

Wybrane choroby i zaburzenia polekowe – możliwości profilaktyki i leczenia. Część I

Jacek Sapa

Pracownia Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki UJ CM w Krakowie

Adres do korespondencji: Jacek Sapa, Katedra Farmakodynamiki UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel. 501 023 710, e-mail: jaceksapa@interia.pl

Choroby polekowe stanowią jedną z istotnych przyczyn, po chorobach układu sercowo-naczyniowego i nowotworach, hospitalizacji pacjentów. Na podstawie różnych badań populacyjnych ocenia się, że około 3–10% przyjęć do szpitala stanowią pacjenci z chorobami polekowymi, uwarunkowanymi niewłaściwie prowadzonym leczeniem farmakologicznym. Bezpieczeństwo farmakoterapii leżące w gestii lekarza (w ramach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego) oraz farmaceuty (w ramach opieki farmaceutycznej i „edukacji lekowej” pacjenta) jest zasadniczym elementem zmniejszającym ryzyko występowania działań niepożądanych i w konsekwencji chorób polekowych.

Polekowe zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego

Układ pozapiramidowy odgrywa istotną rolę w regulacji czynności ruchowych, szczególnie w prawidłowym i harmonijnym ich wykonywaniu. Neurony i receptory dopaminergiczne są w głównej mierze odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie układu pozapiramidowego, czego dowodem jest choroba Parkinsona, powstająca na skutek zaniku komórek dopaminergicznych i w konsekwencji niedoboru dopaminy w prążkowiu [2, 8]. Nie ulega wątpliwości fakt, że leki zaburzające przewodność dopaminergiczne lub blokujące receptory dopaminergiczne (szczególnie neuroleptyki I generacji) mogą w istotny sposób zaburzać funkcjonowanie układu pozapiramidowego i prowadzić do powstania:

- polekowego parkinsonizmu, polekowego zespołu Parkinsona,
- ostrych reakcji dystonicznych tzw. dyskinezy napadowe,
- akatyzi polekowej,
- późnych dyskinez.

Selected drug-induced diseases and disorders – possibility of prevention and therapy. Part I · Drug-induced diseases are an essential problem in the present medicine. In hospitals, consulting rooms or pharmacies comes together increasingly of patients with symptoms of drug-induced diseases. A reason of this occurrence is certainly the dynamic increase of the number of new medicines, as well easy access to drugs for the patient (a lot accessible over-the-counter drugs). The essential part in the prevention to drug-induced diseases plays the education of the patient by the doctor and the pharmacist. In this article was described examples of drug-induced diseases, their pathogenesis, main symptoms and the treatment and the prevention.

Keywords: Drug-induced parkinsonism, extrapyramidal symptoms after drugs, drug-induced depression, rebound headache, rhinitis medicamentosa, aspirin-induced asthma.

© Farm Pol, 2009, 65(10): 733-742

Parkinsonizm polekowy

Po pojęciem parkinsonizmu polekowego lub polekowego zespołu Parkinsona rozumiemy pozapiramidowy zespół hipertoniczno-hipokinetyczny uwarunkowany dopaminolitycznym działaniem leków. Patomechanizm tego schorzenia polekowego jest związany z blokowaniem przewodności dopaminergicznego w prążkowiu, czego konsekwencją są zaburzenia czynności ruchowych, analogiczne jak u pacjentów z chorobą Parkinsona. Zespół ten występuje najczęściej po stosowaniu neuroleptyków, szczególnie I generacji (ponad 20% kuracji; tabela 1), ale również może być obserwowany po innych lekach wykazujących właściwości dopaminolityczne, jak: metoklopramid, cinaryzyna czy flunaryzyna, [3, 11]. Wśród neuroleptyków I generacji (typowych) szczególnie nasilenie zaburzeń pozapiramidowych, w tym choroby Parkinsona, obserwuje się po stosowaniu:

Tabela 1. Ryzyko zaburzeń ze strony układu pozapiramidowego po najczęściej stosowanych lekach przeciwpsychotycznych [8, 21]

Leki I generacji (typowe)	Ryzyko zaburzeń pozapiramidowych	Leki II generacji (atypowe)	Ryzyko zaburzeń pozapiramidowych
Chlorpromazyna	++		
Chlorprotiksen	0/+		
Flufenazyna	+++		
Flupentiksol	++	Amisulprid	0/+
Haloperidol	+++	Klozapina	0/+
Lewomepromazyna	0/+	Kwetiapina	0/+
Perazyna	+	Olanzapina	0/+
Perfenazyna	+++	Risperidon	+
Promazyna	+	Ziprasidon	0/+
Sulpiryd	0/+		
Tioridazyna	+		
Trifluoperazyna	+++		
Klopietiksol	+++		

0/+ – działanie znikome lub występujące sporadycznie
 + – działanie słabe lub rzadko obserwowane
 ++ – działanie silne lub często występujące
 +++ – działanie bardzo silne lub bardzo często występujące

Tabela 2. Główne leki wykorzystywane w leczeniu polekowych zaburzeń pozapiramidowych [21]

		Dawkowanie	Główne wskazania
LEKI CHOLINOLITYCZNE	Biperiden	2–6 mg/d	– parkinsonizm polekowy – akatyzja
	Pridinol	5–15 mg/d	
	Triheksyfenidil	2–10 mg/d	
LEKI DOPAMINERGICZNE (stosowane tylko przy nieskuteczności cholinolityków lub przeciwwskazaniach; mogą zaostrzyć zaburzenia psychiatryczne)	Amantadyna	100–300 mg/d	– parkinsonizm polekowy – akatyzja – późne dyskinezy

flufenazyny, haloperidolu, perfenazyny, trifluoperazyny i klopietiksolu (tabela 1). Opisywano również rzadkie przypadki parkinsonizmu po solach litu, amiodaronie, progesteronie i kwasie walproinowym [3, 6].

Objawy i rozpoznanie

Parkinsonizm polekowy charakteryzuje się występowaniem symetrycznych objawów drżenia, co jest odmiennością w porównaniu do objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona (drżenia początkowo jednostronne). Dodatkowo stwierdza się wzmożenie napięcia mięśniowego w połączeniu z bradykinezją, czyli zubożeniem ruchowym. Sylwetka ciała pacjenta jest zwykle przygarbiona, chód niepewny, ruchy spowolnione połączone z drzeniami mięśniowymi w okolicy ust oraz palców rąk. Występują dodatkowo zaburzenia wegetatywne, jak ślinotok czy wzmożona potliwość. Objawy te manifestują się zazwyczaj w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia.

Parkinsonizm polekowy występuje **częściej**:

- u kobiet (bardzo młodych lub po 50. roku życia),
- podczas stosowania dużych dawek silnych neuroleptyków,
- gdy stosuje się więcej niż jeden neuroleptyk lub neuroleptyk łączy się z solami litu,
- gdy szybko podwyższana jest dawka neuroleptyku,
- po lekach niewykazujących dodatkowo powinowactwa do receptorów serotonergicznym,
- po lekach o słabych właściwościach cholinolitycznych,
- u chorych, u których stwierdza się dodatkowo zaburzenia nastroju,
- u pacjentów z poszerzeniem komór bocznych mózgu [23].

Postępowanie lecznicze

Zasadniczym elementem leczenia jest obniżenie dawki stosowanego leku, co niestety może prowadzić do osłabienia efektu terapeutycznego (w przypadku neuroleptyków – efektu przeciwpsychotycznego). W leczeniu stosowane są głównie leki przeciwparkinsonowskie o działaniu cholinolitycznym (tabela 2). W przypadku niepowodzenia terapii bądź nawrotu mogą okazać się skuteczne leki dopaminergiczne, głównie amantadyna [21, 23], (tabela 2, rycina 1).

Dyskinezy napadowe – ostre reakcje dystoniczne

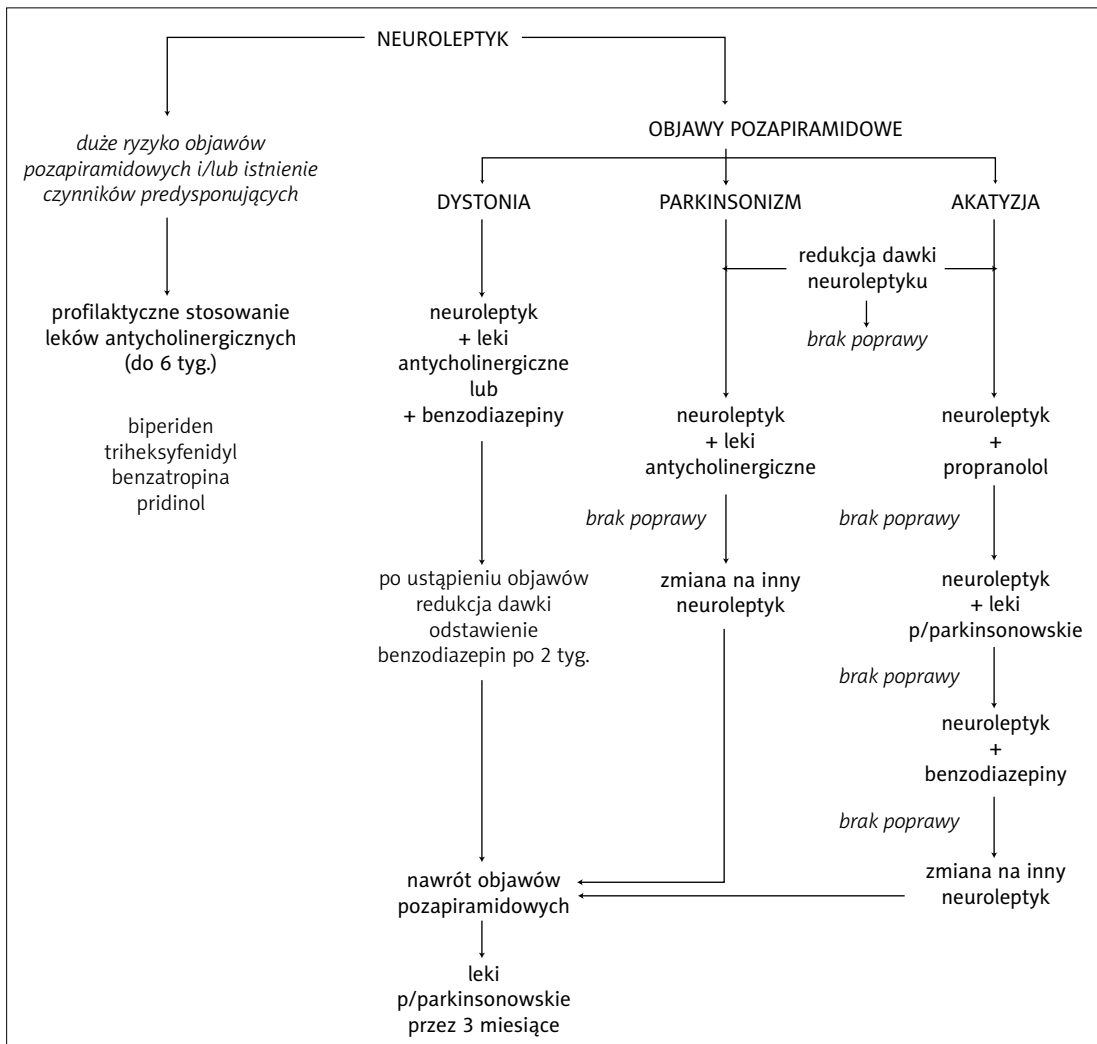
Zaburzenie równowagi dopaminergiczno-cholinergicznnej w prążkowiu, po zastosowaniu leków blokujących receptory dopaminergiczne w kierunku przewagi czynnościowej układu cholinergicznego przyczynia się do powstania napadowych, potężnych z usztywnieniem i ruchami mimowolnymi skurczy mięśni. Reakcje dystoniczne (dystonie) występują przede wszystkim w trakcie stosowania silnych neuroleptyków, głównie typowych (I generacja; tab. 1).

Objawy i rozpoznanie

Skurcze mogą obejmować różne grupy mięśni (twarzy, języka, oczu, krtani, przetyku, kończyn, kręgosłupa) dając różnego rodzaju obraz chorobowy w postaci przymusowego, nienormalnego ułożenia głowy, dysfagi, napadów wejrzeniowych, przymusowego wysuwania języka czy niewygodnych ułożeń kończyn. Dodatkowo objawom tym towarzyszy łęk i ból. Dystonie występują zazwyczaj na początku leczenia neuroleptykami tj. w 2–3 dniu. Obraz tego zaburzenia niejednokrotnie jest błędnie interpretowany przez osoby z otoczenia, jako nasilenie choroby psychicznej!

Postępowanie lecznicze

Leczenie polega głównie na podawaniu cholinolitycznych leków przeciwparkinsonowskich (tabela 2) oraz w celu zmniejszenia stanów spastycznych mięśni



Rycina 1. Algorytm postępowania w poneuroleptycznych zespołach pozapiramidowych [23]

i lęku benzodiazepin (np. diazepam, lorazepam, te-trazepam; **rycina 1**).

Leczenie zapobiegawcze (stosowanie od począt-ku kuracji połączenia: neuroleptyk + cholinolityk prze-ciwparkinsonowski) należy rozważyć u pacjentów z dyskinezami w wywiadzie oraz u młodych męż-czyzn (grupa zwiększonego ryzyka) leczonych silnymi neuroleptykami, szczególnie I generacji. W przypad-ku nawrotu lub pojawienia się tolerancji czy efektów niepożądanych po przewlekłym stosowaniu cholinolityków (np. zaburzenie funkcji poznawczych, nasilone obwodowe efekty antycholinergiczne) może zaistnieć konieczność terapii lekami dopaminergicznymi (głównie amantadyną).

Akathisia polekowa (poneuroleptyczna)

Zmiany równowagi w neuroprzeźnaczności do-paminergicznym, cholinergicznym i najprawdopo-dobniej serotonergicznym prowadzą do akatyzji, objawiającej się u pacjenta niepokojem wewnę-trznym i somatycznym z współtowarzyszącą nadmier-ną ruchliwością (niemożność usiedzenia na jednym

miejscu). Z obserwacji wynika, iż akatyzja wystę-puje u 20–50% osób leczonych głównie neurolep-tykami I generacji, częściej na początku terapii lub przy szybkim zwiększaniu dawek silnych neurolep-tyków. Akatyzję mogą również wywoły-wać selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (szczególnie flu-oksetyna), dlatego należy zachować ostrożność przy ich łącznym stosowa-niu z neuroleptykami [21].

Objawy i rozpoznanie

Pacjent wykazuje objawy nadmier-nego pobudzenia ruchowego, wykonu-jąc ciągłe przymusowe ruchy, którym towarzyszy poczucie wewnę-trznego niepokoju, napięcia, rozdrażnienia oraz lęku. Przejawem tych objawów mogą być zachowania agresywne oraz próby samobójcze. Niejednokrotnie świadomość pacjenta, iż przyczy-ną tych zaburzeń są stosowane leki

Choroby polekowe stanowią jedną z istotnych przyczyn, po chorobach układu sercowo-naczyniowego i nowotworach, hospitalizacji pacjentów. Na podstawie różnych badań populacyjnych ocenia się, że około 3–10% przyjęć do szpitala stanowią pacjenci z chorobami polekowymi, uwarunkowanymi niewłaściwie prowadzonym leczeniem farmakologicznym.

doprowadza do zaprzestania ich przyjmowania, co z jednej strony może prowadzić do osłabienia zaburzeń akatyzyjnych, z drugiej zaś do zniesienia efektu terapeutycznego (w przypadku neuroleptyków – efektu przeciwpsychotycznego). Trudność w precyzyjnym rozróżnieniu akatyzji od pobudzenia psychoruchowego sprawia, iż często błędnie u pacjenta zwiększa się dawkę neuroleptyku (aby wyhamować nadmierne pobudzenie), co w konsekwencji prowadzi do nasilenia objawów akatyzji.

Postępowanie lecznicze

Pojawienie się objawów akatyzji jest sygnałem do stopniowej redukcji dawki stosowanego leku. Poprawę przynosi podawanie β -adrenolityków (najczęściej propranololu, w dawce 20–160 mg/dobę), benzodiazepinu oraz leków przeciwparkinsonowych dopaminergicznych i antycholinergicznych (tabela 2).

W akatyzji przewlekłej lub opornej na leczenie stosuje się również klonidynę (0,15 mg/dobę), selegilinę (10 mg/dobę) lub małe dawki amitryptyliny (10–20 mg/dobę) [4, 23; rycina 1].

Późne dyskinezy

Utrwalone zmiany w przekaźnictwie dopaminergicznym, cholinergicznym i GABA-ergicznym, będące wynikiem przewlekłego (najczęściej wieloletniego) stosowania neuroleptyków (głównie I generacji) prowadzą do powstania późnych dyskinez poneuroleptycznych. Ryzyko ich ujawnienia się jest istotnie skorelowane z czasem stosowania neuroleptyków (rok – ok. 5% leczonych; 4 lata – ok. 20%), ale również schematem podawania. Przerwane kuracje dużymi dawkami dobowymi czy nagłe odstawienie, szczególnie u kobiet, osób starszych lub pacjentów z organicznym uszkodzeniem OUN, sprzyja występowaniu późnych dyskinez [4, 23].

Objawy i rozpoznanie

W obrazie chorobowym dominują nieregularne, mimowolne ruchy mięśni twarzy, warg, języka, prowadzące do grymasów, wypychania języka i żuchwy, cmokania, chrząkania czy zgrzytania zębami. Dodatkowo mogą pojawiać się mimowolne ruchy mięśni: karku, kręgosłupa, kończyn, przypominające ruchy płasawiczne.

Postępowanie lecznicze

Późne dyskinezy prowadzące w konsekwencji do znacznego upośledzenia sprawności ruchowej pacjenta (np. zaburzenia chodzenia, połykania, mowy), charakteryzują się w wielu przypadkach opornością na leczenie i dlatego istotną rolę odgrywa tu postępowanie zapobiegawcze. Badania neurologiczne

(minimum raz na pół roku) oraz edukacja pacjenta (lub najbliższej rodziny) stanowią istotny aspekt profilaktyki późnych dyskinez w trakcie przewlekłego leczenia neuroleptykami.

Postępowanie lecznicze w pierwszej kolejności polega na redukcji dawki stosowanego leku lub zmianie na neuroleptyk o niższym potencjale wywoływania dyskinez (np. amisulprid, kwetiapina, olanzapina, sulpiryd, risperidon, klozapina). Brak poprawy w ciągu 6–12 miesięcy wymaga leczenia (nie zawsze skutecznego) z zastosowaniem takich leków, jak: antagoniści wapnia (diltiazem, nifedypina), sole litu, leki przeciwparkinsonowe (lewodopa, amantadyna, selegilina), benzodiazepiny, pochodne kwasu walproinowego czy karbamazepiny. W niektórych przypadkach wykazano też skuteczność wysokich dawek witaminy E [21].

Mając na uwadze przedstawione polekowe zaburzenia i choroby układu pozapiramidowego, farmaceuta powinien pamiętać, że pacjent zgłaszający się do apteki, u którego stwierdza się objawy ze strony układu pozapiramidowego mogące być wynikiem stosowania leków (szczególnie neuroleptyków), wymaga jak najszybszej konsultacji lekarskiej, w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Depresja polekowa

Hipoteza niedoboru amin katecholowych (głównie serotoniny i noradrenaliny) w ośrodkowym układzie nerwowym pozostaje nadal jednym z zasadniczych fundamentów wyjaśniających etiopatogenezę depresji. Potwierdzeniem tego jest wielokrotnie wykazane działanie przeciwdepresyjne leków, które poprzez różne mechanizmy działania mogą zwiększać stężenie serotoniny i/lub noradrenaliny. Logicznym zatem staje się fakt, iż środki powodujące zaburzenia przemian amin katecholowych w OUN, prowadząc do zmniejszenia ich puli, mogą indukować stany depresyjne [26]. Historycznie najczęściej przytaczany jest przykład rezerpiny stosowanej jako lek hipotensyjny, która wskutek zmniejszenia magazynowania amin katecholowych w części presynaptycznej neuronu prowadziła szczególnie u osób starszych do rozwoju depresji.

W przypadku wielu leków (tabela 3) udowodniono, że ich stosowanie może prowadzić do rozwoju pełnoobjawowej depresji, szczególnie przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka. Przykładowo ocenia się, iż stosowanie leków przeciwpsychotycznych przyczynia się do ujawnienia depresji u 10–20% pacjentów.

Nie sposób pozostawić bez komentarza fakt wycofania z krajów Unii Europejskiej leku zarejestrowanego do leczenia otyłości – rimonabantu (Acomplia), który przyczynił się istotnie do wzrostu ryzyka depresji z opisanymi przypadkami prób samobójczych.

Pacjent zgłaszający się do apteki, u którego stwierdza się objawy ze strony układu pozapiramidowego mogące być wynikiem stosowania leków (szczególnie neuroleptyków), wymaga jak najszybszej konsultacji lekarskiej, w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Objawy i rozpoznanie

Zwiększone ryzyko depresji polekowej będzie występowało u pacjentów z już istniejącym, ale niezdiagnozowanym obniżeniem nastroju po zastosowaniu leku obdarzonego dodatkowym niekorzystnym potencjałem depresyjnym. U osób po 65 roku życia dodatkowa obecność czynników społeczno-psychologicznych (osamotnienie, zawężenie kontaktów osobistych, niesprawność, niska samoocena, brak przeżyć intymnych) i biologicznych (zaburzenia neuroprzekątnictwa w OUN) w połączeniu ze stosowaniem leku z potencjałem depresyjnym stanowi istotną przyczynę ujawnienia się depresji polekowej [10, 18].

W każdym przypadku, kiedy po stosowaniu leku pojawiają się takie objawy, jak: obniżenie nastroju, przygnębienie, smutek, pesymistyczna ocena perspektywy życiowych, spowolnienie psychoruchowe, zniechęcenie do życia czy wreszcie myśli i tendencje samobójcze, należy brać pod uwagę rozpoznanie depresji polekowej.

Postępowanie lecznicze

Zasadniczym krokiem terapeutycznym jest odstawienie lub zamiana leku będącego przyczyną depresji na inny, bezpieczniejszy. Stosunkowo rzadko istnieje potrzeba wprowadzania leczenia przeciwdepresyjnego, chyba że stosowany lek o potencjale depresyjnym przyczynił się do ujawnienia i zdynamizowania objawów depresji utajonej u pacjenta.

W przypadku pojawienia się symptomów depresji w trakcie stosowania leku przeciwpsychotycznego należy go zamienić na neuroleptyk wykazujący potencjał przeciwdepresyjny (np. amisulprid, flupentiksol, lewomepromazyna, chlorproteksen, sulpirid) lub dołączyć lek przeciwdepresyjny (np. imipramina, dibenzepina, amitryptylina). Przy łączeniu selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny z lekami przeciwpsychotycznymi należy zachować ostrożność, ze względu na ryzyko pojawienia się nasilonych zaburzeń pozapiramidowych.

Rolą farmaceuty jest:

- w każdym podejrzanym przypadku sugerującym epizod depresji polekowej, zwrócić uwagę na stosowane przez pacjenta leki i w razie konieczności skierować do lekarza prowadzącego terapię,
- poinformowanie pacjenta o potencjalnym ryzyku depresji w przypadku wydawania leków, które mogą się do tego przyczyniać, szczególnie w grupie podwyższonego ryzyka, a więc u osób starszych czy z przebytą depresją.

Polekowe bóle głowy „z odbicia”

Bóle głowy stanowią jedną z głównych skarg chorobowych pacjentów w gabinetach lekarskich i aptekach. Oprócz bólów pierwotnych, tj. ból napięciowy,

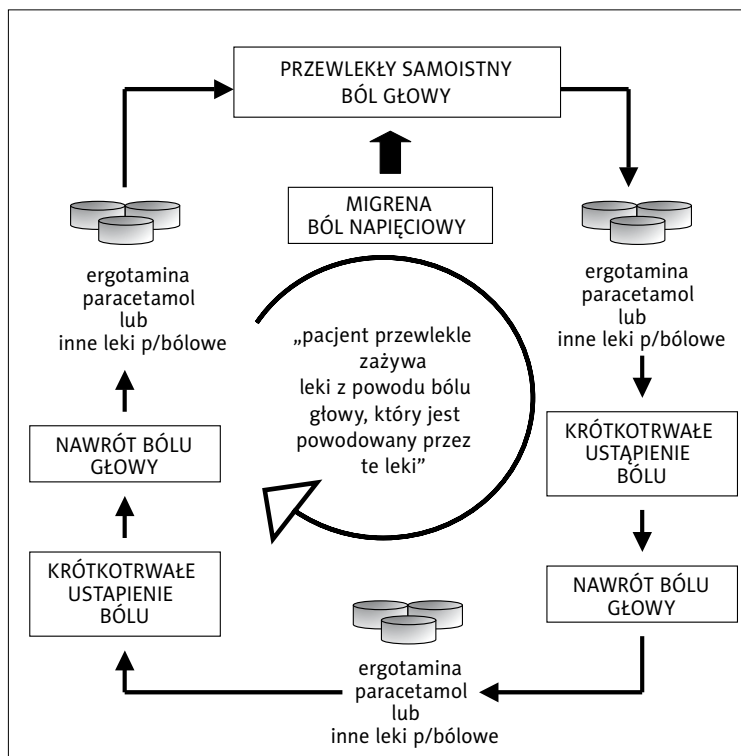
Tabela 3. Przykłady leków o wykazanym potencjale depresyjnym [21, 31]

Leki przeciwpsychotyczne (głównie: haloperidol, flufenazyna, chlorpromazyna, zyklopentiksol)
Leki hipotensyjne (β-adrenolityki, rezerpina, metyldopa, klonidyna)
Preparaty glikozydów naparstnicy
Lewodopa
Glikokortykosteroidy
Indometacyna
Winblastyna
Ranitydyna
Rimonabant
Benzodiazepiny – stosowane przewlekłe

ból migrenowy (o nieznanym do końca etiologii), wtórnych (będących następstwem chorób ogólnoustrojowych, np. nadciśnienia tętniczego, guzów mózgu), nie można zapominać o polekowych bólach głowy, dotyczących około 1–2% populacji [1, 19]. Polekowe bóle głowy będące następstwem stosowania określonych leków przybierają różny charakter i nasilenie, od słabych – nieznacznie zaburzających funkcjonowanie pacjenta, do bardzo silnych – praktycznie uniemożliwiających wykonywanie codziennych czynności życiowych. Bólom tym najczęściej nie towarzyszą dodatkowe objawy w postaci nudności, wymiotów i nadwrażliwości na światło, tak jak ma to miejsce w przypadku bólów napięciowych czy migrenowych głowy, a jeżeli występują ich nasilenie jest niewielkie. Leki mogą inicjować bóle głowy poprzez różne mechanizmy działania. Przykładowo nitraty i antagoniści wapnia rozszerzając naczynia oponowe mogą prowadzić do dokuczliwych bólów głowy, szczególnie w początkowym okresie ich stosowania. Wzrost ciśnienia śródczaszkowego indukowany takimi lekami, jak tetracykliny, pefloksacyna, sole litu czy witamina A (duże dawki) może prowadzić do silnego bólu głowy, nasładowego ból w guzach mózgu. Znanymi są również leki, które mogą być istotnymi czynnikami wyzwalającymi napad migreny, np. cymetydyna, ranitydyna czy doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny.

O ile w przypadku wyżej wymienionych leków możemy mniej lub bardziej dokładnie wytłumaczyć ich mechanizm wyzwalania bólu głowy, o tyle staje się to całkowicie niemożliwe w przypadku polekowych bólów

Polekowe bóle głowy będące następstwem stosowania określonych leków przybierają różny charakter i nasilenie, od słabych – nieznacznie zaburzających funkcjonowanie pacjenta, do bardzo silnych – praktycznie uniemożliwiających wykonywanie codziennych czynności życiowych. Bóle głowy „z odbicia” mają charakter bólów tępych, uciskowych, obejmujących całą głowę z miejscowym nasileniem w obrębie okolic czołowo-skroniowych. W przypadku współistnienia bólów migrenowych, co nie jest rzadkością, okresowo może dochodzić do nakładania typowych objawów charakterystycznych dla migreny, jak tętniący ból głowy połączony z nudnościami, wymiotami czy zaburzeniami neurologicznymi (aura).



Rycina 2. Mechanizm powstawania polekowych bólów głowy „z odbicia”

głowy „z odbicia”, wywołanych przez stosowane przewlekle leki przeciwbólowe (rycina 2). Przypuszcza się, iż przewlekłe nadużywanie leków przeciwbólowych czy ergotaminy może prowadzić do zmian funkcjonalnych w obrębie opioidowego układu antycycepcyjnego, układu serotonergicznego czy też wyzwać efekty autoimmunologiczne. Mogą to potwierdzać badania eksperymentalne u zwierząt, gdzie długoterminowe podawanie paracetamolu prowadziło do dysregulacji, szczególnie w przypadku receptorów serotonergicznym [19, 20, 25, 27, 30].

Częstość występowania tego typu bólów głowy w populacji (ok. 1,5%), przyczyniła się do wprowadzenia przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań Bólów Głowy (IHS 2005) zmian polegających na uwzględnieniu bólów głowy, będących wynikiem przewlekłego stosowania leków przeciwbólowych (tabela 4).

Tabela 4. Podział polekowych bólów głowy wg Międzynarodowego Towarzystwa Badań Bólów Głowy (IHS), rewizja 2005 [28]

8.2 Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków
8.2.1 Ból głowy spowodowany nadużywaniem ergotaminy
8.2.2 Ból głowy spowodowany nadużywaniem tryptanów
8.2.3 Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków przeciwbólowych
8.2.4 Ból głowy spowodowany nadużywaniem opioiów
8.2.5 Ból głowy spowodowany nadużywaniem kombinacji leków przeciwbólowych
8.2.6 Ból głowy spowodowany nadużywaniem kombinacji leków stosowanych w napadzie
8.2.7 Ból głowy przypisywany nadużywaniu innych leków
8.2.8 Ból głowy przypisywany prawdopodobnemu nadużywaniu leków

Objawy i rozpoznanie

Bóle głowy „z odbicia” mają charakter bólów tępych, uciskowych, obejmujących całą głowę z miejscowym nasileniem w obrębie okolic czołowo-skroniowych. W przypadku współistnienia bólów migrenowych, co nie jest rzadkością, okresowo może dochodzić do nakładania typowych objawów charakterystycznych dla migreny, jak tętniący ból głowy połączony z nudnościami, wymiotami czy zaburzeniami neurologicznymi (aura). Pacjenci, głównie kobiety w wieku około 40 lat z typowymi bólami polekowymi „z odbicia”, najczęściej skarżą się na ich występowanie już od wczesnych godzin rannych (po przebudzeniu), co zmusza ich do zastosowania leku przeciwbólowego. Lek chwilowo (kilka godzin) przynosi ulgę, po czym ból powraca, pacjent znów sięga po środek przeciwbólowy i dochodzi do wytworzenia „błędnego koła” (rycina 2).

Kryteria rozpoznania polekowego bólu głowy „z odbicia”, po wykluczeniu innych przyczyn zostały przedstawione zostały w tabeli 5.

Postępowanie lecznicze

Zasadnicze postępowanie lecznicze polega na natychmiastowym odstawieniu leków przeciwbólowych lub ergotaminy. Istotną rolę odgrywa tu właściwa edukacja pacjenta przez lekarza bądź farmaceutę, mająca na celu przekonanie go, iż przyczyną schorzenia są paradoksalnie leki, które mają to schorzenie leczyć.

Nagłe odstawienie stosowanych przez długi okres leków może u pewnego odsetka pacjentów wyzwolić nieznacznie nasilony, krótkotrwały (2–10 dni) zespół abstynencyjny objawiający się wzmożonym bólem głowy, nudnościami, wymiotami, bezsennością czy lękiem. W celu złagodzenia tych objawów stosuje się krótkotrwałe takie leki, jak: amitryptylina, opipramol, baklofen, kwas walproinowy czy też glikokortykosteroidy [28, 30]. Poprawa, czyli ustąpienie codziennych bólów głowy pojawia się w ciągu kilku do kilkunastu dni po zastosowaniu leczenia u znacznej większości pacjentów, przy czym należy brać pod uwagę możliwość uzależnienia się pacjenta od stosowanych leków i nawrotu przewlekłego ich stosowania.

Istotną rolę w zapobieganiu temu schorzeniu odgrywa profilaktyka mająca na celu, szczególnie wśród pacjentów z przewlekłymi i nawracającymi bólami głowy, jak ból migrenowy czy napięciowy, właściwą edukację dotyczącą bezpiecznego stosowania leków przeciwbólowych i ryzyka związanego z ich przewlekłym nadużywaniem.

Farmaceuta jest zobligowany w każdym przypadku wydawania leku przeciw bólowi głowy do:

- poinformowania pacjenta o ryzyku pojawienia się polekowych bólów głowy w wyniku jego przewlekłego stosowania,
- interwencji leczniczej (przekonaniu pacjenta do odstawienia długotrwałe stosowanych leków)

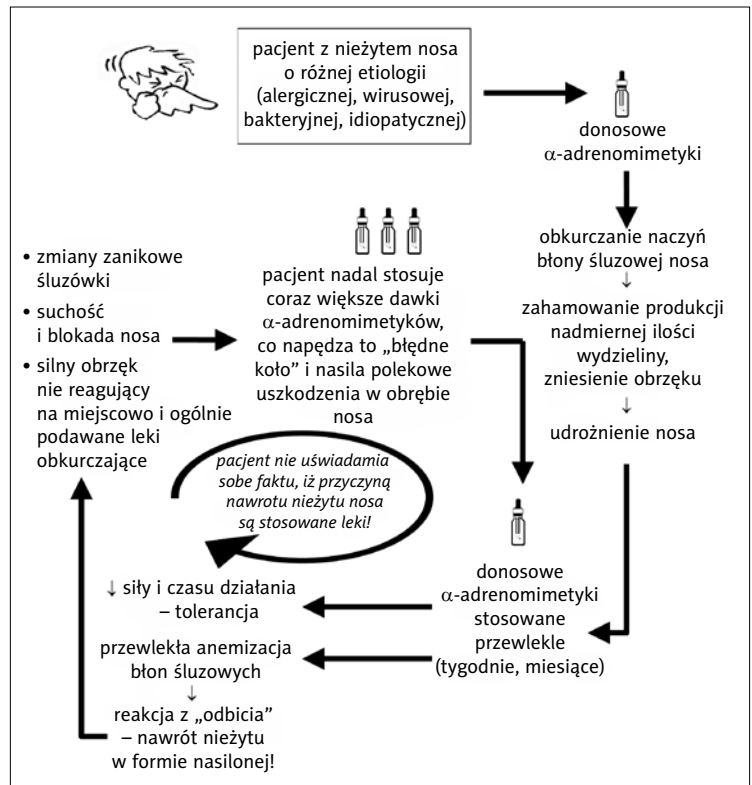
w przypadku podejrzenia u niego polekowych bólów głowy „z odbicia” i w razie konieczności skierowaniu go do konsultacji lekarskiej.

Polekowy nieżyt nosa (rhinitis medicamentosa)

Pod pojęciem polekowego nieżyty nosa rozumiemy uszkodzenie błony śluzowej nosa spowodowane nadużywaniem donosowych leków obkurczających naczynia krwionośne. Według światowych danych, częstość występowania w populacji polekowego nieżyty nosa ocenia się na około 1–2%, z tendencją zwyżkową w ciągu ostatnich lat, wynikającą z progresji alergicznego nieżyty nosa i nadmiernego wykorzystywania w jego terapii lokalnych α -adrenomimetyków [12, 22, 34]. Krople do nosa (obkurczające naczynia błony śluzowej nosa) są jedną z najczęściej wykorzystywanych grup leków w leczeniu stanów kataralnych o różnej etiologii: alergicznej, wirusowej, bakteryjnej czy idiopatycznej. Powodują skurcz żylnych naczyń pojemnościowych oraz drobnych tętniczek odżywczych błony śluzowej nosa. Zmniejszenie przepływu krwi zmniejsza obrzęk i wysięk błony śluzowej spowodowany stanem zapalnym. Stosowanie tych preparatów przywraca choremu możliwość oddychania przez nos, jak również poprawia drenaż i wentylację zatok przynosowych. Są to leki działające objawowo, ponieważ nie usuwają żadnej z przyczyn leżących u podłoża nieżyty nosa. Szybki, doraźny efekt terapeutyczny (udrożnienie nosa) oraz łatwa dostępność miejscowych czy ogólnoustrojowych α -adrenomimetyków (bez recepty lekarskiej) sprawia, iż są to leki I rzutu w samoleczeniu stanów nieżyty nosa o różnej etiologii. Niska świadomość ryzyka powikłań po przewlekłym leczeniu miejscowymi α -adrenomimetykami, oblijuje farmaceutów do udzielania precyzyjnej informacji dotyczącej właściwego stosowania, każdemu pacjentowi nabywającemu lek

Tabela 5. Przyjęte kryteria rozpoznania polekowego bólu głowy „z odbicia” – A+B+C+D [28]

A	B	C	D
ból występujący > 15 dni w miesiącu	+ regularne nadużywanie >3 miesiące jednego lub kilku leków z powodu ostrego i/lub objawowego bólu głowy	+ ból głowy rozwija się lub znacząco narasta w wyniku nadużywania leku	+ ból głowy ustępuje lub nawraca do pierwotnego charakteru po 2 miesiącach od zaprzestania nadużywania leku



Rycina 3. Mechanizm powstawania polekowego nieżyty nosa po stosowaniu donosowych α -adrenomimetyków

Tabela 6. Najczęściej stosowane sympatykomimetyki w stanach nieżyty nosa [5]

Lek	Mechanizm działania	Droga podania	Początek działania	Czas działania	Uwagi
Ksylometazolina					
Oksymetazolina					
Tymazolina	pobudzenie receptorów α -adrenergicznych	miejscowo na błonę śluzową nosa	5–10 minut od podania	do 10–12 godz.	bezpieczny czas stosowania 5–7 dni, maksymalnie 10 dni
Nafazolina					
Tetryzolina				do 4 godz.	
Efedryna		miejscowo na błonę śluzową nosa lub doustnie		do 6 godz.	działanie pobudzające na OUN
Pseudoefedryna	pobudzenie receptorów α - i β -adrenergicznych oraz uwalniania noradrenaliny	głównie doustnie	30 minut od podania doustnego	do 8 godz.	mniejsze działanie naczyniokurczące i słabszy wpływ na OUN w porównaniu do efedryny
Fenylefryna	pobudzenie głównie receptora α_1 -adrenergicznego	głównie doustnie		do 3 godz.	brak wpływu na OUN przy dawkach terapeutycznych

Tabela 7. Leki zwiększające ryzyko wystąpienia polekowego nieżytu nosa [22]

Leki hipotensyjne	inhibitory konwertazy angiotensynowej, β -adrenolityki, dokszazosyna, prazosyna, klonidyna, guanetydyna, metyldopa, fentolamina, rezerpina, hydralazyna
Leki moczopędne	amilorid, chlorotiazyd, hydrochlorotiazyd
Inhibitory fosfodiesterazy 5	sildenafil, tadalafil, vardenafil
Leki hormonalne	estrogeny, dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna
Leki przeciwbólowe	kwasy acetylosalicylowe i inne niesteroidowe leki przeciwbólowe
Leki psychotropowe	chlordiazepoksyd, amitryptylina, chlorpromazyna, risperidon, tiorydazyna
Inne leki	kokaina, gabapentyna

z tej grupy. Przewlekłe stosowanie tych leków prowadzi do powstania zjawiska tolerancji oraz reakcji „z odbicia” (nawrót nieżytu nosa w formie nasilonej), które są przyczyną powstania błędnego koła, nadużywania kropli do nosa z α -adrenomimetykami (**rycina 3**). Preparaty doustne zawierające efedrynę, pseudoefedrynę czy fenylefrynę wykazują słabszy wpływ na niedrożność nosa w porównaniu do preparatów miejscowych, ale praktycznie pozbawione są niekorzystnego efektu wtórnego nieżytu nosa „z odbicia”.

Ich działanie ogólnoustrojowe może implikować szereg działań niepożądanych, szczególnie ze strony układu sercowo-naczyniowego, jak: wzrost ciśnienia, ryzyko zaburzeń rytmu czy działanie ośrodkowo pobudzające (po efedrynie). Nie można również zapominać, iż miejscowo stosowane α -sympatykomimetyki, wchłaniając się z błony śluzowej nosa mogą wyzwać niepożądane efekty ogólnoustrojowe i wchodzić w niekorzystne interakcje z innymi lekami (np. wzrost ciśnienia tętniczego i osłabienie efektu hipotensyjnego leków stosowanych w nadciśnieniu). Efekty niepożądane po miejscowych α -sympatykomimetykach, manifestujące się wzrostem ciśnienia, bólami i zawrotami głowy, nudnościami i wymiotami czy nadmierną sennością, częściej występują u dzieci i osób starszych [5].

Ryzyko polekowego nieżytu nosa jest większe u pacjentów stosujących dodatkowo inne leki, które poprzez różne mechanizmy mogą wpływać na regulację przepływu krwi w obrębie błony śluzowej nosa [22, **tabela 7**].

Objawy i rozpoznanie

Długotrwałe (powyżej 10 dni) stosowanie miejscowych α -sympatykomimetyków prowadzi do zjawiska tolerancji w obrębie α -receptorów i wtórnego nasilonego obrzęku błony śluzowej nosa. Pacjent błędnie interpretując to, jako nasilenie czy też nawrót pierwotnego nieżytu nosa, kontynuuje

i niejednokrotnie intensyfikuje leczenie miejscowymi α -sympatykomimetykami, co prowadzi do polekowego nieżytu nosa (*rhinitis medicamentosa*) z powstaniem bardzo silnego obrzęku (nie reagującego na inne leki obkurczające), ze zmianami w obrębie nabłonka nosa (złuszczenie, zwyrodnienie, nacieki neutrofilowe) oraz uszkodzeniem aparatu rzęskowego (**rycina 3**). Dodatkowo, czynnikiem nasilającym polekowy nieżyt nosa może być chlorek benzalkoniowy dodawany jako środek antyseptyczny w niektórych donosowych postaciach leku.

Postępowanie lecznicze

W pierwszej kolejności należy odstawić stosowane leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa i zastosować środki nawilżające (np. donosowo roztwory soli fizjologicznej lub wody morskiej), a następnie w razie konieczności miejscowe glikokortykosteroidy (np. beklometazon, flunizolid, budezonid, flutikazon, mometazon). Leczenie powinno trwać kilka tygodni (minimum 2–6 tyg.) w zależności od szybkości cofania się zmian [4]. W celu udrożnienia nosa można pod kontrolą zalecić stosowanie doustnych sympatykomimetyków, najczęściej połączonych z lekami przeciwhistaminowymi, jak: Cirrus (pseudoefedryna + cetyryzyna) lub Clarinase (pseudoefedryna + loratadyna) [32, 33].

Farmaceuta, wydając α -sympatykomimetyki w leczeniu nieżytów nosa powinien:

- poinformować pacjenta o doraźnym, objawowym działaniu leczniczym tych leków, które powinny być stosowane zgodnie z zaleconym dawkowaniem nie dłużej niż 7 dni (maksymalnie 10 dni); stosowanie przewlekłe prowadzi bowiem do polekowego nieżytu nosa,
- zwrócić uwagę, że leki stosowane na błonę śluzową nosa mogą również wyzwać niepożądane działanie ogólnoustrojowe i wchodzić w interakcje z innymi lekami,
- w przypadku podejrzenia u pacjenta polekowego nieżytu nosa, zalecić odstawienie stosowanych donosowych kropli z α -adrenomimetykami i zastosować miejscowe leczenie nawilżające, a w razie braku poprawy skierować do lekarza w celu wprowadzenia glikokortykoterapii.

Astma aspirynowa

Astma aspirynowa stanowi 7–15% wszystkich przypadków astmy u dorosłych. U większości chorych pierwsze objawy pojawiają się w trzeciej lub czwartej dekadzie życia i początkowo przybierają charakter silnego nieżytu nosa. Kobiety chorują około 3-krotnie częściej niż mężczyźni. Patomechanizm powstawania nadmiernej reakcji skurczowej w obrębie mięśniówki gładkiej oskrzeli u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy czy inne niesteroidowe leki

Pod pojęciem polekowego nieżytu nosa rozumiemy uszkodzenie błony śluzowej nosa spowodowane nadużywaniem donosowych leków obkurczających naczynia krwionośne. Według światowych danych, częstość występowania w populacji polekowego nieżytu nosa ocenia się na około 1–2%, z tendencją do zwiększenia w ciągu ostatnich lat, wynikającą z progresji alergicznego nieżytu nosa i nadmiernej używania w jego terapii lokalnych α -adrenomimetyków.

przeciwzapalne związany jest z nadmierną produkcją leukotrienów cysteinylowych (silnie kurczących oskrzela) i niedoborem prostaglandyny E₂ (wskutek hamowania cyklooksygenazy), która ma działanie bronchodilatacyjne [9, 13, 14, 15, 29, **rycina 4.**].

Objawy i rozpoznanie

Dominujące objawy występujące po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego to: duszność i ucisk w klatce piersiowej z towarzyszącym wyciekaniem z nosa i jego blokadą, podrażnienie spojówek, objawy skórne (pokrzywka, zaczerwienienie, świąd), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka), a w skrajnych przypadkach pełnoobjawowy wstrząs z utratą przytomności. Objawy te w różnym stopniu nasilenia mogą wystąpić w ciągu kilkunastu minut do kilku godzin po przyjęciu leku.

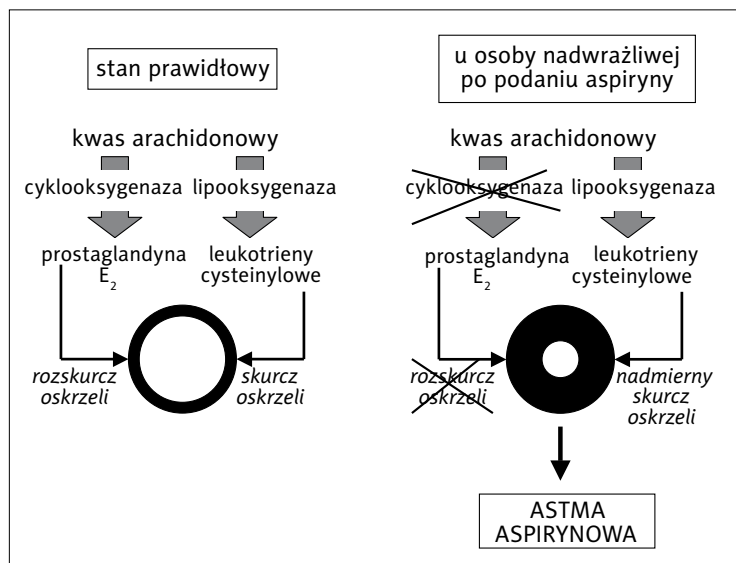
W rozpoznaniu astmy aspirynowej istotne znaczenie mają próby prowokacyjne [9, 24], które w zależności od drogi podania kwasu acetylosalicylowego możemy podzielić na:

- doustne – gdzie u pacjenta obserwuje się występowanie objawów ze strony dróg oddechowych (ocena za pomocą spirometrii), jak również ogólnych np. zmiany skórne,
- wziewne – ocena głównie objawów bronchokonstrykcyjnych (spirometrycznie),
- donosowe – ocena zmian w obrębie śluzówki nosa (rinometria).

Z innych testów laboratoryjnych przeprowadzanych w warunkach *in vitro* należy wymienić: test uwalniania leukotrienów, aktywacji bazofilów czy ASPISTest (*Aspirin Sensitive Patient Identification Test*), polegający na oznaczeniu kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE), który jest jednym z metabolitów kwasu arachidonowego [9].

Postępowanie terapeutyczne polega przede wszystkim na działaniu prewencyjnym u osób ze stwierdzoną nadwrażliwością, czyli unikaniu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych (**tabela 8**). Lekiem z wyboru jest paracetamol, stosowany w dawce jednorazowej nie większej niż 1000 mg (podanie dawki wyższej może doprowadzić do nadwrażliwości). Przy rozpoczęciu terapii, gdy nieznana jest tolerancja chorego na paracetamol należy podać połowę dawki (tj. 500 mg) i obserwować reakcję na lek przez 2–3 godziny. Brak ewidentnych oznak nadwrażliwości pozwala bezpiecznie stosować wyższą dawkę [7].

Stosunkowo bezpieczne wydaje się również stosowanie salicylamidu oraz preferencyjnych inhibitorów cyklooksygenazy-2: nimesulidu i meloksykamu. Wiele badań potwierdziło również bezpieczeństwo koksybów (celekoksyb, rofekoksyb) z racji ich selektywnego hamowania cyklooksygenazy-2. Zwiększone ryzyko



Rycina 4. Podanie aspiryny lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego z jednej strony prowadzi do zahamowania cyklooksygenazy i zmniejszenia ilości prostaglandyny E₂, która wykazuje działanie bronchodilatacyjne, z drugiej zaś do zwiększonej przemiany kwasu arachidonowego drogą lipooksygenazową, co zwiększa ilość leukotrienów o silnym działaniu bronchokonstrykcyjnym → silny skurcz oskrzeli. Poprzez ten mechanizm może dojść u osoby nadwrażliwej do skurczu oskrzeli i ujawnienia się astmy aspirynowej

incydentów sercowych po przewlekłym stosowaniu sprawiło, że ich wykorzystanie terapeutyczne zostało ograniczone (rofekoksyb wycofany ze sprzedaży) [9].

Leczenie farmakologiczne pacjentów z astmą aspirynową jest analogiczne, jak w astmie o innej etiologii, przy czym ze względu na większe nasilenie procesów zapalnych wymagane są zwykle wyższe dawki leków. W cięższych przypadkach może zaistnieć konieczność podawania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo (prednizon, prednizolon lub metyloprednizolon), w lżejszych wystarczy droga wziewna

Tabela 8. Najważniejsze leki przeciwbólowe i przeciwzapalne przeciwwskazane i dozwolone w astmie aspirynowej [15]

Leki przeciwwskazane	Leki dozwolone
Kwas acetylosalicylowy	Paracetamol
Ibuprofen	Benzydamina
Naprosfen	Salicylamid
Ketoprofen	Salicylan cholinowy
Fenoprofen	Salicylan sodu
Kwas tiaprofenowy	Azapropazon
Indometacyna	Dekstropropoksyfen
Sulindak	Trisalicylan cholinowo-magnezowy
Tolmetyna	
Diklofenak	
Piroksydam	
Kwas mefenamowy	
Metamizol	
Aminofenazon	
Fenylbutazon	
Propyfenazon	
Oksyfenazon	
Fenazon	
Klofezon	

Astma aspirynowa stanowi 7–15% wszystkich przypadków astmy u dorosłych. U większości chorych pierwsze objawy pojawiają się w trzeciej lub czwartej dekadzie życia i początkowo przybierają charakter silnego nieżyty nosa.

(np. beklometazon, budesonid lub flutikazon). Szczególną rolę w leczeniu astmy aspirynowej przypisuje się lekom antyleukotrienowym (montelukast, zafirlukast) z racji istotnej roli leukotrienów w patogenezie tego schorzenia. Dodanie leku antyleukotrienowego do terapii niejednokrotnie umożliwia redukcję dawki stosowanych glikokortykosteroidów i poprawia kontrolę choroby. Doraźnie, w sytuacjach zaostrzeń, można stosować leki bronchodilatoryjne: szybko działające α_2 -mimetyki (salbutamol, fenoterol) lub bromek ipratropium [9, 15].

Alternatywną metodą leczenia wymagającą jeszcze ostatecznej oceny skuteczności jest metoda odwracania, czyli desensytyzacji, gdzie pacjentowi podaje się wzrastające dawki kwasu acetylosalicylowego, co prowadzi do powstania zjawiska tolerancji, a następnie kontynuuje się leczenie uzyskaną dawką docelową. Metoda ta może okazać się szczególnie przydatna u osób nadwrażliwych na kwas acetylosalicylowy, a wymagających ciągłego jego stosowania w ramach profilaktyki kardiologicznej [15, 17]. Nie u wszystkich pacjentów ta metoda daje pożądane skutki, jak również trzeba mieć na uwadze fakt, iż przerwa w podawaniu kwasu acetylosalicylowego prowadzi do nawrotu nadwrażliwości.

- *Farmaceuta musi zwrócić szczególną uwagę przy wydawaniu niesteroidowych leków przeciwbólowych (szczególnie w sprzedaży od ręcznej) u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie astmą aspirynową, zalecając tylko leki dozwolone (głównie paracetamol).*
- *Zgłaszający się pacjenci z objawami sugerującymi nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwbólowe wymagają szybkiej konsultacji lekarskiej, a w razie gwałtownej reakcji zagrażającej życiu doraźnej interwencji (wstrząs → podanie adrenaliny) i wezwanie natychmiastowej pomocy lekarskiej.*
- *W przypadku wydawania nawet małych (kardiologicznych) dawek kwasu acetylosalicylowego u pacjentów rozpoczynających terapię, należy zwrócić uwagę na ryzyko astmy aspirynowej i poinformować o postępowaniu w razie pojawienia się jej symptomów.*

Otrzymano: 2009.07.08 · Zaakceptowano: 2009.08.01

Piśmiennictwo

1. Bryniarska-Filipczak I., Woron J., Wordliczek J.: Bóle głowy. Anestezjologia i ratownictwo. 2007, 3, 176–188.
2. Fiszer U.: Choroby układu pozapiramidowego. W: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Wyd. 1. Kraków, Medycyna Praktyczna. 2005, 1931–1935.
3. Friedman A.: Polekowe zaburzenia ruchowe. Polski Przegląd neurologiczny. 2006, 2(4), 190–192.

4. Graf P., Hallen H., Juto E.: The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. Clin. Otolaryngol. 1995, 20, 224–229.
5. Hamera-Stynarska M.: Regulacja nerwowo-humoralna układu naczyniowego błony śluzowej nosa i leki sympatykomimetyczne. Magazyn otolaryngologiczny. Czerwiec 2006, 3–12.
6. Hauben M., Reich L.: Valproate-induced parkinsonism. Mov. Disord. 2005, 20, 387–388.
7. Jenkins Ch., Costello J., Hodge L.: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ. 2004, 328, 434, 1–7.
8. Kostowski W.: Leki neuroleptyczne. W: Kostowski W., Pużyński S.: Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. Wyd. 3. Warszawa, PZWL. 1996, 144–160.
9. Kupczyk M., Kuna P.: Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne – mechanizmy, diagnostyka, terapia. Pneumonol. Alergol. Pol. 2008, 76, 366–377.
10. Lindblad C.I., Hanlon J.T., Gross C.R., Sloane R.J., Pieper C.F., Hajjar E.R., Ruby C.M., Schmadler K.E.: Clinically Important Drug-Disease Interactions and Their Prevalence in Older Adults. Clinical Therapeutics. 2006, 28 (8), 1133–1143.
11. Marti-Masso J., Poza J.J.: Cinnarizine-induced parkinsonism: Ten years later. Mov. Disord. 1998, 13, 453–456.
12. Nash D.R.: Allergic rhinitis. Pediatric Annals. 1998, 27, 799–808.
13. Nicosia S., Capra V., Rovati G.E.: Leukotrienes as mediators of asthma. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2001, 14, 3–19.
14. Niżankowska-Mogilnicka E., Bochenek G.: Choroby dróg oddechowych. W: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Wyd. 1. Kraków, Medycyna Praktyczna. 2005, 530–541.
15. Niżankowska E., Bestyńska-Krypel A., Bochenek G., Szczeklik A.: Astma aspirynowa – zapobieganie i leczenie. Alergia, Astma, Immunologia. 1997, 2(3), 147–154.
16. O’Byrne P.: Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. Chest, 1997, 111, 275–345.
17. Podolecka E., Gawron-Kiszczak M.: Czy nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy uniemożliwia jego stosowanie w chorobie niedokrwiennej serca? Choroby serca i naczyń. 2008, 5(1), 28–30.
18. Prusiński A.: Neurologia praktyczna. Wyd. 3. Warszawa: PZWL. 2007, 90–114.
19. Prusiński A.: Polekowe bóle głowy „z odbicia”. Neurol. Neurochir. Pol., 1999, 32, suppl. 6, 31–37.
20. Prusiński A.: Bóle głowy wskutek ubocznego działania leków. W: Prusiński A. (red.): Bóle głowy. Wyd. Lek. Warszawa, PZWL. 1999, 162–165.
21. Pużyński S.: Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych (kompedium). Wyd. 1. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o. 2002, 45–63.
22. Ramey J.T., Bailen E., Lockett R.F.: Rhinitis medicamentosa. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2006, 16(3), 148–156.
23. Rzewuska M.: Leczenie schizofrenii i psychoz schizoaktywnych. W: Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych. Wyd. 2. Warszawa, PZWL. 2006, 141–215.
24. Semik A., Barczyk A., Pierzchała W.: Próby prowokacyjne w diagnostyce nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy. Wiadomości Lekarskie. 2005, LVIII, 9–10.
25. Srikiatkachorn A., Tarasub N., Govitrapong P.: Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. Headache. 2000, 40, 343–350.
26. Stahl S.M.: Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. Wyd. 1. Bielsko-Biała, Ośrodek Wydawniczy „Augustana”. 2003, 10–80.
27. Stępień A.: Bóle głowy diagnostyka i leczenie. Wyd. 1. Lublin, Wydawnictwo Czelej. 2004, 86–87.
28. Stępień A.: Polekowe bóle głowy. Postępy w medycynie. 2008, 2(165).
29. Szczeklik A., Stevenson D.: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 111(5), 913–921.
30. Warner J.S.: Rebound headaches – a review. Head. Quart. 1999, 10, 207–220.
31. Wiela-Howeńska A., Orzechowska-Juzwenko K.: Niepożądane działania leków. W: Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia kliniczna. Wrocław, Górnicki Wydawnictwo Medyczne. 2006, 215–219.
32. Zawisza E.: Terapija rhinitis medicamentosa. Alergia. 2002, 4/15.
33. Zawisza E.: Miejscowe leczenie sezonowych całorocznych nieżytów nosa. Alergia. 2008, 2, 21–23.
34. Zeiger R.S. Allergic and nonallergic rhinitis. Classification and pathogenesis. Am J of Rhinology. 1989, 3(2), 113–34.