieściły się na poziomie łagodnym i umiarkowanym.

Na pytanie o subiektywną ocenę zmiany stanu zdrowia po leczeniu większość pacjentów podawała poprawę zawrotów głowy, w każdym ich rodzajów. Całkowite ustąpienie objawów zgłosiło 11,33%, a wyraźnie lepiej poczuło się 70,17%. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w Tabeli 6.

Analizując różnice w zmianie stanu zdrowia pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych (Tabela 7), wyraźną poprawę zaobserwowano w każdej grupie, w zakresie od 69,5% do 86,36%.

Tab. 5. Porównanie nasilenia objawów towarzyszących zawrotom głowy przed i po leczeniu (*) $p < 0,001$.

Dolegliwość	Wizyta 1		Wizyta 2	
	n	%	n	%
Nudności	232	38,67	140	24,69*
Wymioty	78	13,00	54	9,52*
Nadmierne pocenie się	31	5,17	4	0,71*
Tachykardia	42	7,00	14	2,47*
Szumy	251	41,83	206	36,66*

Tab. 6. Subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia u badanych wg typu zawrotów głowy ($p < 0,001$).

Ocena badanego	Układowe n=154		Nieukładowe n=181		Mieszane n=265		Razem n=600	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Brak odpowiedzi	4	2,60	16	8,84	14	5,28	34	5,67
Całkowite ustąpienie objawów	32	20,78	17	9,39	19	7,17	68	11,33
Wyraźnie lepiej	101	65,58	115	63,55	205	77,36	421	70,17
Trochę lepiej	17	11,04	25	13,81	23	8,68	65	10,83
Bez zmian	0	0,00	6	3,31	4	1,51	10	1,67
Nieco gorzej	0	0,00	1	0,55	0	0,00	1	0,17
Wyraźnie gorzej	0	0,00	1	0,55	0	0,00	1	0,17
Zdecydowanie gorzej	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Tabela 7. Subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia u badanych wg wieku ($p=0,157$).

Ocena badanego	<45. r.ż. n=26		45–59. r.ż. n=137		60–74. r.ż. n=378		≥75. r.ż. n=59	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Brak odpowiedzi	0	0,00	9	6,57	20	5,29	5	8,47
Całkowite ustąpienie objawów	2	19,23	26	18,98	31	8,20	6	10,17
Wyraźnie lepiej	18	65,58	85	62,04	283	74,87	35	59,33
Trochę lepiej	2	11,04	15	10,95	37	9,79	11	18,64
Bez zmian	1	3,85	1	0,73	6	1,59	2	3,39
Nieco gorzej	0	0,00	0	0,00	1	0,26	0	0,00
Wyraźnie gorzej	0	0,00	1	0,73	0	0,00	0	0,00
Zdecydowanie gorzej	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Dyskusja

Ocena skuteczności leczenia pacjentów z zawrotami głowy jest trudna z uwagi na niejednorodność doświadczanego objawu oraz subiektywność w odczuwaniu jego nasilenia. W prezentowanej pracy, dla oceny skuteczności terapii zawrotów głowy różnego typu połączeniem 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy, posłużono się dwoma niezależnymi kwestionariuszami: DHI oraz EQ-5D-5L. Obydwa odnoszą się do jakości życia i bazują na samoocenie pacjenta, sprawdzając stopień wpływu zawrotów głowy na codzienne funkcjonowanie, a w konsekwencji skuteczność zastosowanego leczenia. W piśmiennictwie do oceny nasilenia zawrotów głowy i ich wpływu na codzienne funkcjonowanie stosuje się również skale Mean Vertigo Score (MVS) oraz Vertigo Symptom Scale (VSS) [34, 35]. Jednak DHI jest najczęściej aktualnie stosowaną miarą wpływu zawrotów głowy na jakość życia pacjentów [36, 37, 38]. Kwestionariusz ten jest prosty i łatwy do zastosowania [37, 39]. Test nie jest co prawda testem diagnostycznym, lecz daje dobry pogląd na nasilenie odczuwanych zaburzeń związanych z zawrotami głowy. W pracy zastosowano polską wersję DHI [28]. Natomiast zaletą EQ-5D-5L stanowi uniwersalność i możliwość zastosowania w każdej jednostce chorobowej [40, 41]. Wg piśmiennictwa trudności w wykonywaniu jednej lub więcej czynności dnia codziennego (kąpiel, ubieranie się, jedzenie, wstawanie i wstawanie z łóżka, korzystanie z toalety, poruszanie się po domu) są bardzo rozpowszechnione wśród osób z dysfunkcją układu równowagi i/lub zawrotami głowy. Dotykają one, wg Hoffmana i wsp., 11,5% osób z przewlekłymi zawrotami głowy i 33,4% osób podających w wywiadzie niestabilność [42]. Ponieważ aktywność ruchowa i przemieszczanie się ulegają znacznemu zaburzeniu u osób z zawrotami głowy, wymiary testu, jak „poruszanie się”, „samoobsługa”, „zwykłe czynności”, bardzo dobrze nadają się do oceny nasilenia zawrotów i ich ograniczającego wpływu na funkcjonowanie pacjenta. Uzyskane w prezen-

towanej pracy wyniki obu kwestionariuszy wskazują na skuteczności leku złożonego o ustalonej proporcji 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy w terapii zawrotów głowy, zwłaszcza w aspektach związanych z aktywnością ruchową. Pod wpływem leczenia preparatem złożonym wyniki DHI globalnego i w poszczególnych podskalach, zmniejszyły się istotnie we wszystkich grupach wiekowych ($p<0,001$). Z niepełnosprawności w stopniu ciężkim w większości zmalały do wartości na poziomie lekkim, i tylko w grupie ≥75. r.ż. były na poziomie umiarkowanym. Biorąc pod uwagę typ zawrotów głowy, wszystkie wyniki DHI po leczeniu mieściły się w zakresie najniższego stopnia niepełnosprawności. Osoby ≥75. r.ż. wyjściowo miały najwyższe wartości DHI sumarycznego i w poszczególnych wymiarach, a różnice zaobserwowane w grupie były najmniejsze. Wynika to najpewniej z zaawansowanej już niepełnosprawności ogólnej związanej z wiekiem. Tym bardziej, że zawroty głowy zalicza się do tzw. zespołu geriatrycznego [11]. Największą różnicę w DHI pod wpływem leczenia odnotowano w grupie do 45. r.ż., a najbardziej zmniejszyły się wyniki DHI w podskali F, co świadczy o korzystnym działaniu leku złożonego na poprawę mobilności pacjentów. Skuteczność terapii w obszarach związanych z aktywnością ruchową potwierdzają wyniki EQ-5D-5L. Po zastosowaniu 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy powyżej 80% badanych nie zgłaszało dolegliwości lub miało tylko niewielkie problemy w aspekcie poruszania się, samoobsługi i zwykłych czynności, z wyjątkiem grupy powyżej 75. r.ż. (63,63% w zakresie „poruszanie się” i 78,18% – „czynności codzienne”). Poprawa sprawności i mobilności pacjentów z zawrotami głowy jest niezwykle istotna. Wykazano bowiem, że zawroty głowy zwiększają ryzyko upadków. W badaniu Agrawal i wsp. wykazali, że osoby z dysfunkcją przedsionkową i zawrotami głowy mają prawie 8-krotny wzrost prawdopodobieństwa upadku w porównaniu z osobami zdrowymi [43]. Około 25% pacjentów z zaburzeniami przedsionkowymi doświadcza nawracających upadków [44]. Największe ryzyko upadków mają osoby z zaburzeniami na poziomie centralnej

części układu przedsionkowego [45]. Ryzyko upadków rośnie z wiekiem, zwłaszcza po 65. r.ż., a procent osób, które doświadczają upadków, wzrasta z 40% do 65% i 82% z każdą dekadą po 65. r.ż. [46, 47]. Istnieją doniesienia wskazujące, że upadki są główną przyczyną obrażeń, również śmiertelnych w skutkach, w tej grupie wiekowej [48]. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, tym bardziej warto podkreślić, że w prezentowanym badaniu wskazano skuteczność leku w poprawie aktywności i sprawności fizycznej pacjentów, również u osób po 60. r.ż. Poprawę stabilności pacjentów po leczeniu lekiem złożonym z cynaryzyny (20 mg) i dimenhydraminy (40 mg) na podstawie oceny odruchów przedsionkowo-rdzeniowych z użyciem kranio-korpografii, wykazali we wcześniejszych badaniach Novotny i Kostrica (2002), Cirek i wsp. (2005) oraz Hahn i wsp. (Hahn 2011) [16, 17, 34]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w dotychczas opublikowanych pracach dotyczących skuteczności leczenia zawrotów głowy preparatem złożonym z cynaryzyny i dimenhydraminy nie interpretowano wyników w zależności od grupy wiekowej, co zostało przeanalizowane w prezentowanej pracy [15, 17, 18, 20].

Leczenie farmakologiczne zawrotów głowy powinno zależeć od choroby podstawowej, w obrazie której pacjent ich doświadcza. Niestety, ze względu na różnorodność czynników etiologicznych i możliwość wielopoziomowych uszkodzeń, często proces diagnostyczny wymaga czasu [49]. Dlatego do czasu postawienia diagnozy i wdrożenia leczenia przyczynowego, stosowane są leki działające objawowo, szybko zmniejszające zarówno odczuwane zawroty głowy, jak i objawy somatyczne (nudności, wymioty) oraz psychiczne (lęk, niepokój) [8, 49]. Celem pracy była właśnie ocena skuteczności leczenia zawrotów głowy preparatem złożonym z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy, a nie diagnostyka zawrotów głowy. Z tego powodu w prezentowanym badaniu zastosowano objawowy podział zawrotów głowy na układowe, nieukładowe i mieszane. Podział powyższy zastosowano z uwagi na fakt, iż wg Prusińskiego podział ten jest najprzydatniejszy klinicznie [14, 26]. Najczęstszą przyczyną tych pierwszych ma być uszkodzenie obwodowej części układu równowagi. Z kolei zawroty nieukładowe w większości przypadków wiążą się z uszkodzeniem na poziomie ośrodkowym [26, 50]. Jednak ta klasyfikacja, choć szeroko stosowana, ma wiele ograniczeń: jest orientacyjna i nie zawsze odzwierciedla lokalizację uszkodzenia. Potraktowany jako jedyny wykładnik topodiagnostyczny może być źródłem pomyłek diagnostycznych [1, 50, 51]. Właśnie z powyższego powodu w pracy odstąpiono od określeń: „zawroty głowy obwodowe” czy „zawroty głowy ośrodkowe”, skupiając się na dolegliwościach zgłaszanych przez pacjenta, nie precyzując miejsca uszkodzenia. W badanej grupie zawroty nieukładowe występowały u 30,16%, układowe u 25,67%, natomiast mieszane zgłaszało 44,17%.

Skuteczność leczenia cynaryzyną w połączeniu z dimenhydraminą stwierdzono dla każdego rodzaju zawrotów głowy. W dostępnym piśmiennictwie na temat leczenia zawrotów głowy dane są zmienne: w jednych dominują zawroty układowe, w innych nieukładowe 69% (Maarsingh i wsp. 2010) [7, 22]. Natomiast w pracy Hahn, podobnie jak w obecnym materiale, przeważały dolegliwości mieszane (54,4%). Z kolei w pracy Maarsingh i wsp. (2010) najczęściej odnotowywano zawroty głowy w przebiegu zasłabnięcia – rodzaj dolegliwości, który wykluczał pacjentów z prezentowanego badania. Ponadto 45% osób podawało w wywiadzie dwa lub więcej rodzajów zawrotów głowy [7]. Nie bez znaczenia dla częstości zgłaszanych rodzajów zawrotów głowy ma ośrodek, z którego rekrutowana została grupa pacjentów: oddziały szpitalne lub poradnie neurologiczne albo laryngologiczne, lub oddziały ratunkowe, lub gabinety lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) [26]. Obecne badanie przeprowadzono głównie w populacji osób starszych z poradni neurologicznych. W prezentowanej pracy dominowali pacjenci 60–74. r.ż., a choroby układu krążenia stanowiły najczęstsze choroby współistniejące (64,83%). Wyraźne przyczyny naczyniowe zawrotów głowy stwierdzono u 33,66% badanych już na pierwszej wizycie, co sugeruje możliwość uszkodzenia obwodowej i ośrodkowej części układu przedsionkowego. Może to tłumaczyć przeważający odsetek osób z zawrotami mieszanymi, przed nieukładowymi, a następnie układowymi. W prezentowanym badaniu stwierdzono skuteczność leku złożonego, bez względu na charakter doświadczanych zawrotów głowy i ich przyczynę: 81,5% badanych podało, że odniosło wyraźną korzyść z leczenia, tj. całkowite ustąpienie objawów lub wyraźną poprawę w zawrotach układowych, nieukładowych i mieszanych.

Korzystny efekt leczniczy w różnych rodzajach zawrotów głowy można przypisać podwójnemu mechanizmowi działania leku (na część obwodową i ośrodkową układu równowagi) oraz synergistycznemu działaniu obu substancji składowych. Warto zaznaczyć, że większość zawrotów głowy w badanej populacji scharakteryzowano jako „mieszane”, a duża część zawrotów głowy została powiązana z zaburzeniami krążenia mózgowego („zespoły naczyniowe mózgu w chorobach naczyń mózgowych”, „przemijające mózgowo napady niedokrwienne” czy „inne choroby naczyń mózgowych”). Skuteczność leku złożonego z cynaryzyny i dimenhydraminy w różnych rodzajach zawrotów głowy, również o podłożu naczyniowym, znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie [19, 20, 34]. Złożony mechanizm działania leku warunkuje też jego skuteczność wobec objawów współistniejących, co zaobserwowano w prezentowanym badaniu (Tabela 5). Istotne zmniejszenie ich nasilenia w trakcie leczenia preparatem złożonym z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy odnotowali

inni autorzy: Pytel 2007, Scholtz 2012, czy Novotny 2002 [15, 18, 22]. Scholtza i wsp. (2016) odnotowali istotne zmniejszenie wymiotów – o 85%, nudności – o 84%, szumów usznych – o 51% [16]. Zawroty głowy, upośledzając aktywność życiową, skutkują poczuciem straty dotychczasowego stylu funkcjonowania, stałym uczuciem lęku przed nawrotem dolegliwości i niepewności w związku z tym dalszym funkcjonowaniem w sferze zawodowej i rodzinnej. Pojawia się szereg negatywnych emocji: złość, smutek, poczucie niepełnosprawności w wyniku utraty kontroli nad ciałem i zmysłami. Objawy towarzyszące dodatkowo potęgują obawę o własny stan zdrowia i pogarszają samopoczucie pacjenta i doprowadzają do spadku jakości życia [12]. W prezentowanym badaniu, w konsekwencji zastosowanego leczenia preparatem złożonym z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy, odnotowano sumaryczne zmniejszenie nasilenia zawrotów głowy oraz współistniejących objawów neurowegetatywnych. Korzystne działanie leku przełożyło się na zmniejszenie poziomu dyskomfortu/bólu i niepokoju/przygnębienia w kwestionariuszu EQ-5D-5L. Na kontrolnej wizycie nr 2 brak lub niewielkie odchylenie w wymienionych punktach deklarowało odpowiednio: 78,37% (o 38,87% więcej niż na pierwszej wizycie) i 88,12% (o 37,87% więcej niż na pierwszej wizycie). Pozytywny efekt leczenia doprowadził też do spadku punktacji w wymiarze emocjonalnym DHI.

Leczenie preparatem złożonym z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy, wg dostępnego piśmiennictwa, jest związane z dużym profilem bezpieczeństwa. We wcześniejszych badaniach tolerancja leczenia z użyciem preparatu złożonego była bardzo dobra (Cirek i wsp., 2005; Pytel i wsp., 2007; Hahn i wsp., 2008; Otto i wsp., 2008; Scholtz i wsp., 2012; 2016) [15, 16, 18–20, 22]. Badanie obecne potwierdza wcześniejsze doniesienia o bezpieczeństwie stosowania leku złożonego w terapii zawrotów głowy. W wyniku stosowanego leczenia nie odnotowano u żadnego z pacjentów istotnych działań niepożądanych. Nikt też nie przerywał terapii z powodu występowania działań niepożądanych. W porównywalnych badaniach odsetek działań niepożądanych wynosił 4,2% (Scholtz i wsp., 2016) i 4,9% (Hahn i wsp., 2011) czy 18,2% (Otto i wsp., 2–12) [20, 22, 34]. Warto podkreślić, że u żadnego z badanych nie obserwowano polekowych zaburzeń ruchowych w postaci dystonii, dyskinez, akatyzji, objawów parkinsonizmu polekowego w czasie trwania badań (czterotygodniowa terapia). Bezpieczeństwo czterotygodniowej terapii lekiem złożonym i brak zagrożenia parkinsonizmem polekowym potwierdzają badania innych autorów, np.: Cirek i wsp., 2005, Hahn i wsp., 2011 Otto i wsp., 2008, Scholtz i wsp., 2016 [17, 20, 22, 34]. Niepożądanych objawów ruchowych nie odnotowano nawet przy terapii przedłużonej do 12 tygodni (Novotny i Kostica) [16].

Dodatkowo badanie wskazuje na bezpieczeństwo stosowania leku złożonego przy współistniejących, prawidłowo kontrolowanych chorobach układu krążenia. W badanej populacji schorzenia tego typu zgłaszała większość osób (64,83%), a mimo to nie zaobserwowano ciężkich objawów niepożądanych i nikt z badanych nie przerwał leczenia.

Wnioski

1. Lek złożony z cynaryzyny (20 mg) i dimenhydraminy (40 mg) był skuteczny w terapii wszystkich rodzajów zawrotów głowy, jakie zgłaszali badani pacjenci (układowe, nieukładowe, mieszane).
2. Badany lek znacznie poprawił mobilności i aktywność ruchową pacjentów z zawrotami głowy. Najskuteczniejszy był w poprawie funkcjonalnego DHI – we wszystkich grupach wiekowych. Sumaryczna wartość DHI uległa istotnemu zmniejszeniu pod wpływem leczenia, niezależnie od rodzaju zgłaszanych zawrotów głowy (Tabela 3), a stopień niepełnosprawności pacjentów zmienił się z ciężkiego na lekki. Ponad 80% osób po średnio 4 tygodniach terapii nie zgłaszało istotnego problemu w wymiarach: „poruszanie się” oraz „zwykłe czynności”.
3. Preparat złożony z cynaryzyny (20 mg) i dimenhydraminy (40 mg) wykazał skuteczność w każdej grupie wiekowej.
4. Wykazano korzystny wpływ leku złożonego z 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy na zmniejszenie objawów towarzyszących zawrotom głowy (nudności, wymioty, szumy uszne, nadpotliwość, tachykardia).
5. Lek złożony z cynaryzyny (20 mg) i dimenhydraminy (40 mg) był dobrze tolerowany i w okresie stosowania nie doprowadził do wystąpienia poważniejszych objawów niepożądanych ani do wystąpienia polekowych objawów ruchowych.

Sponsorem badania jest firma Symphar, która do badania udostępniła lek Symtiver (20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy)

Piśmiennictwo

1. Strupp M, Dieterich M, Brandt T. The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:505–515.
2. Sloane PD. Dizziness in primary care. Results from the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Fam Pract* 1989;29(1):33–38.
3. Neuhauser HK. Chapter 5 - The epidemiology of dizziness and vertigo, Editor(s): Joseph M. Furman, Thomas Lempert. *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Volume 137, 2016:67–82,

4. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol* 2016;137:67–82.
5. Mordin L, Schilder AG. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. *Otol Neurotol* 2015 Mar;36(3):387–392.
6. Barin K, Dodson EE. Dizziness in elderly. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44(2):437–454.
7. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG et al. Causes of Persistent Dizziness in Elderly Patients in Primary Care. *Ann Fam Med* 2010;8(3):196–205.
8. Maciejewska B. Wybrane aspekty farmakoterapii zawrotów głowy – leczyć doraźne czy przewlekłe, objawowo czy przyczynowo. *Med Dopl* 2020;29(9):73–81.
9. Bisdorff A, Bosser G, Gueguen R et al. The epidemiology of vertigo, dizziness, and unsteadiness and its links to comorbidities. *Front Neurol* 2013;22:e29.
10. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132(5):337–344.
11. Labuguen RH. Initial evaluation of vertigo. *Am Fam Physician* 2006;73(2):244–251.
12. Maciejewska B, Maciejewska-Szaniec Z, Pilarska A et al. Effectiveness of the canalith repositioning procedure in idiopathic and posttraumatic benign paroxysmal positional vertigo. *Fam Med* 2016;18(3):278–281.
13. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, et al. Causes of Persistent Dizziness in Elderly Patients in Primary Care. *Ann Fam Med* 2010;8(3):196–205.
14. Prusiński A. Zawroty głowy. Warszawa: PZWL, 2002.
15. Scholtz AW, Steindl R, Burchardi N et al. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig* 2012;32(6):387–399.
16. Novotny M, Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double – blind, parallel group clinical study. *Int Tin J* 2002;8(2):115–123.
17. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M. Efficacy and tolerability of fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo. *Clin Drug Investig* 2005;25(6):377–389.
18. Pytel J, Nagy G, Toth A, et al. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Therapeutics* 2007;1:84–98.
19. Hahn A, Sejna I, Stefflova et al. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders. *Clin Drug Investig* 2008;28(2):89–99.
20. Otto V, Fischer B, Schwarz M, et al. Treatment of vertebro-basilar insufficiency – associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Internat Tin J* 2008;14:57–67.
21. Scholtz AW, Schwarz M, Baumann W et al. Treatment of vertigo to acute unilateral vestibular loss with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel-group clinical study. *Clin Drug Investig* 2004;26(6):866–868.
22. Scholtz AW, Ilgner J, Loader B et al. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:341–347.
23. Martinez F, Agrifoglio M, Bentivegna D et al. Treatment of tinnitus and dizziness associated vertebrobasilar insufficiency with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Acta Medica Mediaterranea* 2012;28:291–296.
24. Chwalibogowska-Podlowska A, Podlewski J. Lek współczesnej terapii. *Medical Tribune* 2019.
25. Khilnani AK, Thaddanee R, Khilnani G. Anti vertigo Drugs- -Revisited 2013; 2230–9969.
26. Prusiński A. Klasyfikacja, obraz kliniczny i leczenie zawrotów głowy. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011;7:11–19.
27. Mutlu B, Serbetcioglu B. Discussion of the dizziness handicap inventory. *J Vestib Res* 2013;23(6):271–277.
28. Szostek-Rogula S, Zamysłowska-Szmytko E. Walidacja polskiej wersji kwestionariusza Dizziness Handicap Inventory. *Otarynolaryngologia* 2018;17(3):105–111.
29. Thaís Alvares de Abreu e Silva G, Silva AM, Ferreira MM, Manso A et al. Dizziness Handicap Inventory and Visual Vertigo Analog Scale in Vestibular Dysfunction. *International Archives of Otorhinolaryngology* 2016;20(3):241–243.
30. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20(10):1727–1736.
31. EQ-5D-5L User Guide. <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/publications/user-guide.html> (19.06.2017).
32. Cieślak B., Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna*, vol. 21, nr 2, 2015.
33. https://www.who.int/healthinfo/survey/ageing_mds_report_en_daressalaam.pdf
34. Hahn A, Novotný M, Shotekov PM et al. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2011;31(6):371–383.
35. Kiran M, Pawaskar L. Efficacy and safety of a combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo. *Int J Inn Res Med Sci* 2018;2455–8737.
36. Formeister EJ, Krauter R, Kirk L et al. Understanding the Dizziness Handicap Inventory (DHI): A Cross Sectional Analysis of Symptom Factors That Contribute to DHI Variance. *Otol Neurotol* 2020 Jan;41(1):86–93.

37. Morales ALL, Cárdenas VMI. Assessment of Patients with Vertigo by Dizziness Handicap Inventory (DHI). *Otorrinolaringología* 2014;59(1):59–65.
38. Tamber AL, Wilhelmsen KT, Strand LI. Measurement properties of the Dizziness Handicap Inventory by cross-sectional and longitudinal designs. *Health Qual Life Outcomes* 7, 101 (2009).
39. Cohen HS, Kimball KT, Adams AS. Application of the Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale. *Laryngoscope* 2000;110:1204–1209.
40. Ciećko W, Bandurska E, Zarzeczna-Baran M, Siemińska A. Jakość życia w zaawansowanej fazie choroby. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2017, tom 11, nr 20.
41. Kłak A, Mińko M, Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012;93(4):632–638.
42. Ko C, Hoffman HJ, Sklare DA. Chronic Imbalance or Dizziness and Falling: Results from the 1994 Disability Supplement to the National Health Interview Survey and the Second Supplement on Aging Study. Poster session of the Twenty-ninth Annual Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, Feb. 5–9, 2006.
43. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Disorders of balance and vestibular function in US adults. *Arch Intern Med* 2009;169(10):938–944.
44. Herdman SJ, Blatt P, Schubert MC et al. Falls in patients with vestibular deficits, *Am J Otol* 21(6) (2000), 847–851.
45. Schlicka C, Schnieppa R, Loidla V, Wuehra M et al. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *Journal of Vestibular Research* 25 (2015) 241–251.
46. Royl G, Ploner CJ, Leithner C. Dizziness in the emergency room: diagnoses and misdiagnoses. *Eur Neurol* 2011;66:256–263.
47. Sterling DA, O'Connor JA, Bonadies J. Geriatric falls: injury severity is high and disproportionate to mechanism. *Journal of Trauma-Injury, Infection and Critical Care* 2001;50(1):116–199.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Self-reported falls and fall-related injuries among persons aged ≥ 65 years—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Mar 7;57(9):225–229. PMID: 18322444
49. Berkowicz T, Domitrz I, Kalinowska Łyszczarz A, et al. Rekomendacje postępowania w zawrotach głowy w praktyce ambulatoryjnej. *Neurologia Praktyczna* 2013;5(74):8–16.
50. Latkowski B, Prusiński A. Zawroty głowy (krótkie kompendium). Termedia, Poznań 2009.
51. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA et al. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke* 2018;49(3):788–795.
52. Maciejewska B. Cynaryzyna z dimenhydraminą – nowe możliwości farmakoterapii zawrotów głowy. *SMiF* 2019;5:86–95

Symtiver *Cinnarizinum+Dimenhydrinatum*. **Nazwa produktu leczniczego:** Symtiver, 20 mg + 40 mg, tabletki, **Postać farmaceutyczna, skład produktu leczniczego:** tabletki. Każda tabletki zawiera 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy. Postać farmaceutyczna: Okrągłe, wypukłe, białe tabletki o średnicy ok. 8 mm. **Wskazania:** Leczenie objawów zawrotów głowy różnego pochodzenia. Symtiver jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie Dorośli: 1 tabletki trzy razy na dobę. Pacjenci w podeszłym wieku: Dawka taka jak dla dorosłych. Zaburzenia czynności nerek: Należy zachować ostrożność podczas stosowania Symtiver u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Produktu Symtiver nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 25ml/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek). Zaburzenia czynności wątroby: Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Symtiver nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symtiver u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Ogólnie okres leczenia nie powinien być dłuższy niż cztery tygodnie. Decyzję o konieczności przedłużenia leczenia podejmuje lekarz. Sposób podawania Tabletki Symtiver należy przyjmować po posiłku, połykając w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając niewielką ilością płynu. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne, difenhydraminę lub inne leki przeciwhistaminowe o podobnej budowie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Difenhydramina jest całkowicie usuwana przez nerki i pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zostali wyłączeni z programu badań klinicznych. Produktu leczniczego Symtiver nie należy podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny ≤ 25 ml/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek). Ponieważ obie substancje czynne produktu leczniczego Symtiver są intensywnie metabolizowane w wątrobie przez enzymy cytochromu P450, stężenia w osoczu ich postaci niezmienionych i okresy półtrwania wydłużają się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wykazano to w przypadku difenhydraminy stosowanej u pacjentów z marskością wątroby. Dlatego też produktu leczniczego Symtiver nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Symtiver nie należy stosować u pacjentów: z jaskrą zamykającego się kąta, drgawkami, podejrzeniem podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nadużywających alkoholu lub u których występuje zatrzymywanie moczu w związku z chorobami cewki moczowej i gruczołu krokowego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Symtiver nie zmniejsza znacząco ciśnienia tętniczego, niemniej jednak u pacjentów z niedociśnieniem należy go stosować ostrożnie. Aby zminimalizować podrażnienia żołądka, produkt leczniczy Symtiver należy przyjmować po posiłku. Produkt leczniczy Symtiver należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, które mogą ulec zaostrzeniu w związku z podawaniem leków przeciwocholinergicznych, np. podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niedrożność odźwiernika dwunastnicy, rozrost gruczołu krokowego, nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy lub ciężka choroba wieńcowa. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symtiver u pacjentów z chorobą Parkinsona. Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletki, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Do najczęściej występujących działań niepożądanych w badaniach klinicznych należą senność (w tym ospałość, zmęczenie, męczliwość, oszołomienie) obserwowana u około 8% pacjentów i suchość w jamie ustnej obserwowana u około 5% pacjentów podczas badań klinicznych. Reakcje te mają zwykle łagodny charakter i ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cynaryzyny/dimenhydraminy w badaniach klinicznych i zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono poniżej. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następujący zapis: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Zaburzenia krwi i układu chłonnego **bardzo rzadko:** Leukopenia, Małopłytkowość, Niedokrwistość aplastyczna Zaburzenia układu immunologicznego **rzadko** Reakcje nadwrażliwości (np. reakcje skórne) Zaburzenia układu nerwowego **często:** Senność, Ból głowy **niezbyt często:** Parestezje, Amnezja, Szum w uszach, Drżenia, Nerwowość, Drgawki Zaburzenia oka **rzadko:** Zaburzenia widzenia Zaburzenia żołądka i jelit **często:** Suchość w jamie ustnej, Ból brzucha **niezbyt często:** Dyspepsja, Nudności, Biegunka Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej **niezbyt często:** Pocenie się, Wysypka **rzadko:** Nadwrażliwość na światło Zaburzenia nerek i dróg moczowych **rzadko:** Trudności w oddawaniu moczu. Ponadto ze stosowaniem dimenhydraminy i cynaryzyny wiążą się następujące reakcje niepożądane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Dimenhydramina: paradoksalna pobudliwość (szczególnie u dzieci), pogorszenie istniejącej jaskry zamykającego się kąta, odwracalna agranulocytoza. Cynaryzyna: zaparcie, zwiększenie masy ciała, uczucie ucisku w klatce piersiowej, żółtaczkę cholestatyczną, zaburzenia pozapiramidowe, reakcje skórne rumieniowatopodobne, liszaj płaski. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Opakowania:** 30 i 60 tabletek. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Symphar Sp. z o. o., ul. Koszykowa 65, 00-667 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 24003 **wydany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:** **Cena brutto:** PLN . Produkt leczniczy wydawany na receptę, oznaczony symbolem „Rp”. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie.

KOMPENDIUM**24.PL**
— PORTAL LEKARSKI —

