

Farmakoterapia skojarzona w zespołach bólowych kręgosłupa

Pharmacotherapy of back pain syndromes

Barbara Lisowska¹, Sławomir Mihułka², Robert Gasik²

¹ Zakład Anestezjologii i Intensywnej Opieki Medycznej, Instytut Reumatologii w Warszawie

² Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Instytut Reumatologii w Warszawie, Poradnia Leczenia Bólu, Instytut Reumatologii w Warszawie

Streszczenie

Choroby układu ruchu są jedną z najczęstszych przyczyn występowania bólu. Zespoły bólowe kręgosłupa są wśród nich najczęstszym powodem bólu doświadczanym przez 90% ludzi w pewnym momencie ich życia. Zespoły bólowe zwykle występują pod postacią bólu ostrego lub jeśli trwają dłużej opisywane są jako ból przewlekły. Zespoły bólowe kręgosłupa mogą być spowodowane chorobą lub uszkodzeniem układu kostno-mięśniowego i/lub podrażnieniem nerwów. W związku z różnorodnością przyczyn wybór leczenia farmakologicznego zawsze powinien być indywidualny i wymaga zróżnicowanego podejścia z zastosowaniem wielu leków w tym niesteroidowych przeciwzapalnych, analgetyków i leków zmniejszających napięcie mięśni. Farmakoterapia zespołów bólowych kręgosłupa powinna być prowadzona zgodnie z zaleceniami przedstawionymi jako „drabina analgetyczna” WHO, umożliwiającymi indywidualny dobór leków i ich kombinacji. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie różnych przyczyn zespołów bólowych kręgosłupa i możliwości ich leczenia. (*Farm Współ 2011; 4: 113-118*)

Słowa kluczowe: zespoły bólowe kręgosłupa, leczenie

Summary

The musculoskeletal diseases are the most frequent of pain. Between these back pain syndromes are one of the most common of pain affecting up 90% of people at some point in their lifetime. Back pain syndromes usually refer to acute pain or chronic if it lasts for a longer period of time. Back pain can have many underlying reasons involving disease or trauma of the muscles, bones and/or irritating nerves. In view of the diversity causes the choice of treatment should always be unique and requires variety of approaches with many different drugs includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics and drugs reduce muscle tension. Pharmacotherapy of back pain syndromes should be performed in accordance with the recommendations set out in “analgesic ladder” WHO allows individual selection of drugs and their combination. The purpose of this article is to present the various causes and treatment options of back pain syndromes. (*Farm Współ 2011; 4: 113-118*)

Keywords: back pain syndromes, treatment

Zespoły bólowe kręgosłupa (ZBK) z uwagi na powszechność występowania stanowią istotny problem społeczny i medyczny. Postępująca niesprawność fizyczna towarzysząca ZBK sprzyja zwiększonej absencji zawodowej i konieczności znacznego zaangażowania służby zdrowia w leczenie pacjentów. Zespoły bólowe

kręgosłupa wstępują w różnych postaciach, co ma związek z mechanizmem ich powstawania. Wg najczęściej stosowanej klasyfikacji ZBK podzielone zostały na bóle pochodzenia kostno-stawowego, bóle mięśniowe oraz bóle wynikające z kompresji struktur nerwowych kręgosłupa. W tabeli 1 przedstawiono zespoły bólowe

Tabela 1. Zespoły bólowe kręgosłupa, objawy kliniczne

Table 1. Back pain syndromes, clinical symptoms

Zespół bólowy kręgosłupa	Objawy kliniczne
Zespół kostno-stawowy	Tępy i głęboki ból. Lokalizacja bólu może być symetryczna w stosunku do kręgosłupa; czasami ból lokalizuje się tylko po jednej stronie kręgosłupa. Miejscowa bolesność w okolicy kręgosłupa.
Zespoły mięśniowe	Miejscowa bolesność mięśni kręgosłupa. Wzmoczone napięcie mięśni kręgosłupa lokalizujące się asymetrycznie (może powodować boczne wygięcie kręgosłupa) lub symetrycznie (może powodować zmniejszenie lordozy lędźwiowej).
Zespoły z zaangażowaniem układu nerwowego	Ból ma charakter ostry i przeszywający. Może lokalizować się przykręgosłupowo. Cechą charakterystyczną jest promieniowanie bólu. W zespołach bólowych tego typu ból często promieniuje do kończyn (jednostronnie lub obustronnie). Zespołom bólowym mogą towarzyszyć neurologiczne objawy ubytkowe pod postacią: zaburzeń czucia, niedowładów mięśni, zaburzeń kontroli zwieraczy pęcherza moczowego i odbytu, zaburzeń potencji. Tym zespołom bólowych często towarzyszą objawy rozciągowe np. Objaw Lasequ'a.

kręgosłupa i ich objawy kliniczne.

Zastosowanie powyżej opisanego podziału ZBK ułatwia wybór metod leczenia w postaci farmakoterapii, rehabilitacji i leczenia chirurgicznego. Należy jednak pamiętać, że wszelkie klasyfikacje mają w większości charakter teoretyczny, ponieważ pacjent zgłasza się najczęściej z objawami mieszanymi pochodzącymi z różnych struktur kręgosłupa, co potwierdza zdjęcie rtg przedstawione na rycinie 1.

Do najczęstszych przyczyn bólów kręgosłupa pochodzenia mięśniowego należą zespoły mięśniowo-powięziowe, przeciążenia układu mięśniowego oraz odruchowe zmiany napięcia mięśni towarzyszące patologiom kostno-stawowym i kompresji struktur nerwowych kręgosłupa.

Natomiast najczęstszą przyczyną bólu neuropochodnego jest występowanie ucisku struktur nerwowych kręgosłupa (rdzeń kręgowy, korzenie nerwowe i nerwy rdzeniowe). Zmiany zwyrodnieniowe dysków, stawów międzykręgowych oraz więzadeł kręgosłupa przyczyniają się do ucisku nerwów i rozwoju zespołu objawów neurologicznych.

Jedną z najbardziej istotnych i - zdawałoby się - oczywistych przesłanek jest zrozumienie i ustalenie przyczyny bólu. Ból jest doświadczeniem wielowymiarowym, ból odczuwany i opisywany przez chorego przedstawia jego subiektywne odczucia.

Osobnicze zróżnicowanie opisywanego bólu wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta, zwłaszcza, gdy mamy do czynienia z bólem przewlekłym, na którego obraz nakładają się objawy związane z obecnością depresji i lęku.



Rycina 1. Typowy obraz radiologiczny pacjenta z bólem kręgosłupa odcinka lędźwiowego
Figure 1. Standard radiological image in a patient with lumbar spine pain

U opisanego pacjenta ból miał charakter neuropochodny z niesymetrycznym wzmocnionym napięciem mięśniowym, które spowodowało widoczne na zdjęciu boczne wygięcie kręgosłupa.

W przypadku bólów kręgosłupa mamy do czynienia z dwoma rodzajami bólu, bólem ostrym i przewlekłym. O ile ból ostry jest sygnałem ostrzegawczo-obronnym dla organizmu, o tyle ból przewlekły trwający ponad 3 miesiące nie pełni funkcji fizjologicznej i sam w sobie jest stanem chorobowym.

W bólu przewlekłym należy wyróżnić ból receptorowy i niereceptorowy, co znajduje swoje odzwierciedlenie w przyczynach, jak i w wyborze leczenia. Nocyceptory ulegają sensytyzacji wskutek uwolnienia neuropeptydów z zakończeń nerwowych lub są stymulowane powstałymi w odpowiedzi zapalnej mediatorami.

Ból nocycceptorowy związany z aktywacją nocycceptorów ustępuje lub łagodnieje po zastosowaniu typowych analgetyków, w przeciwieństwie do bólu nienocyceptorowego spowodowanego zmianami anatomicznymi lub zmianami w funkcji dróg przewodzących ból, lepiej reagującego na leki z grupy koanalgetyków, np. przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe.

Bóle kręgosłupa należą przede wszystkim do bólu receptorowego pochodzącego z mięśni, okostnej i więzadeł, chociaż długotrwały uraz korzeni nerwowych może sprzyjać powstaniu i nałożeniu się bólu neuropatycznego.

Ból pochodzący z głębiej położonych struktur jest najczęściej opisywany jako ból rozlany, trudny do lokalizacji [1].

Obraz kliniczny zespołów opisywanych przez pacjentów jako problemy z kręgosłupem charakteryzuje się bólem, trudnością w poruszaniu i wzmożonym napięciem mięśniowym, które samo w sobie stanowi o przyczynie bólu. Kolejnymi elementami patogenezy są wrodzone i nabyte czynniki modyfikujące częstość występowania i przebieg ZBK.

Kolejnymi elementami patogenezy są wrodzone i nabyte czynniki modyfikujące częstość występowania i przebieg ZBK. W grupie czynników wrodzonych najczęściej wymienia się skłonności genetyczne (np. zmieniona budowa kolagenu krążków międzykręgowych) i morfologiczne (np. nieprawidłowa budowa kręgow). Wśród czynników nabytych największe znaczenie mają czynniki środowiskowe (np. zawodowe) i objawy pozasomatyczne z dominującą depresją i lękiem, których obecność wzmacnia odczucie bólu i zmniejsza efektywność leczenia.

Badania epidemiologiczne wykazały, że istnieją także czynniki demograficzne, jak i psychosocjologiczne związane są ze zwiększonym ryzykiem wystą-

wienia bólu kręgosłupa w jego postaci ostrej i następnie w przewlekłej. Do czynników demograficznych należą: starszy wiek, płeć żeńska, niższe wykształcenie. Wśród czynników psychospołecznych wyróżnić można stres związany zarówno z życiem codziennym, pracą i wydarzeniami losowymi [2].

Leczenie

W postępowaniu leczniczym można wyróżnić leczenie objawowe i przyczynowe, jednak najkorzystniej jest, kiedy leczenie przyczynowe pokrywa się z objawowym. Ponieważ objawem dominującym jest ból na pierwszy plan wysuwa się leczenie przeciwbólowe, które w wielu przypadkach stanowi również leczenie przyczynowe, zwłaszcza, gdy leki zawierają komponentę przeciwzapalną.

Zaletą leczenia skojarzonego jest możliwość osiągnięcia podobnego albo lepszego efektu przy zastosowaniu leków o różnych punktach uchwytu. Ponieważ częstą komponentą bólu kręgosłupa jest wzrost napięcia mięśniowego, kompleksowa terapia połączenia leków przeciwbólowych z lekami zmniejszającymi napięcie może przynieść dobry efekt, podobnie zresztą jak połączenie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Na leczenie kompleksowe bólów kręgosłupa składa się leczenie nefarmakologiczne w postaci fizyko- i kinezyterapii oraz leczenie farmakologiczne.

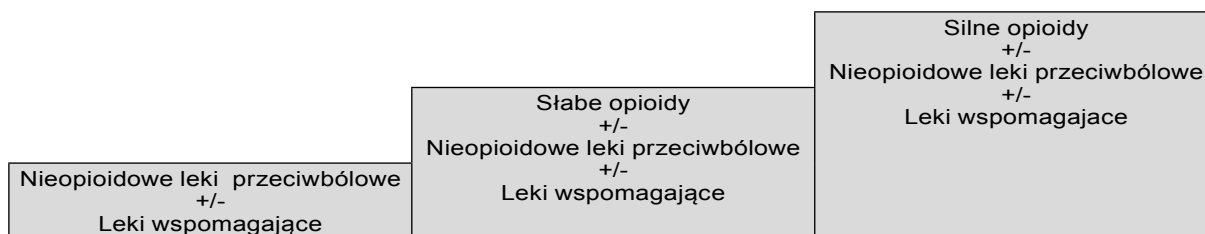
Leczenie nefarmakologiczne jest oparte na unikaniu czynności nasilających ból i rehabilitacji pomocnej w obniżeniu napięcia mięśniowego.

Leczenie farmakologiczne obejmuje dużą gamę leków stosowanych pojedynczo lub w leczeniu skojarzonym.

W większości bólów o umiarkowanym nasileniu wystarczające jest zastosowanie paracetamolu, podczas gdy bóle o podłożu zapalnym wymagają zastosowania NLPZ. Ważne jest ustalenie wstępnego czasu stosowania leku; chociaż pacjenci z przewlekłym bólem skojarzonym z chorobą zwyrodnieniową lub dyskopatią wymagają zazwyczaj wielomiesięcznego leczenia jednak i w tej grupie rozważenie innych metod leczenia wydaje się być zasadne.

Leczenie zachowawcze powinno być prowadzone zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi jako „drabina analgetyczna” WHO (rycina 2).

Do leków pierwszego rzutu należą niesteroidowe leki przeciwzapalne, umieszczone na najniższym szczeblu drabiny analgetycznej, które - z racji ogólnej



Rycina 2. Schemat drabiny analgetycznej WHO

Figure 2. „Analgesic ladder” WHO

dostępności - cieszą się dużym powodzeniem i obok antybiotyków należą do grupy najczęściej stosowanych medykamentów.

Miejscem działania NLPZ jest cyklooksygenaza biorąca udział w początkowym etapie biosyntezy prostanoidów COX-1 i COX-2.

Działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) polega na hamowaniu pierwszego etapu syntezy prostaglandyn [3] przez blokowanie aktywności izoform enzymu cyklooksygenazy COX-1 i COX-2.

Ponadto hamują indukowaną syntezę NO, czynnik jądrowy kappa B i nasilają syntezę lipoksyny [4]. Do czasu syntetyzowania selektywnych inhibitorów COX-2 (koksybów), na pierwsze miejsce wysuwały się objawy niepożądane związane z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (dyspepsja, krwawienie). Zastosowanie koksybów pozwoliło na zmniejszenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego o 50%, co oczywiście nie pozostało bez wpływu na ich popularność. Przedstawione wyniki badań prowadzonych w dużych grupach pacjentów potwierdziły niekorzystny wpływ i zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących układu krążenia (zawał mięśnia serca, udar niedokrwienny, choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń obwodowych, zator tętnicy płucnej) [3].

Negatywny wpływ koksybów i NLPZ na układ krążenia związany jest z zaburzeniem równowagi między syntezą tromboxanu i prostacykliny, syntezy prostaglandyn oraz procesu utleniania lipidów. Konsekwencją tych zaburzeń są zmiany zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie tętnicze i miażdżycy [5]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczą zarówno naczyń wieńcowych, jak i mózgowych i obwodowych. NLPZ mogą również hamować agregację płytek przez blokowanie tromboxanu.

Za kolejną przyczynę powikłań zatorowo-zakrzepowych spowodowanych zablokowaniem COX-2 można uznać zachwianie proporcji między poziomem tromboxanu i prostacykliny w śródbłonku naczy-

niowym, prowadzące do skurczu naczyń i zaburzeń zakrzepowych. Ryzyko powyższych powikłań jest większe u osób z chorobami tkanki łącznej [6]. Koksyby zmniejszają wydalanie sodu przez nerki, co zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może przyczynić się do jego wzrostu [3].

Badania prowadzone w 18 szpitalach Hiszpanii i Włoch pokazały, że będące powodem hospitalizacji krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego są w 38% spowodowane zażywaniem NLPZ. Ciężkość powikłań zależy od dawki leku, jak i jego mechanizmu działania. „Czarną listę” otwiera ketorolac (nieдоступny w Polsce) będący najczęstszą przyczyną krwawienia, chociaż pozostałe leki jak np. piroksykam, indometacyna i aspiryna również mają swój udział [3].

Polecane jest stosowanie jednorazowo jednego NLPZ, o czym należy pamiętać, gdyż NLPZ mogą w produktach występować pojedynczo lub w połączeniu.

Szeroki asortyment może utrudniać wybór leku, zwłaszcza przy wszechobecnej reklamie medialnej. Dotyczy to zarówno leków dostępnych bez recepty, jak i na receptę. Dlatego wszelkie możliwości redukcji dawki NLPZ lub ich unikania są zawsze mile widziane przez pacjentów i lekarzy.

W przypadku bólów bez stanu zapalnego paracetamol jest lekiem o dużej skuteczności i sporym marginesie bezpieczeństwa, pod warunkiem nieprzekraczania zalecanych dawek (4 g/dobę). Należy również pamiętać, że przewlekłe stosowanie paracetamolu zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i powikłań sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego. Paracetamol hamuje aktywność COX-3 oraz potęguje działanie antynocycyptywnego układu zstępującego. Nie ma właściwości przeciwzapalnych i - podobnie jak NLPZ - hamuje indukowaną syntezę NO [4,7]. Kolejnym lekiem godnym rozważenia jest metamizol mający silniejsze, w porównaniu z paracetamolem,

działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe oraz działanie spazmolityczne. W leczeniu bólu pooperacyjnego po operacjach kręgosłupa metamizol okazał się skuteczniejszy od paracetamolu i temoksykamu [8].

Słabą stroną metamizolu jest częste występowanie reakcji alergicznych, dlatego ważne jest przepytanie pacjenta na tę okoliczność.

Lekiem o dużej skuteczności jest tramadol, który jest słabym agonistą receptora opioidowego wykazującym hamujący wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny. Tramadol jest chętnie stosowany do uśmierzania bólu o średnim nasileniu. Warto jednak dodać, że jest całkiem duża grupa pacjentów, którzy tramadolu nie tolerują i chociaż przyznają mu skuteczność analgetyczną to nasilone zawroty głowy, nudności i wymioty uniemożliwiają im stosowanie. Leczenie skojarzone tramadolu z paracetamolem lub metamizolem pozwala na osiągnięcie pozytywnego efektu analgetycznego z jednoczesnym zmniejszeniem objawów niepożądanych. Należy pamiętać o niełączeniu tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi selektywnie blokującymi wychwyt zwrotny serotoniny i z inhibitorami MAO. Wśród analgetyków opioidy metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 również przyczyniają się do osłabienia jego metabolizmu [9,10]. Wykazano, że zmiany strukturalne polegające na zdwojeniu (duplikacji) alleli w genach kodujących izoenzym CYP2D6 powodują zaburzenia w przemianach farmakokinetycznych i dynamicznych tramadolu, w których efekcie gwałtowny wzrost stężenia metabolitu tramalu O-desmethyltramadol (M1) zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych [11,12]. Polimorfizm genu kodującego izoenzym CYP2D6 znajduje swoje bezpośrednie odzwierciedlenie w aktywności samych leków lub ich czynnych metabolitów. Dotyczy to leków, których metabolizm uzależniony jest od izoenzymu CYP2D6 [13]. Dlatego wskazane jest monitorowanie jednocześnie stosowanych leków pod kątem wystąpienia działań niepożądanych lub osłabionej efektywności w przypadku, gdy w ich metabolizmie bierze udział izoenzym CYP2D6.

Częstym objawem towarzyszącym bólom kręgosłupa i potęgującym ich natężenie jest wzmożone napięcie mięśniowe, które niczym obręcz błędnego koła napędza ból i jest przez niego wzmacniany. Niezależnie czy wzmożone napięcie mięśniowe ma charakter pierwotny, czy wtórny powinno być leczone, gdyż jego obecność przyczynia się do zmian w krzywiznach kręgosłupa, zwłaszcza do zniesienia lordozy szyjnej

lub lędźwiowej oraz potęguje ból mięśni [14]. Dlatego godne polecenia do zastosowania są leki zmniejszające napięcie mięśni poprzecznie prążkowanych – miorelaksanty, stosowane w stanach spastycznych lub w nadmiernym napięciu mięśniowym.

Do najczęściej stosowanych w bólach kręgosłupa miorelaksantów działających ośrodkowo należą benzodiazepiny, leki zawierające tolperyzon lub tizanidynę. Skuteczność tych leków w odniesieniu do relaksacji mięśniowej jest porównywalna i oceniana przez pacjentów jako zadowalająca. Benzodiazepiny (tetrazepam) i tizanidyna mają jednak silniejsze działanie sedatywne, czym zyskują przewagę jako leki uspokajające. Tizanidyna jest agonistą α_2 i - podobnie jak tetrazepam - powoduje nadmierną senność, dobrze sprawdza się u pacjentów z zaburzeniami snu [15]. U pacjentów z nadciśnieniem, zwłaszcza leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny ACE, zastosowanie tizanidyny może spowodować spadek ciśnienia i bradykardię [16,17].

Tolperizon natomiast cieszy się większym powodzeniem przy zastosowaniu w dzień, gdyż mimo działania ośrodkowego nie powoduje senności, zaburzenia koordynacji ruchowej i trudności w koncentracji [18], przy jednoczesnym odczuwalnym złagodzeniu napięcia mięśniowego, co zresztą należy uznać za jego największy atut. Tolperizon należy do grupy leków hamujących kanały sodowe. W swojej budowie i działaniu stabilizującym błonę komórkową nerwów tolperizon jest podobny do lidokainy, jego ośrodkowe działanie dotyczy głównie poziomu rdzenia kręgowego, gdzie powoduje hamowanie mono- i wielosynaptyczne przewodzenia odruchów [18]. Tolperizon jest lekiem o dużej rozpiętości stosowanych dawek. W związku z tym jest możliwość dobrania indywidualnej dawki dobowej, która uwzględni wiek pacjenta lub choroby współistniejące u pacjenta. Dawkowanie leku można zaczynać od 50 mg kończąc na 450 mg a nawet w wybranych przypadkach dawkę dobową można podwoić. Dawka leku optymalna - 150 mg/3-4 na dobę. Przy jego dobrej tolerancji zastosowanie powyższej dawki pozwala na zmniejszenie podaży innych analgetyków, gdy bólowi towarzyszy silna komponenta spastyczna. Ponadto, lek występuje w różnych formach, co ma duże znaczenie dla efektywnego leczenia pacjenta z ZBK. Przy zaostrzeniu bólu lek można podać pozajelitowo a potem, po uzyskaniu poprawy, kontynuować w postaci doustnej. Skojarzenie miorelaksantów z opioidami i NLPZ znacznie poprawia

skuteczność leczenia i pozwala na zmniejszenie dawek. Przykładem jest tolperizon, który obniżając napięcie mięśniowe osłabia stymulację bólową a jednocześnie, w przeciwieństwie do benzodiazepin, nie nasila senności związanej z opioidami, co zwłaszcza w terapii dziennej ma istotne znaczenie.

Postępowanie z pacjentem z zespołem bólowym kręgosłupa wymaga indywidualnego podejścia z uwzględnieniem natężenia bólu, czasu jego trwania i objawów mu towarzyszących. Przy wyborze leczenia pomocne mogą okazać się informacje o sytuacji rodzinnej i zawodowej pacjenta oraz ocena jego stanu emocjonalnego. Przedstawione grupy leków charakteryzują się dużą skutecznością w leczeniu bólu

kręgosłupa, godne polecenia jest stosowanie terapii złożonej umożliwiającej pełniejsze wykorzystanie ich zróżnicowanego działania.

Adres do korespondencji:

Barbara Lisowska

Instytut Reumatologii w Warszawie

Klinika Reumortopedii

ul. Spartańska 1; 02-637 Warszawa

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ redakcja@akademiamedycyny.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Arent-Nielsen, Graven-Nielsen T. Ocena mechanizmów powstawania bólu mięśni u ludzi. *Ból* 2006;7:20-30.
2. Macfarlane G, Gareth TJ, Hannaford T. Postępowanie z pacjentem, który zgłasza się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu bólu krzyża. *Dokąd teraz? Ból* 2007;8:14-21.
3. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne - blaski i cienie Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak. *Reumatologia* 2006;44:106-11.
4. Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Medycyna po dyplomie* 2011;20:52-61.
5. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:1968-78.
6. Fitz-Gerald Ga, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J M* 2001;345:433-42.
7. Woron J, Filipczak-Bryniarska I. Wybór leku w farmakoterapii bólu. Dlaczego oryginalny paracetamol? *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010;4:510-3.
8. Drobnik L. Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoperacyjnego - współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010;4:40-8.
9. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997;(53 Suppl 2):18-24.
10. Zubrzycka-Sienkiewicz A, Ptaszyński R. Postępowanie w bólu u chorych na choroby reumatyczne. *Medycyna po dyplomie* 2005;14:16-36.
11. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:78-83.
12. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart JF, Garat A, Broly F, et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:855-8.
13. Woron J, Filipczak-Brynarska I, Wordliczek J. Co o izoenzymie CYP2D6 cytochromu P450 każdy anestezjolog wiedzieć powinien. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2011;5:118-21.
14. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Medycyna Praktyczna* 2003;07.
15. Smith HS, Barton AE. Tizanidine in the management of spasticity and musculoskeletal complaints in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2000;17:50-8.
16. Publow SW, Branam DL. Hypotension and bradycardia associated with concomitant tizanidine and lisinopril therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1606-10.
17. Ram P, Swapnil K, Tanay P, Amarinder S, Rajiv R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India* 2011;59:33-7.
18. Lenkey N, Karoly R, Lukacs P, Vizi S, Sunesen M, Fodor L, Arpad M. Classification of Drugs Based on Properties of Sodium Channel Inhibition: A Comparative Automated Patch-Clamp Study. *PLoS One* 2010;5(12): e15568. Published online 2010 December 20.