

**Sylwester Mordarski**

Poradnia Leczenia Bólu, Uniwersytecka Przychodnia Specjalistyczna, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

# Czym się kierować przy wyborze leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych

## What is the guideline when choosing a drug from the group of non-steroidal inflammatory drugs?

### Streszczenie

Nie można jednoznacznie przewidzieć, który spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) będzie najlepiej tolerowany przez konkretnego pacjenta. Nie wykazano także istotnej różnicy w działaniu przeciwbólowym pomiędzy poszczególnymi NLPZ. Po dokonaniu wyboru NLPZ jego dawkę powinno się stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia wyraźnej ulgi w bólu lub zalecanej dawki maksymalnej. Czas działania przeciwbólowego nie zawsze koreluje z czasem półtrwania w surowicy krwi, dlatego przy dobieraniu dawkowania oraz odstępów pomiędzy dawkami leku klinicysta powinien się kierować odpowiedzią pacjenta na leczenie. Ponieważ NLPZ wykazują efekt sufitowy, przed przerwaniem leczenia tą grupą leków należy wprowadzić inny, gdy u pacjenta obserwuje się niewystarczającą kontrolę bólu po osiągnięciu dawki maksymalnej. Stosowaniu NLPZ towarzyszą niegroźne (niestrawność, zgaga, nudności, wymioty, anoreksja, zaparcie, ból brzucha) i poważne (krwawienie, owrzodzenie, perforacja) działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Podczas przewlekłego stosowania NLPZ należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia zaburzenia funkcji lub toksycznego uszkodzenia wątroby i nerek. Wstępny wybór NLPZ powinien być oparty na skuteczności i bezpieczeństwie.

### Słowa kluczowe

NLPZ, mechanizm działania, działania niepożądane, wybór leku, ból przewlekły

### Abstract

It is impossible to predict which NSAID will be best tolerated by a particular patient; no particular NSAID has demonstrated superiority over others for pain relief. Once an NSAID has been selected, the dose should be increased until pain has been relieved or the maximal recommended dose has been achieved. The duration of analgesia does not always correlate with the serum half-life of the NSAID. Therefore, the response of the patient should guide the clinician in selecting dosing intervals of these agents. Because NSAIDs have ceiling effects to their efficacy, if a patient does not respond to the maximal dose of one NSAID, another should be tried before discontinuation of NSAID therapy. The use of NSAIDs has been associated with both minor (dyspepsia, heartburn, nausea, vomiting, anorexia, constipation, and abdominal pain) and major (bleeding, ulceration, and perforation) gastrointestinal toxicities. Hepatic and renal dysfunction or toxicity, which can occur at any time in the course of NSAID therapy, are of particular concern during long-term use. The initial choice of NSAID should be based on the efficacy and safety.

### Key words

NSAID, mechanism of action, side effect, drug selection, chronic pain

## Wstęp

Zmiany zwyrodnieniowe kostno-stawowe, zmiany w mięśniach, czynnik nerwowy i psychiczna reakcja na doznania bólowe to cztery główne mechanizmy odpowiedzialne za ból przewlekły. W konkretnym przypadku trudno jest ustalić, który z tych komponentów ma największy udział. W praktyce oznacza to, że w postępowaniu leczniczym należy uwzględnić wszystkie te mechanizmy.

Leczenie bólu w wieku podeszłym niewiele różni się od postępowania u ludzi młodszych. Różnice dotyczą patomechanizmu bólu, gorszej tolerancji leków (w tym przeciwbólowych) oraz wyraźnie większej liczby objawów niepożądanych. Obecnie medycyna dysponuje dość dużym arsenałem różnych metod walki z bólem, jednak ich efektywność w bólu przewlekłym nie jest w pełni zadowalająca. Najczęściej zaleca się łączenie kilku metod, np. farmakoterapii, technik inwazyjnych i fizykoterapii.

## Ocena bólu

Kliniczna ocena bólu jest bardzo trudna. Wymaga dużego doświadczenia i dobrej znajomości zagadnienia. Badając odczucia bólowe, należy pamiętać, że są one indywidualne u każdego pacjenta. Ocena powinna się opierać na stałych parametrach bólu, którymi są jego cechy kliniczne: lokalizacja, natężenie, czas trwania i jakość. Należy badać także reakcje na ból, zwłaszcza reakcję psychiczną i reakcję obronną ze strony mięśni oraz reakcję ze strony układu autonomicznego.

Lokalizacja bólu jest podstawą wstępnego działania diagnostycznego, a także częstym kryterium klasyfikacji bólu. Natężenie to cecha najtrudniejsza do oceny i najbardziej indywidualna, zmienna, zależna od wielu czynników wewnętrznych i zewnętrznych. W ocenie natężenia bólu należy brać pod uwagę te czynniki, które mogą mieć wpływ na tę cechę. Dotychczas nie znaleziono żadnej obiektywnej metody pomiaru natężenia bólu, a w praktyce klinicznej używane są różne skale subiektywne. Są to skale liczbowe (np. od 0 do 10) czy analogowe (od zera do najsilniejszego bólu doznanego w życiu). Czas trwania bólu jest cechą wymierną i obiektywną. Według tego kryterium można dzielić ból na ostry, podostry i przewlekły oraz na ciągły i napadowy. Na podstawie czasu trwania i natężenia można wykreślić obraz bólu charakteryzujący różne jego postaci kliniczne oraz dynamikę. Jakość to cecha, która może wskazywać na pochodzenie bólu. Ból piekący, palący pochodzi zwykle z powłok ciała, ból rozpierający, rozsadzający, trudny do lokalizacji jest znamieny dla narządów

wewnętrznych, ból kurczowy ma najczęściej pochodzenie mięśniowe, ból rwący wskazuje na uszkodzenie nerwu lub korzenia, pulsowanie jest znamienne dla bólu pochodzenia naczyniowego.

## Leczenie bólu – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Rozpoczynając leczenie farmakologiczne, najpierw trzeba poznać mechanizm bólu i do niego dopasować mechanizm działania leku. Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) polega głównie na hamowaniu prostaglandyn. Jest to mechanizm obwodowy, dlatego leki te są zalecane w bólu pochodzenia receptorowego, szczególnie w bólu kostno-stawowym. Najczęstszą chorobą, w której stosuje się NLPZ, jest choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS), której częstość występowania zwiększa się z wiekiem.

Bardzo trudno jest leczyć ból przy użyciu jednego leku, nie można też stosować leków przeciwbólowych w nieograniczonych dawkach ze względu na często występujący efekt pułapowy lub z powodu obaw o bezpieczeństwo i tolerancję leczenia. Wybór właściwego leku przeciwbólowego i jego postaci zależy od: szacowanego czasu terapii, rodzaju i stopnia nasilenia bólu, hipotetycznego ryzyka użycia danego leku, schorzeń współistniejących i stosowanych w związku z tym leków oraz skuteczności wcześniejszej terapii przeciwbólowej.

W farmakoterapii bólu wykorzystuje się związki uśmierzające niektóre postaci bólu poprzez hamowanie powstawania bodźców w układzie nocyceptywnym. Najczęściej są to NLPZ, często określane jako leki pierwszego rzutu. Do niedawna uważano, że efekt przeciwbólowy NLPZ jest wynikiem zahamowania enzymów syntetyzujących prostaglandyny i że ulga w bólu może być efektem drugorzędym, zależnym od stopnia opanowania zapalenia. Obecnie jednak wiadomo, że NLPZ wywierają działanie przeciwbólowe nie tylko poprzez obwodowe hamowanie syntezy prostaglandyn, ale także przez złożone mechanizmy obwodowe i centralne [1].

### Działanie obwodowe

Produkcja prostaglandyn rozpoczyna się od fosfolipidów w błonie komórkowej, które są prekursorami kwasu arachidonowego. W tym cyklu NLPZ hamują enzym cyklooksygenazę. Występują dwie strukturalnie odmienne formy cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2. COX-1 jest enzymem „porządkowym” – jest obecna

we wszystkich tkankach i uczestniczy w podstawowych przemianach, zwłaszcza w syntezie prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka i łożysku naczyniowym nerki oraz syntezie tromboksanu  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) w płytkach krwi. Skutkiem zahamowania tego enzymu są więc takie działania niepożądane, jak krwawienia, upośledzenie funkcji nerek i owrzodzenia przewodu pokarmowego. COX-2 jest formą indukowalną, wywołaną przez stan zapalny [2]. Ponieważ COX-2 jest obecna w komórkach zapalnych, początkowo przypuszczano, że hamuje prawdopodobny mechanizm działania przeciwbólowego NLPZ. W pracach z ostatnich lat, w których szukano odpowiedzi na to pytanie, nie stwierdzono jednak zasadniczych różnic w klinicznej skuteczności pomiędzy NLPZ wskazujących na przewagę aktywności w stosunku do COX-1 lub COX-2 [3]. Wykazano natomiast różnice dotyczące prawdopodobieństwa wywołania nadżerek błony śluzowej żołądka i przepływu nerkowego krwi oraz ryzyka krwawienia. Ogólnie COX-2 są mniej toksyczne, chociaż istnieją wyjątki.

#### Działanie centralne

Istnieją dowody, że NLPZ mają także centralny mechanizm działania [2, 4, 5]. Z badań nad zwierzętami wynika, że po podaniu nardzeniowym NLPZ działają 100–1000 razy silniej niż po podaniu ogólnoustrojowym [6]. W badaniach porównawczych nardzeniowo podane ketorolak i morfina wykazują raczej współdziałanie niż oddziaływanie addytywne [5]. Podpajęczynówkowa iniekcja ibuprofenu lub kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA) znosi nadwrażliwość na ból wywołany przez N-metyl-D-asparaginian (NMDA), D,L-alfa-amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksalon (AMPA), kwas propionowy i substancję P [6]. Udowodniono liczne mechanizmy centralnego działania NLPZ, np. hamujący wpływ na centralną syntezę prostaglandyn, mechanizmy opioidowe, serotonergiczne [7].

Mechanizm działania NLPZ w analgezji jest więc prawdopodobnie wielokierunkowy, ze skutkami zarówno obwodowymi, jak i centralnymi, a hamowanie prostaglandyn jest tylko jednym z jego komponentów.

#### Wytyczne kliniczne

Wybór najbardziej odpowiedniego NLPZ może być trudny. W reumatologii nie ma jeszcze powszechnej zgody co do polecanej listy NLPZ, która najlepiej spełniałaby oczekiwania pacjentów.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne najczęściej stosuje się w formie doustnej, ale są także dostępne

w formie pozajelitowej i doodbytniczej. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się również ich stosowaniu miejscowemu. Skuteczność tych leków jest zmienna. Nie stwierdzono ryzyka rozwoju tolerancji, niemniej występuje tzw. efekt sufitowy (zwiększenie dawki powyżej pewnego poziomu nie powoduje dodatkowego działania przeciwbólowego, natomiast mogą narastać działania niepożądane). W związku z tym w przypadku zbyt słabego działania przeciwbólowego należy rozważyć stosowanie NLPZ w skojarzeniu z paracetamolem, metamizolem lub z opioidem.

Działania niepożądane i farmakokinetyka poszczególnych leków są różne, wykazano także różnice w tempie wchłaniania i metabolizmu. Ogółem korelacja między działaniem przeciwzapalnym a przeciwbólowym jest mała, co być może nie jest zaskakujące, gdy weźmie się pod uwagę różne mechanizmy działania. Są jednak pewne zasady, które mogą pomóc klinicyście w dokonaniu właściwego wyboru. Przy wyborze leku należałoby rozważyć prostotę dawkowania, zadowalającą tolerancję, względnie niską toksyczność, a przede wszystkim skuteczność.

Lekarz musi wybrać spośród wielu NLPZ taki lek, który będzie najskuteczniejszy w terapii danego zespołu bólowego. Ponieważ jest w stanie ocenić skuteczność danego NLPZ dopiero po jego podaniu, ważne jest staranne zebranie wywiadu dotyczącego stosowanych w przeszłości leków z tej grupy, ich skuteczności, tolerancji i objawów niepożądanych. Dokonując wyboru leku, należy zwrócić szczególną uwagę na zrównoważenie jego działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego z działaniami niepożądanymi. Nie bez znaczenia jest także farmakoterapia stosowana w związku z chorobami współistniejącymi z uwagi na ryzyko interakcji.

W celu ułatwienia wyboru leku zaproponowano praktyczny podział kliniczny NLPZ:

- słabe z krótkim okresem półtrwania ( $T_{1/2}$ ) – ibuprofen i ASA,
- umiarkowane (pośrednia siła i pośredni  $T_{1/2}$ ) – naproksen,
- silne z krótkim  $T_{1/2}$  – diklofenak, indometacyna, ketoprofen, lornoksykam,
- silne z długim  $T_{1/2}$  – piroksydam,
- wybiórcze – celekoksyb i parekoksyb (prolek waldekoksybu do podawania dożylnie).

#### Bezpieczeństwo stosowania NLPZ

Jednym z preferowanych przez lekarzy i pacjentów leków o wysokiej skuteczności i krótkim okresie pół-

trwania jest ketoprofen, należący do grupy klasycznych NLPZ. Ma on szerokie zastosowanie kliniczne w dolegliwościach bólowych towarzyszących chorobom zwyrodnieniowym stawów oraz w reumatoidalnym zapaleniu stawów właśnie z powodu silnego działania przeciwbólowego oraz krótkiego okresu półtrwania [8]. Często podnoszona jest kwestia jego profilu bezpieczeństwa, która wymaga weryfikacji ze względu na szeroką dostępność leku. Należałoby się zastanowić, jaką pozycję wśród innych NLPZ zajmuje ketoprofen pod względem ryzyka najczęstszych powikłań związanych z ich stosowaniem, a także jacy pacjenci mogą odnieść korzyści z jego przyjmowania.

**Czy stosowanie ketoprofenu wiąże się z większym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z innymi NLPZ?**

W metaanalizie 28 badań opisujących powikłania dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego w związku ze stosowaniem NLPZ wykazano umiarkowane ryzyko dla ketoprofenu, porównywalne z nimesulidem i innymi NLPZ [9]. Także analiza włoskiej bazy danych dotyczących zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leków z grupy NLPZ z 2016 r. wykazała, że ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych było najniższe dla ibuprofenu i ketoprofenu [10]. W cytowanym badaniu do powikłań żołądkowo-jelitowych zaliczano: owrzodzenie żołądka i/lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, zapalenie dwunastnicy. Najczęściej zgłaszano ciężkie powikłania, wymagające hospitalizacji, wśród których największy odsetek stanowiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Najwięcej działań niepożądanych obserwowano u mężczyzn, osób starszych (po 60. roku życia), przyjmujących leki hipotensyjne oraz przeciwzakrzepowe. W tym samym czasie 38% pacjentów przyjmowało inne NLPZ przepisane przez lekarza lub dostępne bez recepty lekarskiej (*over-the-counter drug* – OTC). Bezpieczeństwo dla przewodu pokarmowego zależy również od dawki leku (szczególnie NLPZ dostępnych bez recepty), długości stosowania leku, ekspozycji na inne leki uszkadzające żołądek. Analiza wykazała, że NLPZ o krótkim okresie półtrwania w osoczu charakteryzują się relatywnie niskim ryzykiem wywoływania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Ketoprofen jako NLPZ o krótkim okresie półtrwania jest rekomendowany jako najbezpieczniejszy dla błony śluzowej przewodu pokarmowego.

**Czy stosowanie ketoprofenu wpływa na ryzyko hepatotoksyczności w większym stopniu niż stosowanie innych NLPZ?**

Przeprowadzone badania nie wykazały, aby ketoprofen odznaczał się wyższą hepatotoksycznością w porównaniu z innymi NLPZ. Ketoprofen należy do leków, które nie zwiększają istotnie ryzyka uszkodzenia wątroby. Ciężka niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania NLPZ [11].

**Czy stosowanie ketoprofenu wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z innymi NLPZ?**

Lindhardsen i wsp. [12] przeprowadzili badanie mające na celu określenie ryzyka występowania poważnych chorób sercowo-naczyniowych w związku ze stosowaniem NLPZ u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Badana populacja to 17 320 pacjentów z RZS oraz 69 280 osób w grupie kontrolnej, dopasowanej pod względem płci i wieku. Wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego związanego z leczeniem NLPZ definiowano jako: zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (łączony punkt końcowy badania). Średni okres obserwacji wynosił 4,9 roku. Stosowanie NLPZ określono na podstawie wydawanych recept – uwzględniono 10 najczęściej przepisanych leków z grupy NLPZ w Danii w czasie trwania badania: ibuprofen, diklofenak, etodolak, celekoksyb, piroksikam, rofekoksyb, naproksen, ketoprofen, nabumeton i indometacynę. Średni czas stosowania NLPZ u pacjentów z RZS wynosił ok. 15 miesięcy, a czas obserwacji grupy kontrolnej ok. 3 miesięcy. Stwierdzono, że stosowanie ketoprofenu, naproksenu i nabumetonu u pacjentów z RZS jest związane z niewielkim lub nawet zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie pozostałych NLPZ u pacjentów z RZS było związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym – od 11% do 35% w porównaniu z chorymi nieprzyjmującymi NLPZ, a w porównaniu z grupą kontrolną jeszcze wyższym. U pacjentów z RZS ketoprofen stosowany w dawce powyżej 100 mg/dobę nie zwiększa ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego [12].

Leki z grupy NLPZ mogą wpływać na wzrost ciśnienia tętniczego. Przyczyną jest zahamowanie produkcji prostaglandyn działających naczyniorozkurczowo i natriuretycznie, co prowadzi do retencji sodu i wody, a przez to do wzrostu ciśnienia tętni-

czego. Największym ryzykiem obarczeni są pacjenci starsi z niewydolnością serca lub z chorobami nerek. Ponadto stopień wzrostu ciśnienia zależy od rodzaju leku hipotensyjnego, jego dawki i czasu leczenia. Naproksen i indometacyna mogą wykazywać najsilniejsze działanie hipertensynogenne [13]. Poprzez swój mechanizm działania NLPZ mogą wywoływać objawy niewydolności serca. U chorych w III i IV klasie niewydolności serca wg NYHA są one przeciwwskazane. Najbardziej kardiotoksyczne NLPZ to: rofekoksyb, diklofenak i celekoksyb. Przeprowadzone badania nie wykazały również, aby ketoprofen odznaczał się wyższą nefrotoksycznością w porównaniu z innymi NLPZ. Ryzyko uszkodzenia nerek jest porównywalne dla wszystkich NLPZ. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania wszystkich leków z grupy NLPZ. Wskazuje się leki o krótszym czasie półtrwania (np. ketoprofen i sulindak) jako te, które mogą się charakteryzować mniejszą nefrotoksycznością [11, 14, 15].

#### **Czy można podawać ketoprofen równocześnie drogą doustną i miejscowo w postaci żelu?**

Podanie doustne ketoprofenu zapewnia odpowiedni poziom stężenia w surowicy krwi, a przez to działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne w dobrze unaczynionych tkankach. W chrząstce stawowej, która jest słabo unaczyniona, po podaniu miejscowym na dotknięty chorobą staw w postaci żelu stężenie ketoprofenu jest 4–7 razy większe niż po podaniu doustnym i uzyskuje się zadowalający efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny. Całkowita dawka dobową w takim łączonym postępowaniu nie powinna przekroczyć 200 mg [15].

#### **Podsumowanie**

Ketoprofen może być odpowiednim wyborem w leczeniu bólu ze względu na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa. W dawce do 200 mg/dobę wykazuje dobry profil bezpieczeństwa gastroenterologicznego. Może być preferowany zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy przyjmują ASA w małych dawkach. Możliwe jest równoczesne stosowanie ketoprofenu drogą doustną i na skórę w postaci żelu, pod rygorem nieprzekraczania całkowitej dobowej dawki 200 mg.

#### **Piśmiennictwo**

1. Arkininstall W, Sandler A, Groughnour B i wsp. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1995; 62: 178-196.
2. Wallace JL, Cerino G. The development of gastrointestinal-sparing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 405-406.
3. Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in Rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Art Rheum* 1996; 26: 435-446.
4. McCormack K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-43.
5. Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal actin of ketorolac, morphine, ST91, U50488H, L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1993; 79: 270-281.
6. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 136-146.
7. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52:suppl 5: S13-23.
8. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004; 296-305.
9. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35: 1127-1146.
10. Raffaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG i wsp. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res* 2016; 104: 108-114.
11. Rell K. Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia NLPZ. *Pediatr Med Rodz* 2011; 7: 41-48.
12. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1515-1521.
13. Tykarski A, Samborski W, Filipiak KJ, Kaczmarczyk J. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Choroby Serca i Naczyń* 2016; 13: 257-264.
14. Ungprasert P. What is the "safest" non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Am Med J* 2012; 3: 115-123.
15. Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Trudne sytuacje w leczeniu bólu: działania niepożądane, interakcje, błędy w farmakoterapii bólu, zasady kojarzenia leków przeciwbólowych. *Medycyna po Dyplomie* 2011; 10: 64-73.

#### **Adres do korespondencji:**

Sylwester Mordarski  
Poradnia Leczenia Bólu  
Uniwersytecka Przychodnia Specjalistyczna  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu  
ul. Borowska 213  
50-556 Wrocław  
tel.: 601 718 512  
e-mail: sylwester.mordarski@gmail.com

*Artykuł powstał we współpracy z Sandoz.  
PAIN/042/09-2018*