



Cykl „Farmakoterapia” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Marka Drożdżika,  
Kierownika Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Trudne sytuacje w leczeniu bólu: działania niepożądane, interakcje, błędy w farmakoterapii bólu, zasady kojarzenia leków przeciwbólowych

dr n. med. Jarosław Woroni<sup>1,3</sup>

prof. dr hab. med. Jan Dobrogowski<sup>2</sup>

prof. dr hab. med. Jerzy Wordliczek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>3</sup> Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 10(187): 64-73

**F**armakoterapia bólu prowadzona zgodnie z akceptowanymi standardami (drabina analgetyczna WHO, zalecenia krajowe Polskiego Towarzystwa Badania Bólu) prowadzi do uzyskania optymalnego efektu analgetycznego u około 90% leczonych pacjentów. W trakcie stosowania leków przeciwbólowych lekarz może napotykać różne sytuacje kliniczne, które powodują niemożność zapewnienia pacjentowi analgezji adekwatnej do jego potrzeb. Z praktyki wynika, że najczęstszymi problemami w farmakoterapii bólu są pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane, niekorzystne interakcje z innymi lekami oraz niewłaściwe kojarzenie leków w multimodalnej terapii bólu.<sup>1</sup>

## Niepożądane działania leków w farmakoterapii bólu

Działania niepożądane występują najczęściej podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należących do grupy nieopiodowych leków przeciwbólowych (NLPB).<sup>2</sup> Hamując syntezę prostaglandyn, NLPZ mogą powodować uszkodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, nerek, wątroby oraz spowodować niekorzystne zmiany w układzie krążenia (powikłania zakrzepowo-zatorowe, wzrost ciśnienia tętniczego, zaostrzenie niewydolności krążenia). Tam, gdzie jest to możliwe z uwagi na patomechanizm powstawania bólu, leki z grupy NLPZ warto zastępować NLPB pozbawionymi działaniami przeciwzapalnymi (paracetamol, metamizol).

Gdy musimy stosować leki z grupy NLPZ, aby zmniejszyć ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, warto pamiętać o istnieniu koksycybów i preferencyjnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), takich jak nimesulid i meloksykam. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrych powikłań naczyniowych stosunkowo bezpiecznymi NLPZ są naproksen oraz preferencyjne inhibitory COX-2.

Jeżeli jako lek przeciwbólowy stosujemy metamizol, należy pamiętać, że może on powodować agranulocytozę w mechani-

zmie idiosynkrazji. W trakcie stosowania praktycznie wszystkich NLPB mogą wystąpić osutki polekowe.

Podczas stosowania opioidowych leków przeciwbólowych (OLP) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są:

- nudności i wymioty
- zaparcia
- nadmierna sedacja
- świąd
- hiperalgezia.

Rzadko występującym (u 0,2% leczonych), jednak zagrażającym życiu pacjenta powikłaniem jest wystąpienie depresji oddechowej.

## Nudności i wymioty

Nudności i wymioty występują z dużą intensywnością u 15-30% osób leczonych opioidami, najczęściej na początku stosowania OLP oraz podczas zwiększania dawek leków. Zwykle chorzy tolerują te objawy, jednak część z nich wymaga wdrożenia leków przeciwwymiotnych. Nudności i wymioty częściej występują u kobiet. Mechanizm tych działań niepożądanych związany jest z wpływem opioidów na strefę chemoreceptyjną pola najdalszego. Inne istotne czynniki to gastropareza oraz stymulacja narządu przedślonkowego indukowane przez opioidy.

Z praktycznego punktu widzenia ważne jest, aby na początku stosowania opioidów pacjent otrzymał leki skuteczne w profilaktyce nudności i wymiotów (najczęściej stosowane zebrano w tabeli 1).

Warto pamiętać, że w przypadku stosowania tramadolu jako leku przeciwbólowego nie należy stosować metoklopramidu oraz antagonistów receptorów serotoninowych (5-HT<sub>3</sub>) w profilaktyce wymiotów z uwagi na niekorzystne interakcje o mechanizmie farmakokinetyczno-farmakodynamicznym.

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu nudności i wymiotów indukowanych opioidami

Lek	Zalecana dawka	Droga podania
Metoklopramid	10-20 mg co 4-6 godzin	Doustna, podskórna, dożylna
Lewomepromazyna	25-50 mg do 3 razy na dobę	Doustna, podskórna, dożylna
Haloperydol	0,5-2 mg co 6-12 godzin	Doustna, podskórna, dożylna
Lorazepam	0,5-2 mg	Doustna lub dożylna (nieдоступna w Polsce)
Dimenhydrinat	50-100 mg co 6-8 godzin	Doustna lub dożylna
Hydroksyzyna	25-50 mg co 6 godzin	Doustna
Ondansetron	4-8 mg 2 do 3 razy dziennie	Doustna, doodbytnicza, dożylna
Granisetron	1 mg dziennie	Doustna, dożylna
Deksametazon	4-20 mg/24 h w 2 dawkach podzielonych	Dożylna, doustna

Tabela 2. Leki przeczyszczające stosowane w zapobieganiu zaparciom indukowanym przez opioidy

Lek przeczyszczający	Dawkowanie
Sennozydy	8,6 mg sennozydów na noc, przy braku skuteczności do 6 tabletek na dobę
Bisakodyl	5 mg na noc, dawkę można zwiększyć do 30 mg na dobę doustnie
Dokuzynian sodu	100-300 mg 2 razy dziennie
Laktuloza	15-30 ml do 4 razy na dobę
Czopki glicerynowe	Doodbytniczo 1-3 g na dobę
Prokinetyki, np. cyzapryd, prukalopryd, renzapryd	Cyzapryd stosuje się 3 razy na dobę 5-10 mg. Uwaga! Lek może wydłużać odstęp QT

## Zaparcia

Wpływ opioidowych leków przeciwbólowych (OLP) na obwodowe receptory opioidowe zlokalizowane w przewodzie pokarmowym powoduje występowanie zaparc o charakterze atonicznym. Każdy pacjent, u którego rozpoczyna się stosowanie OLP, powinien obligatoryjnie otrzymać profilaktykę przeciwzaparcia, bez względu na drogę ich podania.

Leki stosowane w profilaktyce zaparc podczas stosowania opioidów zebrano w tabeli 2.

W leczeniu zaparc po opioidach stosuje się preparaty fosforanów sodu podawane zarówno drogą doodbytniczą, jak i doustną. W przypadku stosowania fosforanów należy monitorować funkcję nerek oraz oceniać jonogram z uwagi na możliwość wystąpienia hipernatriemii, hiperfosfatemii oraz hipokaliemii.

W cięższych przypadkach zaparc stosuje się również alwimopan oraz metylonaltrekson, antagonistów obwodowych receptorów opioidowych niepenetrujących przez barierę krew/mózg.

Jeżeli zaparcie utrudnia uzyskanie optymalnego efektu analgetycznego, należy pamiętać o możliwości zastosowania preparatów złożonych zawierających silny opioid razem z naloksonem. W Polsce dostępne jest połączenie oksykodonu z naloksonem. Preparaty tego typu są stosowane coraz częściej ze względu na znaczenie ośrodkowego działania opioidów indukującego za-

parcia. Jak wskazuje praktyka, zaparcia rzadziej powodują fentanyl oraz buprenorfina niż morfina.

## Nadmierna sedacja

W trakcie stosowania opioidów (OLP), szczególnie w bólu nie-nowotworowym, nadmierna sedacja może bardzo ograniczać normalną aktywność. Jeżeli sedacja utrudnia osiągnięcie skutecznego efektu analgetycznego, do terapii można włączyć leki zmniejszające nasilenie tego działania niepożądanego. Dostępne leki, które można stosować z tego wskazania, zebrano w tabeli 3.

Leków tych nie należy podawać na noc, gdyż mogą powodować bezsenność. Sedacja występuje rzadziej po zastosowaniu oksykodonu i buprenorfiny w porównaniu z innymi opioidami.

## Świąd

Świąd występuje u 2-10% pacjentów leczonych opioidami niezależnie od drogi podania, w tym u wszystkich pacjentów otrzymujących je zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo.<sup>3</sup> Najczęściej lokalizacja świądu po opioidach dotyczy skóry twarzy unerwionej przez gałęzie nerwu trójdzielnego, co wiąże się z dużą gęstością receptorów opioidowych w jądrze rdzeniowym nerwu trójdzielnego. Pacjenci otrzymujący opioidy najczęściej skarżą się na świąd w okolicy nosa i górnej części twarzy, jednak mogą występować przypadki świądu uogólnionego.

W leczeniu świądu po opioidach stosuje się:

- nalokson
- leki przeciwhistaminowe I generacji: dimetynden, hydroksyzyne, klemastynę, które oprócz działania na receptory H<sub>1</sub>, dodatkowo działają cholinolitycznie
- leki działające w mechanizmach serotonergicznym, w tym: antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub>, np. ondansetron oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)
- diklofenak
- propofol.

Przed rozpoczęciem dooponowego podawania opioidów zaleca się premedykację gabapentyną, która w takich przypadkach zmniejsza natężenie świądu, działając najprawdopodobniej poprzez układ GABA-ergiczny.

### Hiperalgacja

Hiperalgacja to zwiększona wrażliwość na bodźce bólowe. Nie stanowi ona częstego powikłania podczas stosowania OLP. Ważne jest rozróżnienie pomiędzy hiperalgacją a allodynią oznaczającą odczuwanie bólu po zadziaaniu bodźca, który wcześniej nie powodował wystąpienia uczucia bólu. Zarówno krótko-, jak długotrwała ekspozycja na działanie OLP może powodować hiperalgację ze względu na występowanie sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej. U pacjenta, u którego występuje hiperalgacja, podwyższenie dawki OLP powoduje nasilenie bólu. W hiperalgacji indukowanej lekami najistotniejsze są trzy mechanizmy:

- aktywacja ośrodkowego układu glutaminergicznego za pośrednictwem receptorów NMDA
- zwiększenie stężenia dynorfin w rdzeniu kręgowym
- ułatwienie przewodzenia bodźców zstępujących przez wrażliwe na opioidy neurony w rdzeniu kręgowym.

Ryzyko wystąpienia hiperalgacji zmniejsza stosowanie analgezji multimodalnej. Oznacza to, że nawet jeżeli ze względu na nasilenie bólu stosujemy OLP, to powinniśmy je łączyć z NLPB, np. paracetamolem oraz koanalgetykami.

W przypadku wystąpienia hiperalgacji podczas stosowania opioidów najlepiej przekazać pacjenta do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem bólu. Możemy wtedy:

- jeżeli to możliwe, zmniejszyć dawkę aktualnie stosowanego opioidu
- zamienić aktualnie stosowany OLP na buprenorfinę lub metadon
- zastosować antagonistów receptora NMDA – ketaminę, dekstrometorfan
- włączyć do leczenia gabapentynę
- zastosować lidokainę podawaną dożylnie.

Za każdym razem gdy spotykamy się z działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania OLP, możemy dokonać tzw. rotacji leków, czyli zamienić aktualnie stosowany lek na inny, zwykle o alternatywnym profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym.

Tabela 3. Leki zmniejszające nasilenie sedacji po zastosowaniu opioidów

Lek	Dawkowanie
Metylofenidat	2,5-30 mg w 2 dawkach podzielonych
Modafinil	100-600 mg/24 h
Donepezyl	2,5-15 mg/24 h

### Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu

W farmakoterapii bólu nierzadko spotykamy się z błędami, które z jednej strony mogą wpływać na skuteczność, a z drugiej na bezpieczeństwo leczenia.<sup>4</sup> I tak w przypadku stosowania NLPZ w leczeniu bólu zapominamy, że wywołują one tzw. efekt pułapowy – brak silniejszego działania przeciwbólowego po przekroczeniu określonej dawki, najczęściej dawki maksymalnej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego. A zatem za błąd należy uznać sytuację, w której dawkę leku podwyższa się ponad dawkę maksymalną, zamiast bądź zastosować lek o silniejszym działaniu przeciwbólowym (np. słaby opioid), bądź skojarzyć NLPZ z innym lekiem przeciwbólowym o innym punkcie uchwytu (np. paracetamol).

Często popełnianym błędem jest równoczesne stosowanie dwóch lub większej liczby NLPZ rzekomo dla zapewnienia lepszego działania przeciwbólowego. Skojarzenie takie nigdy nie będzie zwiększać efektu przeciwbólowego, natomiast bardzo zwiększa ryzyko działań niepożądanych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, wątroby i nerek.

Narządem, który może zostać uszkodzony przez NLPZ w związku z zahamowaniem syntezy prostaglandyn, są nerki. To właśnie prostaglandyny odpowiadają za regulację gospodarki wodno-elektrolitowej niezależnie od nawodnienia i podaży sodu. Natomiast gdy u pacjentów w podeszłym wieku, najczęściej w wyniku niewydolności krążenia, dochodzi do spadku efektywnej objętości wewnątrznaczyniowej i uaktywnienia układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu adrenergicznego, to właśnie prostaglandyny (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) modulują działanie naczynioskurczowe. U pacjentów w podeszłym wieku najczęstsze powikłanie, jakim jest ostra niewydolność nerek, może wystąpić już w kilka godzin od zażycia NLPZ. Szczególnie na to powikłanie są narażeni pacjenci w podeszłym wieku leczeni diuretykami. Błędem jest stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku NLPZ o długim okresie półtrwania, np. piroksykanu, lub NLPZ w postaci o przedłużonym działaniu, które na dłuższy czas wyłączają regulację prostaglandynową. Oprócz niewydolności nerek NLPZ mogą powodować zatrzymanie wody, co zwiększa ryzyko zaostrzenia niewydolności serca.

Wynika z tego, że skojarzenie NLPZ z inhibitorami ACE (*angiotensin converting enzyme*) lub sartanami należy uznać za niewłaściwe z następujących przyczyn:

1. NLPZ hamują oddziaływanie na naczynia leków modyfikujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron,

pogarszając przez to skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca.

2. NLPZ stosowane równocześnie z inhibitorami ACE i sartanami mogą upośledzać funkcję nerek, w szczególności u osób w podeszłym wieku, a ryzyko wystąpienia niewydolności nerek wzrasta dodatkowo, gdy oprócz wymienionych leków pacjent przyjmuje diuretyki pętlowe.
3. Zastosowanie NLPZ łącznie z inhibitorami ACE lub sartanami zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.
4. Upośledzenie funkcji nerek u pacjentów stosujących NLPZ skojarzone z inhibitorami ACE lub sartanami prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania leków, które są wydalane przez nerki, i w niektórych przypadkach może doprowadzić do wystąpienia toksyczności kumulacyjnej.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą również antagonizować antyagregacyjne działanie kwasu acetylosalicylowego, dlatego ich stosowanie u pacjentów wymagających leczenia antyagregacyjnego jest błędem. Wyjątkami są naproksen i meloksikam, które wydają się być bezpieczne w tej populacji.

Warto także przypomnieć, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą oraz niewydolnością serca NLPZ należy stosować wyłącznie w przypadku braku alternatywy terapeutycznej, w najmniejszych skutecznych dawkach, możliwie jak najkrócej.

W przypadku ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego indukowanego przez NLPZ jedyną skuteczną metodą zapobiegania temu powikłaniu jest podawanie inhibitorów pompy protonowej lub mizoprostolu. W nielicznych badaniach wykazano skuteczność famotydyny, natomiast błędne jest stosowanie w tym celu leków z grupy antacida (neutralizujących kwas solny w żołądku) oraz ranitydyny, która w stosowanych w terapii dawkach nie zabezpiecza górnego odcinka przewodu pokarmowego przed uszkodzeniem przez NLPZ, natomiast może maskować jego objawy. Za błąd należy uznać także brak zabezpieczenia pacjenta przed krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas stosowania NLPZ z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Zarówno SSRI, jak i SNRI hamują wychwyt zwrotny serotoniny do płytek krwi, przez co zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia podczas ich łącznego stosowania z lekami gastrotoksycznymi, a w szczególności NLPZ. Płytką pozbawioną serotoniny posiada ograniczoną aktywność hemostatyczną, gdy w przewodzie pokarmowym wystąpi indukowane lekami krwawienie. U pacjentów przyjmujących łącznie SSRI i SNRI z NLPZ zaleca się równoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, najlepiej pantoprazolu, z uwagi na najmniejsze ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji z przyjmowanymi lekami. Metamizol jest przeciwwskazany u kobiet ciężarnych i karmiących. Jedynym wskazaniem do stosowania u dzieci jest wysoka, zagrażająca życiu gorączka, kiedy inne leki przeciwgorączkowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane. Często dokonuje się podzia-

łu czopków metamizolu, tak aby dostosować dawkę do wagi małego pacjenta. Jest to oczywisty błąd, ponieważ nigdy nie wiemy, jaką dawkę leku otrzymał – może to być zarówno dawka subterapeutyczna, jak i toksyczna.

W Polsce nadal popularne są recepturowe leki przeciwbólowe o dziwnym składzie, które w zamyśle mają być formą indywidualizacji farmakoterapii, a tymczasem nierzadko stają się przyczyną wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

Przedstawiamy jedną z takich właśnie mieszanek, której skład obrazuje błąd w farmakoterapii, z co najmniej kilku względów.

Skład tej mieszanki to:

- fosforan kodeiny 0,5
- sól sodowa fenofarbitalu 1,0
- bromek sodu 15,0
- metamizol 18,0
- nalewka z kozłka lekarskiego 30,0
- woda destylowana ad 500,0.

Pacjentowi poleca się przyjmowanie 15 ml leku w razie wystąpienia bólu.

Dokonując analizy receptury tego preparatu, możemy stwierdzić, że:

1. W jego skład wchodzi dwa leki o działaniu przeciwbólowym: kodeina i metamizol, które wykazują synergizm działania przeciwbólowego.
2. Fenofarbital, bromek sodu i nalewka z kozłka lekarskiego (*tinctura valerianae*) działają sedatywnie, nie wykazując przy tym synergizmu działania przeciwbólowego z kodeiną i metamizolem.
3. Bromek sodu może toksycznie działać na ośrodkowy układ nerwowy, a obecny w mieszance fenofarbital umożliwia to działanie poprzez zaburzenie metabolizmu tlenowego komórek OUN.
4. Fosforan kodeiny oraz fenofarbital mogą wspólnie hamować działanie ośrodka oddechowego, powodując zaburzenia oddychania, a zatem mamy do czynienia z synergizmem działań niepożądanych, a nie z synergizmem terapeutycznym.

U pacjenta, u którego zastosujemy powyższą mieszankę przeciwbólową, możemy obawiać się wystąpienia zaburzeń oddychania wymagających hospitalizacji. Tego typu leki są szczególnie niebezpieczne u pacjentów w podeszłym wieku, ze schorzeniami układu oddechowego z obturacją i u pacjentów palących dużej ilości papierosów (ponad 20 dziennie).

Częstym błędem w farmakoterapii bólu jest także obawa przed włączeniem do terapii OLP.

Wynika ona z funkcjonowania (także w środowisku medycznym) mitów dotyczących tej grupy leków, przede wszystkim z obawy przed wystąpieniem uzależnienia oraz ciężkich działań niepożądanych pod postacią depresji ośrodka oddechowego. Prowadzi do przewlekania stosowania nieopioidowych leków

przeciwbólowych, które dla zapewnienia odpowiedniej skuteczności przeciwbólowej muszą być stosowane w coraz większych dawkach, co z kolei uruchamia kaskadę działań niepożądanych. Nierzadko zdarza się także, iż wybór OLP nie jest optymalny. Klasycznym przykładem jest nadal powszechne stosowanie petydyny jako leku przeciwbólowego. Lek ten charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, natomiast jego metabolit, norpetydyna, działa neurotoksycznie oraz ma zdolność kumulacji.

Innym popełnianym błędem jest stosowanie leków w odstępach czasowych nieadekwatnych do parametrów farmakokinetycznych konkretnego leku. Okresy półtrwania najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych zebrano w tabeli 4. Za nieprawidłowe należy uznać także kojarzenie leków z grupy słabych opioidów z silnymi opioidami, gdyż nie powoduje ono synergizmu efektu terapeutycznego.

### Niekorzystne interakcje leków w farmakoterapii bólu

W farmakoterapii bólu często spotykamy się z powikłaniami spowodowanymi interakcjami leków stosowanych w leczeniu bólu z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta. Przed wdrożeniem terapii bólu należy w każdym przypadku ocenić ryzyko interakcji.<sup>5</sup>

### Interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to jedna z najczęściej stosowanych grup leków w medycynie paliatywnej. Ze względu na mechanizm działania związany z hamowaniem syntezy prostaglandyn mogą wchodzić w niekorzystne interakcje farmakodynamiczne z lekami stosowanymi w farmakoterapii chorób układu krążenia (inhibitory ACE, antagoniści receptora  $AT_1$ , leki  $\beta$ -adrenolityczne, w szczególności karwedylol i nebiwolol) i diuretykami pętlowymi. Skutkiem tych interakcji jest ograniczenie skuteczności leków stosowanych w terapii układu krążenia oraz diuretyków. Warto wspomnieć, że u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, którym podaje się równocześnie NLPZ i diuretyki pętlowe, wzrasta ryzyko wystąpienia neurotoksyczności.

Nie bez znaczenia dla ryzyka wystąpienia interakcji jest fakt, że większość stosowanych NLPZ w wysokim stopniu (ponad 90%) wiąże się z białkami krwi, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków (pochodne sulfonilomocznika, doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K, leki przeciwpadaczkowe), które – podobnie jak NLPZ – charakteryzują się wysokim powinowactwem do albumin, a zatem skutkiem klinicznym tych interakcji jest wzrost frakcji wolnej leków wypieranych przez NLPZ z połączeń z albuminami i pojawienie się działań niepożądanych.

Częstym błędem w praktyce klinicznej jest równoczesne podawanie pacjentowi dwóch, a nawet większej liczby NLPZ. Należy przypomnieć, że takie postępowanie nie prowadzi do synergizmu działania przeciwbólowego, natomiast znacznie zwiększa ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego,

**Tabela 4. Okresy półtrwania najczęściej stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych**

Lek	Okres półtrwania (godz.)
Morfina	1,5-4,5
Petydyna	3-7
Kodeina	3
Dihydrokodeina	4
Oksykodon	2,5-4,5
Tramadol	5-6
Metadon	20-60
Buprenorfina	12-16

go, wątroby i nerek. Jednym z głównych działań niepożądanych NLPZ jest występowanie gastropatii polekowej (nudności, zgaga, bóle w nadbrzuszu, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Ryzyko jej wystąpienia rośnie w sytuacji, w której pacjent równocześnie otrzymuje inne leki mogące wywoływać działania niepożądane w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego, a w szczególności:

- glikokortykosteroidy
- bisfosfoniany stosowane doustnie
- doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K
- leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, które nie tylko blokują wychwyt zwrotny serotoniny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego, ale także hamują ten wychwyt przez płytki krwi
- spironolakton, który hamuje procesy włóknienia towarzyszące gojeniu się uszkodzeń przewodu pokarmowego, indukowanych przez NLPZ.

Dodatkowo kojarzenie NLPZ ze spironolaktonem może być przyczyną wystąpienia hiperkaliemii.

Należy przypomnieć, że błędem jest stosowanie leków z grupy antagonistów receptora  $H_2$  podczas podawania NLPZ. Nie chronią one przewodu pokarmowego przed uszkodzeniem przez NLPZ, natomiast maskują objawy tego uszkodzenia.

W sytuacji klinicznej, w której istnieje konieczność stosowania leku hamującego wydzielanie kwasu żołądkowego wraz z NLPZ, lekami z wyboru powinny być inhibitory pompy protonowej.

Należy zachować ostrożność, stosując NLPZ u pacjentów z uszkodzeniem wątroby, ponieważ leki te mogą indukować stres oksydacyjny w hepatocytach, uszkodzenie mitochondriów oraz kierowanie hepatocytów na drogę apoptozy. Diklofenak może bezpośrednio uszkadzać komórki wątrobowe, co należy uwzględnić, jeżeli jesteśmy zmuszeni do stosowania innych leków o potencjalnie hepatotoksycznym działaniu.

U pacjentów powyżej 65. roku życia należy bardzo ostrożnie kojarzyć NLPZ z inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi,

Tabela 5. Leki hamujące aktywność CYP2C9

Fluoksetyna
Fluwoksamina
Paroksetyna
Sertralina
Amiodaron
Anastrozol
Cymetydyna
Ranitydyna
Klopidogrel
Flukonazol

Tabela 6. Leki indukujące aktywność CYP2C9

Cyklofosfamid
Ifosfamid
Kwas walproinowy

ponieważ w tej grupie skojarzenie to często prowadzi do pogorszenia funkcji nerek. Należy zachować ostrożność podczas podawania NLPZ z lekami antyagregacyjnymi, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia krwawień.

Niektóre z NLPZ (diklofenak, ibuprofen, naproksen, piroksydam) są aktywnie metabolizowane przez izoenzym CYP2C9, dlatego z ich stosowaniem wiąże się wzrost ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami, które hamują bądź pobudzają aktywność tego izoenzymu.

Najczęściej stosowane leki, które pobudzają aktywność izoenzymu CYP2C9, przedstawiono w tabeli 5, natomiast hamujące jego aktywność, a co za tym idzie wydłużające okres półtrwania wymienionych NLPZ, w tabeli 6.

### Interakcje metamizolu

Metamizol nasila działanie preparatów przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny), doustnych leków przeciw cukrzycowych, fenytoiny i sulfonamidów przeciwbakteryjnych.

Metamizol może zmniejszać stężenie cyklosporyny w surowicy krwi. Barbiturany zmniejszają, a inhibitory MAO zwiększają jego działanie. Jednoczesne stosowanie metamizolu i chlorpromazyny może wywołać ciężką hipotermię, a jednoczesne stosowanie metamizolu z alkoholem może wpłynąć na farmakokinetykę obu ksenobiotyków.

### Interakcje paracetamolu

Paracetamol jest metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP1A2, dlatego też należy ostrożnie kojarzyć go z lekami, które hamują aktywność tego izoenzymu. Ma to szczególne znaczenie praktyczne podczas łącznego stosowania z cyprofloksacyną, erytromycyną, fluwoksaminą i tyklopidyną. Paracetamol zwiększa nerkowe wydalanie prostaglandyn i zmniejsza aktywność re-

ninową osocza, dlatego może ograniczać działanie moczopędne diuretyków pętlowych. Barbiturany i karbamazepina nasilają hepatotoksyczność paracetamolu. Podczas łącznego stosowania paracetamolu z warfaryną należy monitorować wskaźnik INR ze względu na fakt, że takie skojarzenie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.

### Interakcje kodeiny

Kodeina stosowana łącznie z lekami nasennymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, mianseryną, mirtazapiną, trazodonem, a także benzodiazepinami i neuroleptykami działa synergicznie depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku zastosowania z innymi opioidami zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Kodeina jest metabolizowana w wątrobie przy udziale izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4 i dlatego należy zachować ostrożność przy jej kojarzeniu z lekami hamującymi aktywność wspomnianych izoenzymów. Leki mające zdolność do hamowania izoenzymów CYP2D6 oraz CYP3A4 o największym znaczeniu klinicznym przedstawiono w tabeli 3.

### Interakcje tramadolu

Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP2D6, w wyniku czego powstaje farmakologicznie czynny metabolit: O-demetylotramadol (M1). Z tego względu nie zaleca się równoczesnego stosowania tramadolu z lekami hamującymi aktywność CYP2D6 (tab. 7), gdyż z jednej strony hamuje to powstawanie czynnego metabolitu, a z drugiej – szczególnie w przypadku stosowania form o przedłużonym działaniu – może prowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych, a nawet toksycznych. Nie należy zapominać, że 5-10% przedstawicieli rasy kaukaskiej to osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2D6, dlatego u tych pacjentów ryzyko niepożądanych interakcji farmakokinetycznych jest dodatkowo spotęgowane. W mechanizmie działania tramadolu oprócz wpływu na receptory opioidowe istotne jest także hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny w układzie antynocycetywnym zstępującym, co z kolei pociąga za sobą wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego.

Należy zachować ostrożność przy łącznym stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w szczególności amitryptyliny) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (w szczególności fluoksetyny i paroksetyny), gdyż takie skojarzenie z jednej strony hamuje metabolizm tramadolu, z drugiej zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek.

Niekorzystne jest także stosowanie metoklopramidu jako leku przeciwwymiotnego podczas terapii tramadolem. Metoklopramid jest silnym inhibitorem metabolizmu tramadolu.

Tramadol nasila depresyjny wpływ leków nasennych, pochodnych benzodiazepiny oraz leków neuroleptycznych na OUN. Podany łącznie z neuroleptykami może wywołać drgawki. Stosowanie tramadolu z lekami hipotensyjnymi zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii.

### Interakcje nefopamu

Nefopamu nie należy stosować z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi z uwagi na ryzyko wystąpienia hipertermii, nadciśnienia złośliwego oraz zaburzeń rytmu serca. Nefopam nasila działanie leków cholinolitycznych i sympatykomimetycznych, hamuje wychwyt zwrotny serotoniny oraz noradrenaliny. Leki zawierające rezerpinę hamują działanie przeciwbólowe nefopamu. Lek należy ostrożnie stosować z pochodnymi benzodiazepiny, lekami nasennymi oraz lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji.

### Interakcje buprenorfiny

Buprenorfina nasila depresyjny wpływ trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz neuroleptyków na OUN. Stosowana z innymi opioidami zwiększa ryzyko wystąpienia depresji ośrodkowego układu nerwowego. Poprzez zmniejszenie ilości wydzielanej śliny leki cholinolityczne mogą utrudniać przyjmowanie buprenorfiny drogą podjęzykową.

### Interakcje dihydrokodeiny

Dihydrokodeinę należy ostrożnie stosować u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminoooksydazy. U osób z genetycznie uwarunkowanym szybkim metabolizmem leku jednoczesne podawanie chinidyny zmniejsza działanie przeciwbólowe leku.

### Interakcje morfiny

Morfina działa synergicznie z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Nasila też działanie leków przeciwzkrzepowych. Morfina jest metabolizowana przez izoenzym CYP2D6 i jej metabolizm może być hamowany przez inhibitory tego enzymu (tab. 7). W wyniku zahamowania metabolizmu morfiny zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Metoklopramid zwiększa wchłanianie morfiny z przewodu pokarmowego, przyspieszając perystaltykę przewodu pokarmowego, i nasila jej działanie sedatywne. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, w szczególności klomipramina i amitryptylina, wydłużają okres półtrwania morfiny. Nie należy równocześnie podawać preparatów morfiny i cymetydyny, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu morfiny i benzodiazepin, gdyż takie skojarzenie zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Ma to szczególne znaczenie przy skojarzeniu morfiny i alprazolamu, który działa przeciwbólowo, wykorzystując receptor opioidowy typu  $\mu$ .

### Interakcje fentanylu

Fentanyl nasila depresyjny wpływ leków nasennych, uspokajających i benzodiazepin na OUN oraz leków przeciwhistaminowych przenikających do OUN. Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP3A4, dlatego należy zachować ostrożność przy kojarzeniu fentanylu z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu (tab. 7).

### Interakcje oksykodonu

Podczas stosowania oksykodonu występuje niewielkie ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi przez pacjenta lekami, pomimo że lek metabolizowany jest w jelitach i wątrobie przy udziale enzymów CYP2D6 oraz CYP3A4. Podczas stosowania oksykodonu z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na czynność OUN zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Należy unikać stosowania oksykodonu z innymi lekami o działaniu cholinolitycznym ze względu na możliwość nasilenia zapań, wystąpienia zaburzeń oddawania moczu oraz suchości w jamie ustnej. Jeżeli pacjent przyjmuje równocześnie oksykodon i doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy, należy monitorować parametry krzepnięcia krwi (INR).

### Interakcje metadonu

Metadon jest metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP3A4, dlatego też należy unikać kojarzenia go z lekami, które mogą hamować jego aktywność (tab. 7). Zahamowanie metabolizmu metadonu może spowodować wystąpienie bradykardii, zaburzeń nastroju, depresji ośrodkowego oddechowego, a także zwiększyć ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, które związane są z wydłużaniem przez metadon odstępu QT.

Ze względu na znaczną toksyczność takiego połączenia i wzrost ryzyka wystąpienia bradykardii, zaburzeń snu, depresji, zastoju moczu, a także depresji ośrodkowego kaszlowego oraz oddechowego metadon należy ostrożnie kojarzyć z pochodnymi benzodiazepiny.

Trzeba także zachować ostrożność przy łącznym stosowaniu metadonu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), ponieważ metadon zaburza ich metabolizm, hamując aktywność izoenzymu CYP2D6.

Z kolei barbiturany, karbamazepina, ryfampicyna, rysperydon oraz glikokortykosteroidy osłabiają działanie przeciwbólowe metadonu.

Metadon może zaburzać metabolizm leków  $\beta$ -adrenolitycznych, neuroleptyków, słabych opioidów (kodeina, dihydrokodeina, tramadol).

### Skojarzona farmakoterapia bólu

Zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii bólu możemy uzyskać poprzez umiejętne kojarzenie leków przeciwbólowych. Skojarzone podawanie dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania oraz leków adjuwantowych jest powszechnie stosowane zarówno w uśmierzaniu bólu ostrego (szczególnie pooperacyjnego), jak i w leczeniu bólu przewlekłego.<sup>6</sup> Takie postępowanie zaleca m.in. American Geriatrics Society, WHO, American College of Rheumatology oraz American Pain Society. Również w polskim piśmiennictwie ukazały się wytyczne dotyczące postępowania w bólu przewlekłym sygnowane przez osiem towarzystw naukowych oraz zalecenia dotyczące uśmierzania bólu pooperacyjnego.

Tabela 7. Leki hamujące aktywność CYP2D6 lub CYP3A4

CYP2D6	CYP3A4
Metoklopramid	Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina
Amitryptylina	Cyprofloksacyna
Bupropion	Norfloksacyna
Fluoksetyna	Klarytromycyna
Paroksetyna	Erytromycyna
Wenlafaksyna	Ketokonazol
Haloperydol	Itrakonazol
Risperydol	Anastrozol
Tiorydazyna	Cyzapryd
Doksorubicyna	Diltiazem
Lansoprazol	Metadon
Metadon	Metylprednizon
Terbinafina	Kwas walproinowy
Kwas walproinowy	Werapamil

Skojarzona farmakologia bólu ma wiele zalet – przede wszystkim możliwość uzyskania działania addytywnego lub synergistycznego, co w konsekwencji umożliwia zastosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków i może zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych. Efekt addytywny polega na tym, że jeżeli ulga w dolegliwościach po zastosowaniu leku X wynosi 20%, a po zastosowaniu leku Y 25%, to po łącznym podaniu obu leków będzie wynosiła 45%. Natomiast jeśli zastosowanie takiego samego połączenia leków spowoduje większą ulgę niż suma składowych, to możemy mówić o efekcie synergistycznym. Takie przedstawienie problemu jest jednak dużym uproszczeniem, ponieważ tego typu badania przeprowadza się na podstawie wykresów dawkozależności oraz zachowania się krzywych badanych leków i ich połączenia. Pomimo istnienia możliwości badawczych przeprowadzono zaskakująco mało kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania, szczególnie u pacjentów z bólem przewlekłym. Wykazano, że łączne podanie paracetamolu i diklofenaku po zabiegach operacyjnych znacząco zmniejszało zapotrzebowanie na opioidy w porównaniu z grupami pacjentów, w których każdy z tych leków stosowano oddzielnie. Również skojarzenie oksykodonu i ibuprofenu wykazywało działanie addytywne w chirurgii stomatologicznej, u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i bólami innego pochodzenia. Połączenie tramadolu i paracetamolu także działa addytywnie i w związku z tym można zastosować mniejsze dawki tych leków (np. w preparatach złożonych zawierających 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu), uzyskując dobry efekt analgetyczny. Ponadto połączenie leku zaczynającego działać szybko po podaniu, tj. paracetamolu, i leku o dłuższym czasie działania, tj. tramadolu, powoduje, że zastosowana mieszanina działa i szybko, i dostatecznie długo. Istnieją również do-

wody poparte badaniami klinicznymi wskazujące na addytywny efekt łączenia wybranego NLPZ z paracetamolem, jak również skojarzenia trzech leków o różnych mechanizmach działania, tj. paracetamolu, NLPZ i tramadolu lub kodeiny. Taka kombinacja leków na II stopniu drabiny analgetycznej WHO jest stosowana coraz powszechniej, natomiast nie jest wskazane łączenie leków analgetycznych o podobnych mechanizmach działania, np. dwóch NLPZ. Niestety w codziennej praktyce klinicznej takie połączenie stosują zarówno niektórzy lekarze POZ, jak i specjaliści. Szereg kontrowersji budzi łączne stosowanie dwóch leków opioidowych o takim samym mechanizmie działania na receptory opioidowe, np. morfiny i fentanylu, chociaż takie postępowanie jest powszechne. Chorym na nowotwór fentanyl można podawać przezskórnie, natomiast morfina o natychmiastowym uwalnianiu stosowana jest w przypadku wystąpienia bólów przebijających. Stosuje się również połączenie oksykodonu i naloksonu w celu zmniejszenia liczby zaparć oraz połączenie buprenorfiny i naloksonu (połączenie buprenorfiny i naloksonu w proporcji 4:1; preparat produkowany w dwóch dawkach: 2 mg buprenorfiny i 0,5 mg naloksonu, 8 mg buprenorfiny i 2 mg naloksonu, obecnie niedostępny w Polsce), ale takie połączenie stosowane jest w leczeniu uzależnień, a nie bólu. W farmakoterapii bólu synergizm możemy uzyskać poprzez połączenie morfiny i oksykodonu – (preparat obecnie niedostępny w Polsce). Wynika to prawdopodobnie z różnego powinowactwa obydwu leków do różnych klas receptorów opioidowych. Zagadnienie łączenia dwóch leków opioidowych jest bardzo interesujące, jakkolwiek wymaga dalszych badań. Oddziaływanie czystych agonistów na receptor  $\mu$  jest ciekawe z farmakologicznego punktu widzenia. Kiedy występuje zjawisko tolerancji jednego z czystych agonistów receptora  $\mu$ , jego rotacja na inny lek z tej samej grupy pozwala uzyskać skuteczną analgezję przy znacznie



mniejszych dawkach, analogicznych do dawek stosowanych u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Metadon jest pod tym względem szczególnie interesujący. Działa on analgetycznie nawet u pacjentów, u których odnotowano tolerancję innych agonistów receptora  $\mu$ .

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach równoczesne zastosowanie izoformy L-metadonu (R-metadon) z morfiną, morfino-6-glukuronid (M6G), kodeiną, 6-acetylmorfiną wykazało działanie synergistyczne. Zastosowania morfiny i metadonu z innymi agonistami receptora  $\mu$ : oksykodonem, oksymorfonem, fentanylem, alfentanylem czy petydyną wykazały efekt addytywny. Prawdopodobną przyczyną takiego oddziaływania są różnice w subpopulacjach receptora  $\mu$ , a także różnice w mechanizmie działania różnych agonistów na ten receptor. Nie wykazano takich zależności pomiędzy formą D-metadonu (S-metadon) a innymi opioidami.

Odrębnym zagadnieniem jest ból neuropatyczny, który powstaje w wyniku uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego. Stanowi on poważny problem kliniczny ze względu na znaczne nasilenie, przewlekły charakter i oporność na leczenie, która wynika ze złożonego mechanizmu powstawania (nadpobudliwość obwodowa neuronów, sensytyzacja ośrodkowa oraz uszkodzenie zstępujących dróg hamowania bólu). Racjonalne jest zatem postępowanie wielokierunkowe z uwzględnieniem farmakoterapii, technik psychologicznych i rehabilitacji, a w wybranych przypadkach także technik anestetycznych czy chirurgicznych. W bólu neuropatycznym do klasycznych analgetyków warto dołączać leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe. Dostępne są listy leków potencjalnie skutecznych w bólu neuropatycznym uszeregowane według współczynnika NNT (*number needed to treat*), zdefiniowanego jako liczba pacjentów, którym trzeba było podać dany lek, aby u jednego z nich wystąpiła 50% ulga w bólu, przedział ufności 95%. Na tej liście znajdują się leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, opioidy i leki stosowane powierzchniowo (lidokaina i kapsaicyna). Pro-

blem polega jednak na tym, że w zasadzie nie ma badań kontrolowanych wskazujących na większą skuteczność terapii skojarzonej nad monoterapią, za wyjątkiem dwóch prac dotyczących stosowania gabapentyny i morfiny. W przypadku bólu neuropatycznego i włączania do terapii koanalgetyków proponuje się rozpoczęcie terapii od leków I rzutu, do których zalicza się leki o najniższym współczynniku NNT: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) lub leki z grupy SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – duloksetyna, wenlafaksyna) oraz gabapentynę lub pregabalinę.

Jeżeli uwzględni się jedynie działanie przeciwbólowe, to wyniki badań klinicznych ustawiają zarejestrowane obecnie leki w następującej kolejności: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne > opioidy  $\geq$  tramadol  $\geq$  gabapentyna/pregabalina.

Jeżeli rozpatrzmy dwa parametry efektywności leków: redukcję nasilenia bólu oraz wpływ na jakość życia pacjenta, kolejność taka prawdopodobnie byłaby następująca: gabapentyna/pregabalina > tramadol > opioidy > trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (karbamazepina i fenytoina), przy czym warto podkreślić brak danych na temat wpływu starszych leków, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, karbamazepina i fenytoina na jakość życia.

W praktyce możemy spotkać się z koniecznością zastosowania opioidów u pacjentów uzależnionych od innych leków. W takich sytuacjach w terapii bólu proponuje się zastosowanie buprenorfiny w postaci transdermalnego systemu terapeutycznego lub metadonu.

W praktycznym leczeniu bólu nierzadko spotykamy się z koniecznością modyfikacji terapii z uwagi na niestandardowe sytuacje wynikające z występowania działań niepożądanych oraz interakcji. W takich sytuacjach zamiana leków na inne lub zastosowanie terapii wspomagającej pozwala na osiągnięcie optymalnej analgezji.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

#### Piśmiennictwo:

1. de Leon-Casasola AO. Cancer Pain. Elsevier, Philadelphia 2006.
2. Dickman A, Simpson KH. Chronic Pain. Oxford University Press, Oxford 2008.
3. Davis PM, Glare P, Quigley C, et al. Opioids in Cancer Pain. Oxford University Press, Oxford 2009.
4. Szepietowski J, Reich A. Świąd. Termedia, Poznań 2010.
5. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Wordliczek J i wsp. Błędy w farmakoterapii bólu. Lek w Polsce 2010;8/9:48-53.
6. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
7. Dobrogowski J, Przekłasa-Muszyńska A, Woron J i wsp. Zasady kojarzenia leków w terapii bólu. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007;1(1):6-15.
8. Elliot AJ, Smith SH. Handbook of Acute Pain Management. Informa Healthcare, New York 2011.