

Jakub BARANOWSKI^a, Karol KŁĘCZAR^a, dr hab. n. med. prof. PUM Monika BIAŁECKA^b

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie:

^a Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Farmakologii

^b Katedra Farmakologii, Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej

Pomeranian Medical University in Szczecin:

^a Students' Research Group at the Department of Pharmacology

^b Department of Pharmacology, Department of Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring

BÓL JAKO DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE – DOLEGLIWOŚCI BÓLOWE W TRAKCIE FARMAKOTERAPII WYBRANYMI GRUPAMI LEKÓW

Streszczenie

Wstęp i cel pracy: Farmakoterapia jest podstawą dzisiejszej medycyny. Wszystkie grupy leków obarczone są jednak ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie dolegliwości bólowych u pacjentów, wyindukowanych często stosowanymi grupami leków.

Materiał i metody: Na podstawie dostępnego piśmiennictwa wskazano grupy leków, które mogą powodować działania niepożądane w postaci bólu. Ponadto podjęto próbę opisanego patomechanizmu, występujących objawów klinicznych oraz możliwości terapeutycznych.

Wyniki: Nadużywanie wszystkich leków przeciwbólowych i terapia nitrataми często prowadzi do polekowych bólów głowy. Opioidy mogą indukować różnorodne dolegliwości bólowe, w mechanizmach: hiperalgezji indukowanej opioidami, tolerancji na opioidy, allodynii oraz bólu z odstawienia. Zarówno statyny jak i chinolony wywołują dolegliwości bólowe z układu ruchu. Chemioterapia jest przyczyną neuropatii obwodowej.

Wnioski: Każda grupa leków jest obciążona działaniami niepożądanymi, które należy zgłaszać do stosownej instytucji.

Słowa kluczowe: Ból polekowy, hiperalgezja indukowana opioidami, ból głowy, nadużywanie leków przeciwbólowych, nitraty, ból mięśni, statyny, chinolony, neuropatia obwodowa wyindukowana chemioterapią.

(Otrzymano: 15.05.2017; Zrecenzowano: 20.05.2017; Zaakceptowano: 25.05.2017)

PAIN AS A SIDE EFFECT – PAIN IN RESULT OF PHARMACOTHERAPY WITH CHOSEN DRUG GROUPS

Abstract

Introduction and aim: Pharmacotherapy is the core of modern medicine. Unfortunately all drugs may lead to side effects. The aim of this paper is to present the appearance of pain among patients undergoing a treatment with commonly used medications.

Materials and methods: On the grounds of the available literature, the authors identify several drug groups that can cause pain. Moreover, pathomechanisms as well as clinical symptoms and possible therapies were described.

Results: Headaches may be caused by a medication-overuse in the therapy with analgesics and nitrates. Opioids are known to induce pain in various mechanisms: opioid-induced hyperalgesia, tolerance, allodynia and withdrawal. Both statins and quinolones may lead to muscle ache. Peripheral neuropathy is a result of chemotherapy.

Conclusion: None of the investigated drugs are free from side effects. The occurrence of such phenomena must be reported to the adequate institution.

Keywords: Drug-related pain, medication-overuse headache, opioid-induced hyperalgesia, nitrates, myopathy, statins, quinolones, chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

(Received: 15.05.2017; Revised: 20.05.2017; Accepted: 25.05.2017)

1. Wstęp

Ból jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów przez pacjentów. Od lekarzy wymaga się skutecznego i szybkiego leczenia dolegliwości bólowych. Istnieją jednak sytuacje, gdy terapia podstawowej jednostki chorobowej, niesie ze sobą przykre działania niepożądane w postaci bólu. Wiąże się to z niższą współpracą chorych i obniżeniem skuteczności leczenia choroby [1]. W poniższym omówieniu, podjęto próbę przedstawienia często występujących i najważniejszych zjawisk tego typu. Niektóre z opisanych przypadków wystąpienia bólu w trakcie farmakoterapii są powszechnie znane, lecz nadal spora grupa leków może nie być wiązana z dolegliwościami bólowymi, które pacjent może zgłaszać po rozpoczęciu leczenia. Celem poniższej pracy jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, ich patogenezę oraz zasugerowanie diagnostyki i dalszego postępowania leczniczego.

2. Ból głowy związany z nadużywaniem leków przeciwbólowych

Bóle głowy spowodowane nadużywaniem leków przeciwbólowych (*ang. medication-overuse headache, MOH*) dotyczą 1-2% populacji [2], [4], lecz ich występowanie może wzrosnąć do 50% wśród pacjentów diagnozowanych w wyspecjalizowanych ośrodków leczenia bólu głowy [4]. Ból głowy spełnia kryteria MOH, gdy przez ostatnie 3 miesiące:

- dolegliwości bólowe występują w ≥ 15 dniach w ciągu miesiąca oraz
- pacjent przyjmuje w ≥ 15 dniach proste analgetyki (jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ) lub w ≥ 10 dniach tryptany, opioidy bądź preparaty złożone; dodatkowo zwraca się ostatnio uwagę na znaczenie wcześniej istniejących bólów głowy [9].

Patofizjologia MOH jest złożona i składają się na nią różne aspekty. Liczne badania konsekwentnie pokazują, że przy długotrwałej terapii przeciwbólowej dochodzi do następujących zjawisk:

- sensytyzacji nocyceptorów układu trójdzielnego. Zaobserwowano wzrost wydzielania peptydu pochodnego genu kalcitoniny (*ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP*) i zwiększoną ilość receptorów dla tego peptydu w czasie przedłużającej się terapii silnymi lekami przeciwbólowymi [5]. CGRP znajduje się zarówno w zwoju, samym nerwie jak i w jądrze nerwu trójdzielnego. Pobudzenie zwoju trójdzielnego zwiększa stężenie CGRP. Peptyd ten uważany jest za jeden z głównych mediatorów bólu głowy, w tym napadu migreny. Mechanizm działania peptydu upatruje się w efekcie wazodylatacyjnym, który jest nie tylko silniejszy, ale i bardziej długotrwały niż siła rozszerzania naczyń mikrokrążenia przez prostaglandyny. Inną drogą wywołania bólu jest indukcja neurogennego stanu zapalnego, wraz z uwalnianą jednocześnie z komórek nerwowych substancją P (SP). SP zwiększa przepuszczalność drobnych naczyń a CGRP je silnie rozszerza; prowadzi to w efekcie do napływu komórek zapalnych i wytworzenia obrzęku [26]. U szczurów otrzymujących przewlekle dożylnie wlewy morfiny dochodzi ponadto do ekspansji pola czuciowego dla skóry i obniżenie progu wrażliwości neuronów rogu tylnego korzenia grzbietowego. Kolejnym zaproponowanym mechanizmem zwiększenia pobudliwości nocyceptywnej układu trójdzielnego, wyindukowanej leczeniem przeciwbólowym, jest aktywacja receptora *toll-like 4* na komórkach gleju i następujący proces zapalny [5].
- zwiększonej pobudliwości neuronów kory mózgowej. W modelu szczurzym nadmierna podaż środków przeciwmigrenowych i leków przeciwbólowych prowadzi do zwiększonej ekspresji receptorów serotoninowych 2A (receptory 5-HT_{2A}) w korze, a tym samym do większej częstotliwości wystąpienia zjawiska rozszerzającej się depresji korowej (*ang. cortical spreading depression, CSD*), opisywanego w patofizjologii migreny z aurą, co z kolei ułatwia proces nocyceptywny, wywołujący się z układu trójdzielnego, który opisano powyżej [5].
- dezorganizacji centralnych systemów modulacyjnych. Wykazano, że wśród pacjentów cierpiących na bóle głowy związane z nadużywaniem leków przeciwbólowych, dochodzi do zmian w systemie modulacji zależnym od serotoniny (5-hydroksytryptamina, 5-HT). Jak wspomniano powyżej, w obrębie kory mózgowej obserwuje się wzrost liczby receptorów 5-HT_{2A}, podczas przewlekłej ekspozycji na leki. System modulacji zależny od endokannabinoidów pełni kluczową rolę w procesach antynocyceptywnych. Jego rolą jest hamowanie rozwoju neuronalnej sensytyzacji w nerwowych

drogach nocyceptywnych. Zaburzenia tego systemu zostały opisane u pacjentów cierpiących na MOH. Występują u nich również podwyższone stężenia oreksyny A i kortykoliberyny [5].

Lucchesi i wsp. wykazali ponadto zmniejszony potencjał antyoksydacyjny u pacjentów z migreną i MOH, w porównaniu do zdrowej populacji [8].

Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków objawowo przypomina bóle migrenowe lub bóle typu napięciowego [3]. MOH może występować wraz z chorobą zwyrodnieniową stawów, bólami pleców, reumatoidalnym zapaleniem stawów, jako działanie niepożądane terapii tych schorzeń lub jako efekt źle leczonej migreny [6].

Brak obecnie powszechnie zaakceptowanych standardów leczenia MOH. Podstawą leczenia jest odstawienie leku lub co najmniej zmniejszenie jego dawki [10]. Przewlekły ból głowy może być ograniczony do epizodycznych napadów bólowych u ponad 50% pacjentów, tylko poprzez odstawienie leku oraz edukację [4]. Włączenie leczenia zapobiegawczego do terapii daje jednakże lepsze rezultaty w porównaniu do samego wycofania leków przeciwbólowych [7]. Preparatem o udokumentowanej skuteczności profilaktycznej w czasie terapii MOH jest topiramata (w dawce do 200 mg dziennie) [10]. Kortykosteroidy w dawce minimalnej przynajmniej 60 mg/dobę prednizonu lub prednizolonu, celekoksyb (400 mg/dobę przez 5 pierwszych dni terapii, z następową redukcją dawki) i amitryptylina (do 50 mg dziennie) mogą okazać się skuteczne w opanowaniu objawów odstawiennych [10], [11]. U większości pacjentów terapia MOH może być prowadzona ambulatoryjnie, lecz część wymaga hospitalizacji, zwłaszcza w przypadku współwystępowania uzależnienia od opioidów, benzodiazepin i barbituranów [10]. W takich przypadkach pomocna okazuje się być podawana dożylnie sól lizynowa kwasu acetylosalicylowego [12]. Ponadto, opisano pozytywny wpływ redukcji stresu i wdrożenia zdrowego trybu życia w terapii MOH [2].

3. Ból w terapii lekami opioidowymi

Wraz z wprowadzeniem opioidów do leczenia bólu nienowotworowego, wzrosła ich dostępność oraz zużycie, tym samym zwiększając liczbę osób od nich uzależnionych [13]. Podobnie jak w przypadku NLPZ, tryptanów terapia lekami opioidowymi niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci bólu.

Ból pojawia się na skutek takich mechanizmów jak:

- hiperalgezia indukowana opioidami,
- tolerancja na opioidy,
- allodynia oraz
- ból z odstawienia opioidów. Wszystkie z wymienionych jednostek mają podobne objawy, jednak wymagają różnicowania w celu zastosowania odpowiedniego postępowania terapeutycznego [13].

Tolerancja na opioidy to sytuacja, w której aby utrzymać efekt kliniczny, należy zastosować coraz większą dawkę leku [20].

Allodynia to ból, który jest nieadekwatnie silny w porównaniu do wywołującego go bodźca [14]. Hiperalgezia związana z odstawieniem opioidów (*ang. withdrawal associated hyperalgesia, WAH*) to zazwyczaj rozlany ból stawów po pominięciu dawki leku w przypadku jego przewlekłego stosowania [14]. Tolerancja na opioidy, allodynia oraz ból z odstawienia opioidów są powszechnie znanymi zjawiskami, dlatego w niniejszym opracowaniu postanowiono zwrócić szczególną uwagę na zagadnienie hiperalgezji indukowanej opioidami.

Hiperalgezia indukowana opioidami (*ang. opioid induced hyperalgesia, OIH*) jest to zwiększenie wrażliwości na ból, przy braku nowych urazów, u osoby przewlekle stosującej opioidowe leki przeciwbólowe. Ból najczęściej ma charakter rozlany, różnego natężenia oraz występuje bez dodatkowego uszkodzenia tkanek [14]. Patofizjologia OIH nie jest dokładnie opisana, jakkolwiek uważa się, że w powstawaniu tej paradoksalnej reakcji bierze udział sensytyzacja receptorów NMDA [16], [18].

Można wyodrębnić trzy grupy chorych, które są szczególnie zagrożone wystąpieniem OIH. Pierwsza z nich to osoby uzależnione od opioidów, korzystające z terapii odwykowej metadonem. Drugą populacją pacjentów są ci, którzy otrzymali wysokie dawki opioidów w okresie okołoperacyjnym. Odczuwają oni większy ból pooperacyjny oraz wymagają większych dawek leków przeciwbólowych.

Trzecią, największą, grupą są pacjenci przewlekle stosujący opioidy z powodu dolegliwości bólowych [66].

Do diagnozy OIH przydatne są ilościowe metody badania czucia (*ang. quantitative sensation testing, QST*), jednak badanie to jest mało dostępne i z tego powodu rzadko wykorzystywane [15]. W praktyce, przyjmuje się zasadę zmniejszania dawki opioidów. Jeśli dolegliwości ustąpią, najprawdopodobniej przyczyną obserwowanych objawów była hiperalgezia indukowana lekami, jeśli zaś się nasiliła w różnicowaniu należy uwzględnić tolerancję na opioidy [14].

Brak jest jednoznacznych zasad leczenia OIH, wydaje się, że najskuteczniejszym sposobem terapii jest całkowite odstawienie opioidów. Niestety, wielokrotnie jest to niemożliwe do wykonania, ze względu na charakter choroby podstawowej (np. ból nowotworowy). W każdym przypadku decyzja o odstawieniu leku, czy też zmniejszeniu jego dawki, powinna być dokładnie wyjaśniona pacjentom, którzy z reguły nie potrafią zrozumieć paradoksalnego działania opioidów i konieczności ich odstawienia.

W przypadku braku możliwości odstawienia leku, należy zmienić grupę opioidów. Udowodniono, że rotacja może doprowadzić do ustąpienia objawów i zmniejszenia skutecznej dawki leku. Metadon jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o złożonym mechanizmie działania, zmiana dotychczasowego leczenia (np. morfina) na metadon może przynieść korzyści terapeutyczne, jednak wpływ tego związku na OIH nie jest jednoznaczny. Opisywano zarówno poprawę kliniczną ze zmniejszeniem intensywności bólu, jak również nasilenie objawów hiperalgezji indukowanej opioidami [66].

Dekstrometorfan, lek przeciwkaszlowy, zaliczany do leków opioidowych wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA. Łączenie dekstrometofanu z morfiną zmniejsza ryzyko hiperalgezji wywołanej monoterapią morfiną [66]. Buprenorfina, kolejny lek z grupy opioidów wykazuje złożone działanie w zakresie receptorów opioidowych, jak również zdolności blokowania receptora NMDA. Badania Kopperta i współpracowników udowodniły, że buprenorfina podawana doraźnie zmniejsza natężenie OIH, jednak nie przeprowadzono długoterminowych badań, oceniających w jaki sposób buprenorfina wpływa na OIH w terapii przewlekłej. Intuicyjnym postępowaniem mogłoby się wydać podanie naloksonu lub naltreksonu, leków wykazujących działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów opioidowych. O ile nalokson może być stosowany w redukcji nasilenia tolerancji podczas terapii opioidami, o tyle nie udowodniono jego pozytywnego działania w OIH.

Kolejne badania wskazują na korzystny wpływ ketaminy, która podana w okresie okołoperacyjnym może zmniejszyć ryzyko późniejszego wystąpienia OIH. Niestety do tej pory nie przeprowadzono dużych badań randomizowanych, które uzasadniłyby takie postępowanie [64].

W przypadku wystąpienia OIH w trakcie leczenia bólu neuropatycznego, zaleca się stopniowe odstawienie opioidów i włączenie lub modyfikację leczenia lekami stosowanymi w terapii bólów neuropatycznych, np. gabapentynoidami (gabapentyna, pregabalina), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (amitryptylina) lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, duloksetyna). Badania wykazały, że gabapentyna zwiększa próg pobudliwości bólowej u osób przewlekle stosujących metadon [19].

4. Nitraty a bóle głowy

Dobrze udokumentowanym i często spotykanym problemem w praktyce klinicznej są bóle głowy, występujące po zażyciu nitratów. Nawet 1 na 3 pacjentów może doświadczać takich działań niepożądanych, zwłaszcza na początku terapii [21]. Do 10% chorych wymaga modyfikacji leczenia z tego powodu [29].

Opisano dwa patomechanizmy powstawania bólu [22]:

- bóle natychmiastowe, o łagodnym lub umiarkowanym natężeniu, ujawniające się w ciągu pierwszych godzin od chwili zażycia leku, bez typowych cech bólu migrenowego. U podstaw patofizjologicznych leżą zjawiska związane bezpośrednio z efektem wazodylatacyjnym uwalnianego tlenu azotu NO, poprzez relaksację mięśni gładkich naczyń. Większy udział w powstawaniu bólu zdaje się mieć rozszerzenie naczyń pozamózgowych niż samych tętnic mózgowych. Christiansen i wsp. przeprowadzili podwójnie ślepe, randomizowane badanie, gdzie zdrowym, dorosłym osobom w grupie badanej podawali monoazotan izosorbidu (5-isosorbide-mononitrate, 5-ISMN) w dawce 30 mg 3 razy dziennie, przez okres 7 dni, podczas gdy grupa kontrolna otrzymywała placebo.

Uczestnicy badania wypełnili czterokrotnie każdego dnia kwestionariusz dotyczący nasilenia bólu głowy. Ponadto, dzień po-, 3 dni po- oraz 7 dni po rozpoczęciu terapii 5-ISMN dokonano pomiaru średnicy tętnicy środkowej mózgu, tętnicy skroniowej powierzchownej i tętnicy promieniowej. Zaobserwowano ścisły związek pomiędzy ustępowaniem bólu głowy a zmniejszeniem rozszerzenia tętnicy skroniowej powierzchownej, wyindukowanego monoazotanem izosorbidu. Tolerancja na efekt wazodylatacyjny w tętnicy środkowej mózgu rozwijała się już w ciągu 24h od rozpoczęcia terapii, co można było zaobserwować w normalizacji jej wymiarów. Nie wiązało się to jednak z obniżeniem wyniku natężenia bólu głowy w kwestionariuszu. Analogiczna adaptacja tętnic skroniowych powierzchownych została zaobserwowana dopiero powyżej 7. dnia eksperymentu. Okazało się to być zbieżne z okresem czasu, w którym natężenie bólu głowy u badanych po rozpoczęciu terapii 5-ISMN zmniejszało się i osiągnęło poziom porównywalny do wyników uzyskanych z grupy kontrolnej [23];

- bóle opóźnione, o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego, typu migrenowego, ujawniające się 3-6h po przyjęciu leku, z towarzyszącymi długotrwałymi nudnościami, wymiotami, nadwrażliwością na światło. Patofizjologia jest w tym przypadku złożona i składają się na nią różne mechanizmy. Juhasz i wsp. badali poziom peptydu pochodnego genu kalcytoniny (CGRP) w bólach głowy wyindukowanych przyjęciem nitrogliceryny. Wcześniejsze wyniki badań wykazały brak jednoznacznego związku między istotnym wzrostem stężenia CGRP a bólem natychmiastowym, co zostało potwierdzone w pracy Juhasza i wsp. Jednakże badacze uzyskali stały i wysoce znaczący wzrost stężenia peptydu w czasie trwania opóźnionego, ponitratowego ataku migreny [24]. Potwierdza to tezę o kluczowym znaczeniu CGRP w patogenezie migreny, jako głównego mediatora reakcji bólowej [26]. Peptyd jest wydzielany w układzie trójdzielny, który ulega pobudzeniu po przyjęciu nitrogliceryny przez pacjentów predysponowanych do wystąpienia ataków bólu migrenowego. Dokładny mechanizm, opisanego powyżej zjawiska, nie jest jednak dokładnie poznany. Ahern i wsp. zwracają uwagę na zdolność NO do modyfikacji funkcji kanałów jonowych, które są odpowiedzialne za pobudliwość nerwową. Klasyczna droga modulacji funkcji kanałów jonowych jest dobrze udokumentowana; poprzez przekaznik cGMP, tlenek azotu wpływa na kinazę białkową G (protein kinase G, PKG), która z wykorzystaniem zjawiska fosforylacji, funkcjonalnie kontroluje znaczną część kanałów jonowych. Badacze podkreślają fakt, że istnieje odrębna droga, cGMP-niezależna, w której dochodzi do bezpośredniego wpływu NO na białka kanałów jonowych przez proces S-nitrozylacji. Z wykorzystaniem tych ścieżek, NO działa na m.in. kanały sodowe Nav1 (droga bezpośrednia, proces S-nitrozylacji) i wapniowe Cav2.2 (droga pośrednia poprzez cGMP) oraz Cav1 (droga bezpośrednia), dla których istnieją przesłanki o ich udziale w patogenezie migreny [25]. Opisano również inne potencjalne mechanizmy indukcji bólów opóźnionych, włączając zaburzenia poziomu innych neurotransmiterach i prostaglandyn [22]. Dla przykładu, oceniano stężenie serotoniny w grupie pacjentów, doświadczających bólu głowy po nitratach. Wyniki wskazują na ujemną korelację pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia ataku migreny a ilością neuroprzekaznika; najniższe poziomy serotoniny prezentowali pacjenci najbardziej narażeni na ból głowy [24].

Co istotne, bóle głowy po zażyciu nitratów występują zwłaszcza wśród pacjentów cierpiących uprzednio na migrenę, lecz dostatecznie wysoka dawka leku może prowadzić do indukcji tychże dolegliwości bólowych - zarówno w mechanizmie natychmiastowym, jak i opóźnionym, również u ludzi zdrowych, nie doświadczających wcześniej bólów głowy [23], [24].

W terapii bólów migrenowych często używane są tryptany [27]. Jednakże, ta grupa leków jest przeciwwskazana dla większości pacjentów, u których istnieje potrzeba leczenia nitrataми [22], [28]. Wykazano natomiast, że powolny wzrost dawki nitratów jest związany z niższą częstotliwością występowania bólów głowy i zmniejszeniem ich natężenia [21]. Lekami o udokumentowanej skuteczności w opisywanych dolegliwościach są nieopiodowe leki przeciwbólowe, a w szczególności: kwas acetylosalicylowy 1000 mg, ibuprofen 200-800 mg, naproksen 500-1000 mg, diklofenak 50-100 mg, paracetamol 1000 mg (dawki dzienne i substancje zostały podane zgodnie z wytycznymi *European Federation of Neurological Societies, EFNS*) [30], [31]. W każdym przypadku należy podejść do leczenia indywidualnie, z uwzględnieniem przeciwwskazań (np. choroba wrzodowa żołądka), interakcji lekowych oraz działań niepożądanych (np. wzrost ciśnienia tętniczego krwi). Mimo zastosowania leczenia

przeciwbólowego - co zostało wspomniane - nawet 10% chorych może wymagać zmiany terapii choroby podstawowej z zastąpieniem nitratów inną grupą leków [29].

5. Uszkodzenie mięśni po statynach

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A) są najskuteczniejszymi i najszerszej stosowanymi lekami w terapii dyslipidemii i hipercholesterolemii [32]. Statyny są uważane za bezpieczne nawet przy ich przewlekłym stosowaniu, jednak mogą wywoływać działania niepożądane w postaci: mialgii, artralгии, miopatii, rabdomiolizy oraz neuropatii obwodowej [33]. Najczęstszym z wyżej wymienionych powikłań jest mialgia, występująca u 1-7% pacjentów stosujących statyny w monoterapii (najczęściej fluvastatyna) [34], [35], a stanowiąca 19-25% spośród wszystkich działań niepożądanych tej grupy leków [33].

Jedną z teorii patomechanizmu uszkodzenia mięśni mówi, że odpowiada za to zmniejszona produkcja cholesterolu niezbędnego do utworzenia prawidłowej struktury błony komórkowej [36]. Druga, bardziej prawdopodobna, zakłada, że statyny zmniejszają stężenie ubichinonu (koenzymu Q10) - związku niezbędnego do transportu elektronów w łańcuchu oddechowym. Jego niedobór może prowadzić do przesunięcia metabolizmu komórki w kierunku beztlenowym, a nawet do martwicy tkanki mięśniowej [37]. Badania donoszą także o możliwości zmniejszenia stężenia białek wiążących GTP oraz stymulowania apoptozy, wraz z zahamowaniem proliferacji miocytów [33]. Bez względu na patomechanizm, uszkodzenie mięśni prowadzi do uwolnienia z nich m. in. mioglobiny, licznych enzymów oraz jonów (głównie wapnia i potasu), co może spowodować ostre uszkodzenie nerek, kwasicę metaboliczną, DIC oraz tachyarytmie [38].

Przy włączaniu terapii należy zwrócić uwagę na czynniki zwiększające ryzyko miotoksyczności, takie jak: wiek powyżej 80 lat, płeć żeńska, niskie BMI, ciężki wysiłek fizyczny, nadużywanie alkoholu oraz narkotyków, niedoczynność tarczycy, uszkodzenie wątroby lub nerek, choroby metaboliczne mięśni czy niedobór witaminy D [40]-[42]. Istotną kwestią jest również wyeliminowanie ryzyka wystąpienia interakcji lekowych, na drodze których może dojść do zwiększenia biodostępności statyn. Szczególną uwagę należy zwrócić na inhibitory cytochromu CYP3A4 (m.in. azolowe leki przeciwgrzybicze - ketokonazol, cyklosporynę, antybiotyki makrolidowe, inhibitory proteazy) [44]. Podczas łączenia powyższych leków istotnie zwiększa się ryzyko uszkodzenia mięśni, zwłaszcza w sytuacji stosowania wysokich dawek dobowych statyn [43], [33].

Pacjentom należy zalecić zgłoszenie się do kontroli, gdy zaobserwują ból lub męczliwość mięśni oraz zmianę zabarwienia moczu na ciemniejszą [33]. Lekarz powinien zlecić badanie poziomu TSH oraz CK. Jeśli stężenie CK jest 10-krotnie wyższe od normy, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku niższych stężeń i objawów ze strony układu mięśniowego, które są tolerowane przez chorego, można kontynuować terapię, równocześnie monitorując objawy kliniczne oraz stężenie CK. Nie wykazano zasadności profilaktycznego mierzenia CK [38].

W większości przypadków odstawienie statyn powoduje ustąpienie objawów w ciągu kilku do kilkunastu tygodni. Za przypadki, w których objawy nie ustępują, odpowiedzialne jest najprawdopodobniej wyindukowanie martwiczej autoimmunizacyjnej miopatii (*ang. necrotizing autoimmune myopathy, NAM*) [39].

6. Uszkodzenia ścięgien oraz polineuropatia podczas stosowania fluorochinolonów

Fluorochinolony (FQ) to grupa często używanych leków przeciwbakteryjnych w infekcjach przewodu pokarmowego, układu oddechowego, kości oraz oczu. Tak powszechne stosowanie tej grupy leków ma związek z ich szerokim spektrum oraz dobrą penetracją tkankową [46].

Jednym z efektów niepożądanych terapii FQ jest ból mięśni. Dominuje on w grupie osób w średnim wieku (44-64 lat), jednak może wystąpić w każdej grupie wiekowej [45]. Specyficznym działaniem niepożądanym, opisywanym przede wszystkim w odniesieniu do ciprofloksacyny, jest uszkodzenie ścięgna Achillesa. Według badań WHO stosowanie fluorochinolonów zwiększa ryzyko uszkodzenia ścięgien, a efekt ten jest niezależny od dawki [47]. Dokładna patofizjologia opisywanego zjawiska nie jest poznana, jednak podejrzewa się, że FQ mogą wywierać bezpośredni efekt cytotoksyczny na tkankę mięśniową oraz łączną. Ze względu na małą elastyczność ścięgien, to one są najbardziej podatne na uszkodzenia mechaniczne [49]. Zaleca się szczególną ostrożność w stosowaniu FQ u osób z czynni-

kami ryzyka takimi jak: wiek po 60 r.ż., przewlekła choroba nerek, terapia glikokortykosteroidami, cukrzyca, otyłość, choroby związane z uszkodzeniem mięśni [46]. U sportowców warto rozważyć wprowadzenie alternatywnego leku. Szczególnie ryzykowne może być zastosowanie FQ u sportowców przewlekłe stosujących glikokortykosteroidy z powodu astmy. Średni czas pomiędzy czasem stosowania leku a wystąpieniem objawów to 6 dni [48]. Chociaż najczęściej dochodzi do uszkodzenia ścięgna Achillesa, może dojść do uszkodzenia ścięgien innych mięśni [46].

Podstawowymi objawami opisywanego powikłania są: ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz ograniczenie ruchu w stawie [46]. Postępowanie polega na określeniu ciężkości uszkodzenia, przerwaniu terapii FQ, zaleceniu ograniczenia obciążenia stawu oraz fizjoterapii. U połowy pacjentów objawy ustępują po 30 dniach, istnieje jednak ryzyko rozwoju trwałej niepełnosprawności [50].

Rzadziej występującym powikłaniem leczenia FQ jest polineuropatia, która stanowi 1% spośród działań niepożądanych. Polineuropatia może mieć charakter neuropatii czuciowej, z towarzyszącym parestezjami, bólem, oraz utratą czucia. Neuropatia ruchowa prowadzi do osłabienia mięśni, aż 10% spośród chorych dotkniętych tych powikłaniem rozwinęło zespół Guillaina-Barrégo [63].

7. Obwodowa neuropatia jako efekt chemioterapii

Wraz z udoskonalaniem metod diagnostycznych i terapeutycznych w onkologii, wydłuża się czas przeżycia pacjentów nowotworowych. Prowadzi to do zwiększenia uwagi ukierunkowanej na długotrwałe działania niepożądane chemioterapii [51]. Jednym z najczęstszych działań niepożądanych, limitującym dawkę chemioterapii (włącznie z przedwczesnym zawieszeniem leczenia), jest neuropatia obwodowa wyindukowana chemioterapią (*ang. chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN*) [57]. Częstotliwość występowania CIPN określa się na poziomie 30-40% (do 50%) ogółu pacjentów poddanych chemioterapii [53], [55]. Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej jest związane z dawką i rodzajem zaleconego leku. Najczęściej powikłanie to jest skojarzone z leczeniem platynami, taksanami, winkrystyną, talidomidem, bortezomibem [54]. CIPN zwyczajowo prezentuje się jako neuropatia czuciowa dużych nerwów czuciowych, z objawami: parestezji, dyzestezji, drętwienia, utraty czucia proprioceptywnego w obrębie dłoni i stóp, w charakterystycznej dystrybucji „*glove and stocking*” [56]. Jednakże uszkodzane są również drobne nerwy czuciowe, nerwy ruchowe i autonomiczne [54]. CIPN może objawiać się w postaci skrajnie bólowych dolegliwości, znacząco obniżających jakość i komfort życia pacjentów, nawet wiele lat po odbytym leczeniu chemioterapeutykiem [53].

Patogeneza CIPN nie jest w pełni poznana. Mechanizmy uszkodzenia struktur nerwowych różnią się między grupami stosowanych chemioterapeutyków [56]. Dysfunkcja mitochondriów i następujący stres oksydacyjny zdają się odgrywać kluczową rolę [58].

Preparaty przeciwnowotworowe oparte na związkach platyny uszkodzają neurony w obwodowym systemie nerwowym w następujących mechanizmach:

- uszkodzenie DNA jądrowego, co ściśle łączy się z zaburzeniami elektrofizjologicznymi nerwów;
- uszkodzenie DNA mitochondrialnego, prowadzące do zatrzymania replikacji oraz transkrypcji mtDNA i w wyniku tego do degradacji mitochondriów;
- wzmożony stres oksydacyjny;
- zaburzenia kanałów jonowych, indukujące neuronalną hiperpobudliwość.

Grupa taksanów powoduje działanie neuropatyczne poprzez:

- wzrost stresu oksydacyjnego i uszkodzenie komórek nerwowych i nieneuronalnych obwodowego układu nerwowego;
- aktywacji makrofagów w zwojach korzenia grzbietowego;
- aktywacji mikrogleju w rdzeniu kręgowym. Ponadto, nadprodukcja peroksynitrytu, wywołana stosowaniem taksanów, przyczynia się do wzrostu cytokin o działaniu prozapalnym i neuropobudzającym (TNF-alfa i IL-1beta) oraz spadku wydzielania cytokin przeciwzapalnych (IL-10 i IL-4). Neurotoksyczność winkrystyny związana jest z uszkodzeniem cytoszkieletu neuronu, co prowadzi do degeneracji aksonów i upośledzenia transportu aksonalnego, a w konsekwencji do inicjacji procesu apoptozy. Zarówno bortezomib, jak i talidomid prezentują działanie plejotropowe, co znacząco utrudnia zrozumienie patomechanizmu CIPN w ich przypadku. Ostatnio zaproponowano, że

działanie neurotoksyczne bortezomibu odbywa się poprzez dysfunkcję mitochondriów. Talidomid wykazuje działanie antyangiogenne i to w nim upatruje się przyczyn neuropatii obwodowej, z powodu uszkodzenia drobnych naczyń i wtórnego niedokrwienia włókien nerwowych. Bortezomib i talidomid prowadzą do zahamowania aktywacji NF- κ B (jądrowego czynnika kappa B) i w konsekwencji szybszego obumierania komórek nerwowych, co być może jest głównym powodem neurotoksyczności tych chemioterapeutyków [62].

Obecnie modyfikacja dawki, zamiana leku i czasowe zawieszenie leczenia pozostają najskuteczniejszymi metodami prewencji neuropatii obwodowej [52]. Poleca się również aktywność fizyczną (przynajmniej 15 minut dziennie). Pomimo licznych prób klinicznych do chwili obecnej nie potwierdzono jednoznacznie skutecznego leczenia CIPN [54]. Lekiem uzyskującym największe rekomendacje ze względu na efekt farmakologiczny (redukcja bólu) okazała się być duloksetyna (*inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, SNRI*). W przytoczonym badaniu, Smith i wsp. uzyskali u 59% pacjentów zmniejszenie dolegliwości bólowych w ciągu 5-tygodniowej terapii duloksetyną, w porównaniu do 38% pacjentów przyjmujących placebo [59]. Do leków pierwszego rzutu, obok duloksetyny, należą: 1) gabapentyna i pregabalina oraz 2) trójcykliczne leki przeciwdepresyjne - amitryptylina i nortryptylina (lek w Polsce niedostępny). Opioidy nie są zalecane do długotrwałej terapii bólu neuropatycznego i powinny być stosowane w drugiej kolejności [60]. Dotychczas zebrane dane wstępnie sugerują, że suplementacja witaminą E, glutaminą lub glutationem może osłabić rozwój CIPN. Wymagana jest jednak dalsza obserwacja przed wprowadzeniem tych substancji do powszechnie stosowanej terapii [53].

Najnowsze badania genetyczne wskazują również na możliwość współwystępowania predyspozycji do rozwoju CIPN. Polimorfizmy genów kodujących białka transportujące leki czy też cytochromy, wpływają na ryzyko rozwoju opisywanej jednostki. Dla przykładu, genotypy *ABCB1 3435 TT* (gen kodujący glikoproteinę P) i genotyp *CYP3A4 392 AA/AG* (jeden z cytochromów P450) są związane z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju neuropatii u pacjentów z rakiem piersi, leczonych chemioterapeutykami z grupy taksanów. Wykazano, że polimorfizm w obrębie genu *CEP72* (odpowiedzialnego za białko centrosomalne) zwiększa ryzyko i stopień nasilenia neuropatii występującej w trakcie leczenia winkrystyną. Ponadto, dobrze udokumentowana jest wyjątkowa wrażliwość na winkrystynę pacjentów z chorobą Charcota, Mariego i Tootha typu 1A („strzałkowy zanik mięśni”, choroba z grupy neuropatii dziedzicznych, związana z mutacją w genie *PMP22*); nawet pojedyncza dawka winkrystyny może doprowadzić do rozwoju znacznego osłabienia u dotąd bezobjawowych nosicieli. Niektóre z polimorfizmów (gen *PKNOX1* związany z białkiem Homeobox; gen *CBS*, kodujący enzym syntazę β -cystationionową), zostały powiązane z neuropatią o wczesnym początku, wywołaną bortezomibem. Identyfikacja wariantów wybranych genów, pozwala sądzić, że ich obecność może predysponować do rozwinięcia objawów obwodowej neuropatii w trakcie chemioterapii. Być może umożliwi to identyfikację szczególnie narażonych osób i wybór optymalnego chemioterapeutyku jeszcze przed wdrożeniem leczenia [61].

8. Ból głowy związany z żuciem gumy do żucia

Przewlekłe bóle głowy są popularne zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Najczęściej współtowarzyszą zmianom pogody, menstruacji, stresowi, a u dzieci nadmiarowi gier komputerowych, hałasowi, czytaniu książek oraz ekspozycji na dym tytoniowy. Jak donoszą Watemala i wsp. jedną z przyczyn może być żucie gumy lub sama guma do żucia. W badaniu uczestniczyło 30 nastolatków, którzy przewlekłe żuli gumę (co najmniej godzinę dziennie) oraz u których występowały nawracające ataki bólu głowy. Po zaprzestaniu tego nawyku u 87% (26 osób) doszło do częściowej poprawy, zaś aż u 63% (19 osób) doszło do całkowitego ustąpienia bólów głowy.

Prawdopodobnie żucie gumy nadwyręża stawy skroniowo-zuchwowe oraz napięcie mięśni żwaczy, co prowadzi do bólu głowy typu napięciowego. Innym czynnikiem podejrzanym o wywoływanie objawów jest aspartam. Jest to substancja słodząca używana w produkcji gum do żucia, cukierków oraz słodkich napojów. Przeciwno tej patogenezie przemawia jednak fakt, że ból głowy zależy od czasu żucia gumy, podczas gdy cała zawartość aspartamu zostaje wchłonięta już podczas kilku pierwszych minut od rozpoczęcia żucia.

Warto zwrócić uwagę na ten nawyk u pacjentów, którym dokuczają bóle głowy, ponieważ jest to czynnik łatwy do zidentyfikowania oraz wyeliminowania [65].

9. Podsumowanie i wnioski

- Stosowanie leków, oprócz działania terapeutycznego, niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Niektóre z nich są częste i powszechnie znane, zaś inne występują rzadko, a klinicyści często nie są świadomi ich występowania. Omówione powyżej przykłady możliwości wystąpienia bólu u pacjentów w trakcie farmakoterapii, obrazują jak różny charakter mogą przybierać działania niepożądane. Należy podkreślić konieczność zgłaszania takich przypadków do Ośrodka Monitorującego Działania Niepożądane Leków. Umożliwi to nie tylko ocenę ryzyka stosowania omawianej grupy leków, ale będzie pomocne podczas korygowania ustaleń dotyczących przeciwwskazań, czynników ryzyka oraz możliwych interakcji preparatów.
- Obowiązujące w Polsce prawo nakłada na osoby wykonujące zawody medyczne obowiązek zgłaszania działań niepożądanych leków. Ciężkie działania niepożądane to każde szkodliwe zdarzenie występujące u pacjenta, który przyjął jakąkolwiek dawkę leku i powodujące:
 - ◇ zgon,
 - ◇ zagrożenie życia,
 - ◇ konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie,
 - ◇ trwałą lub znaczny uszczerbek na zdrowiu,
 - ◇ wadę wrodzoną,
 - ◇ inne, które lekarz według stanu wiedzy uzna za ciężkie.

Każde ciężkie działanie niepożądane leku powinno być bezwzględnie zgłoszone w terminie do 15 dni od wystąpienia. W celu zgłoszenia działania niepożądanego należy skontaktować się z Regionalnym Ośrodkiem Monitorującym Działania Niepożądane Leków, który w województwie zachodniopomorskim znajduje się przy Katedrze Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, pod adresem al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, pokój 22. Możliwy jest kontakt drogą telefoniczną pod numerami tel. 91 4661856 oraz 91 4661605 lub mailową rom@pum.edu.pl. Więcej informacji można uzyskać na stronie internetowej ośrodka: www.pum.edu.pl/dnl.

Literatura

- [1] Kurita G.P., Pimenta C.A.: *Compliance with chronic pain treatment: study of demographic, therapeutic and psychosocial variables*. *Arq Neuropsiquiatr.* (2003), 61(2B): 416-25.
- [2] Westergaard M.L., Glümer C., Hansen E.H., Jensen R.H.: *Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey*. *Cephalalgia.* (2016), 36(1): 15-28.
- [3] Sinclair A.J., Sturrock A., Davies B., Matharu M.: *Headache management: pharmacological approaches*. *Practical Neurology.* (2015), 15(6): 411-423.
- [4] Munksgaard SB., Jensen R.H.: *Medication overuse headache*. *Headache.* (2014), 54(7): 1251-1257.
- [5] Srikiatkachorn A., le Grand S.M., Supornsilpchai W., Storer R.J.: *Pathophysiology of medication overuse headache - an update*. *Headache.* (2014), 54(1): 204-210.
- [6] Westergaard M.L., Hansen E.H., Glümer C., Jensen R.H.: *Prescription pain medications and chronic headache in Denmark: implications for preventing medication overuse*. *Eur J Clin Pharmacol.* (2015), 71(7): 851-860.
- [7] Chiang C.C., Schwedt T.J., Wang S.J., Dodick D.W.: *Treatment of medication-overuse headache: A systematic review*. *Cephalalgia.* (2016), 36(4): 371-386.

- [8] Lucchesi C., Baldacci F., Cafalli M., Chico L., Lo Gerfo A., Bonuccelli U., Siciliano G., Gori S.: *Evidences of reduced antioxidant activity in patients with chronic migraine and medication-overuse headache*. *Headache*. (2015), 55(7): 984-991.
- [9] Westergaard M.L., Hansen E.H., Glümer C., Olesen J., Jensen R.H.: *Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review*. *Cephalalgia*. (2014), 34(6): 409-425.
- [10] Evers S., Jensen R.; European Federation of Neurological Societies.: *Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS headache panel*. *Eur J Neurol*. (2011), 18(9): 1115-1121.
- [11] Taghdiri F., Togha M., Razeghi Jahromi S., Paknejad S.M.: *Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial*. *Headache*. (2015), 55(1): 128-135.
- [12] Weatherall M.W., Telzerow A.J., Cittadini E., Kaube H., Goadsby P.J.: *Intravenous aspirin (lysine acetylsalicylate) in the inpatient management of headache*. *Neurology*. (2010), 75(12): 1098-1103.
- [13] Mendelson J., Flower K., Pletcher M.J., Galloway GP.: *Addiction to prescription opioids: characteristics of the emerging epidemic and treatment with buprenorphine*. *Exp Clin Psychopharmacol*. (2008), 16 (5): 435-441.
- [14] Tompkins D.A., Campbell C.M.: *Opioid-induced hyperalgesia: Clinically relevant or extraneous research phenomenon?* *Curr Pain Headache Rep*. (2011), 15(2): 129-136.
- [15] Shy M.E., Frohman E.M.: *Quantitative sensory testing. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology* (2003), 60(6), 898-904.
- [16] Célèrier E., Laulin J.P., Corcuff .JB., Le Moal M., Simonnet G.: *Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process*. *J Neurosci.*, (2001), 21(11), 74-80.
- [17] Vorobeychik Y., Chen L., Bush M.C., Mao J.: *Improved opioid analgesic effect following opioid dose reduction*. *Pain Med.*, (2008), 9(6), 724-727.
- [18] Yi-Lin Zhao, Shao-Rui Chen, Hong Chen, Hui-Lin Pan: *Chronic opioid potentiates pre-synaptic but impairs postsynaptic N-Methyl-d-aspartic acid receptor activity in spinal cords. Implications for opioid hyperalgesia and tolerance*. *J Biol Chem*. (2012), 287(30), 25073-25085.
- [19] Compton P., Kehoe P., Sinha K., Torrington M.A., Ling W.: *Gabapentin improves cold-pressor pain responses in methadone-maintained patients*. *Drug Alcohol Depend*. (2010), 109(1-3), 213-219.
- [20] Middleton C., Harden J.: *Acquired pharmacodynamic opioid tolerance: a concept analysis*. *J Adv Nurs*. (2014), 70(2), 272-281.
- [21] Cleophas T.J., Niemeyer M.C., van der Wall E.E., van der Meulen J.: *Nitrate-induced headache in patients with stable angina pectoris: beneficial effect of starting on a low dosage. 5-ISMN headache study group*. *Angiology*. (1996), 47(7): 679-685.
- [22] Bagdy G., Riba P., Kecskeméti V., Chase D., Juhász G.: *Headache-type adverse effects of NO donors: vasodilation and beyond*. *Br J Pharmacol*. (2010), 160(1): 20-35.
- [23] Christiansen I., Iversen H.K., Olesen J.: *Headache characteristics during the development of tolerance to nitrates: pathophysiological implications*. *Cephalalgia*. (2000), 20(5): 437-444.
- [24] Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A., Olajos S., Jakab B., Nemeth J., Szolcsanyi J., Vitrai J., Bagdy G.: *NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release*. *Pain*. (2003), 106(3): 461-470.

- [25] Ahern G.P., Klyachko V.A., Jackson M.B.: *cGMP and S-nitrosylation: two routes for modulation of neuronal excitability by NO*. Trends Neurosci. (2002), 25(10): 510-517.
- [26] Kuzawińska O., Lis K., Cessak G., Bałkowiec-Iskra E.: *Znaczenie CGRP w patogenezie i leczeniu migreny*. Farmakoter Psychiatr Neurol. (2015), 31(2): 127-140.
- [27] Becker W.J.: *Acute Migraine Treatment in Adults*. Headache. (2015), 55(6): 778-793.
- [28] Dodick D., Lipton R.B., Martin V., Papademetriou V., Rosamond W., Maassen van Den-Brink A., Loutfi H., Welch K.M., Goadsby P.J., Hahn S., Hutchinson S., Matchar D., Silberstein S., Smith T.R., Purdy R.A., Saiers J.; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel.: *Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine*. Headache. (2004), 44(5): 414-425.
- [29] Thadani U., Rodgers T.: *Side effects of using nitrates to treat angina*. Expert opin drug saf. (2006), 5(5): 667-674.
- [30] Evers S., Afra J., Frese A., Goadsby P.J., Linde M., May A., Sándor P.S.: *EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force*. Eur J Neurol. (2006), 13(6): 560-572.
- [31] Evers S., Afra J., Frese A., Goadsby P.J., Linde M., May A., Sándor P.S.: *EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force*. Eur J Neurol. (2009), 16: 968-981.
- [32] Evans M., Rees A.: *Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle*. Drug-Safety. (2002) 25: 649.
- [33] Tiwari A., Bansal V., Chugh A., Mookthiar K.: *Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation*. Expert Opinion on Drug Safety. (2006), 5, 651-666.
- [34] Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H.: *Statin-associated myopathy*. JAMA. (2003), (13), 1681-1690.
- [35] Ucar M., Mjorndal T., Dahlqist R.: *HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity*. Drug Safety. (2000), 22 (6), 441-457.
- [36] Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H.: *Statin-associated myopathy*. JAMA, (2003), 289, (13), 1681-1690.
- [37] Brown M.S.: *Coenzyme Q10 with HMG-CoA reductase inhibitors*. USA patent, (1990).
- [38] Sathasivam S.: *Statin Induced myotoxicity*. Eur J intern Med. (2012), 23, (4), 317-324.
- [39] Grable-Esposito P., Katzberg H.D., Greenberg S.A., Srinivasan J., Katz J., Amato A.A.: *Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins*. Muscle Nerve. (2010), 41(2), 185-190.
- [40] Pasternak R.C., Smith Jr S.C., Bairey-Merz C.N., Grundy S.M., Cleeman J.I., Lenfant C.: *Clinical advisory on the use and safety of statins*. Stroke (2002), 33, 2337-2341.
- [41] Rosenson R.S.: *Current overview of statin-induced myopathy*. Am J Med 2004;116: 408-416.
- [42] Davidson M.H., Robinson J.G.: *Safety of aggressive lipid management*. J Am Coll Cardiol (2007), 49, 1753-1762.
- [43] Bottorff M. *Statin safety and drug interactions: clinical implications*. Am J Cardiol. (2006), 97, 27-31.
- [44] Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schafer-Korting M.: *Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera*. Stuttgart, (2005), 39-48.
- [45] Yildirim P.: *Association patterns in open data to explore ciprofloxacin adverse events*. Appl Clin Inform. (2015), 6(4), 728-747.
- [46] Kim G.K.: *The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: What does the clinician need to know?* J Clin Aesthet Dermatol. (2010), 3(4), 49-54.
- [47] WHO Pharmaceuticals Newsletter. (2003), 1.

- [48] Corrao G., Zambon A., Bertù L., Mauri A., Paleari V., Rossi C., Venegoni M.: *Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study*. Drug Safety. 2006, 29(10), 889-896.
- [49] Williams R.J., Attia E., Wickiewicz T.L., Hannafin J.A.: *The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism*. Am J Sports Med. (2000), 28(3), 364-369.
- [50] Damuth E., Heidelbaugh J., Malani P.N., Cinti S.K.: *An elderly patient with fluoroquinolone-associated achilles tendinitis*. Am J Geriatr Pharmacother. (2008), 6(5), 264-268.
- [51] Boyle P., Levin B.: *World Cancer Report*. International Agency for Research on Cancer. (2008).
- [52] Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E., Fleming G.F.: *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress*. Gynecologic oncology. (2016), 140(1): 176-183.
- [53] Wolf S., Barton D., Kottschade L., Grothey A., Loprinzi C.: *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies*. Eur J Cancer. (2008), 44(11): 1507-1515.
- [54] Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V., Lin C.S., Friedlander M.L., Cassidy J., Koltzenburg M., Kiernan M.C.: *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis*. CA Cancer J Clin. (2013), 63(6): 419-437.
- [55] Ezendam N.P., Pijlman B., Bhugwandass C., Pruijt J.F., Mols F., Vos M.C., Pijnenborg J.M., van de Poll-Franse L.V.: *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry*. Gynecol Oncol. (2014), 135(3): 510-517.
- [56] Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., Berghorn E.J., Lieberman F.: *Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. Semin Oncol. (2006), 33(1): 15-49.
- [57] Wang X.M., Lehky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G.: *Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy*. Cytokine. (2012), 59(1): 3-9.
- [58] Areti A., Yerra V.G., Naidu V., Kumar A.: *Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy*. Redox Biology. (2014), 2: 289-295.
- [59] Smith E.M.L., Pang H., Cirrincione C., et al.: *Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial*. JAMA. (2013), 309(13): 1359-1367.
- [60] Kim J.H., Dougherty P.M., Abdi S.: *Basic science and clinical management of painful and non-painful chemotherapy-related neuropathy*. Gynecol Oncol. (2015), 136(3): 453-459.
- [61] Cioroiu C., Weimer L.H.: *Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. Curr Neurol Neurosci Rep. (2017), 17(6): 47.
- [62] Kerckhove N., Collin A., Condé S., Chaletex C., Pezet D., Balayssac D.: *Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: A Comprehensive literature review*. Front Pharmacol. (2017); 8: 86.
- [63] Ali A.K.: *Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis*. Ann Epidemiol. (2014), 24(4), 279-285.
- [64] Tome A.M., Filipe A.: *Quinolones, review of psychiatric and neurological adverse reactions*. Drug Saf. (2011), 34(6), 465-488.
- [65] Watemberg N., Matar M., Har-Gil M., Mahanajah M.: *The influence of excessive chewing gum use on headache frequency and severity among adolescents*. Pediatric Neurology, (2014), 50 (1), 69-72.
- [66] Yi P., Przybylowski P.: *Opioid induced hyperalgesia*. Pain Med, (2015), 16, 32-36.