

Dlaczego w bólu ostrym należy rozważyć zastosowanie deksketoprofenu?

Why should dexketoprofen be considered for acute pain?

STRESZCZENIE

Głównym kryterium podziału bólu na ostry i przewlekły jest czas trwania. Uznaje się, że ból trwający do trzech miesięcy jest bólem ostrym, a taki, który utrzymuje się dłużej, to już ból przewlekły. Inne kryterium podziału bólu na ostry i przewlekły dotyczy występowania uszkodzenia tkanek. Pierwszy towarzyszy uszkodzeniom, natomiast drugi trwa mimo wygojenia ran. Ból ostry jest bezpośrednio związany z wystąpieniem schorzenia. Pełni funkcję ostrzegawczo-ochronną, jego zadaniem jest informowanie o pojawiających się uszkodzeniu lub zagrożeniu. Leczenie bólu ostrego i jego przyczyn zapobiega powstaniu bólu przewlekłego. Jednym z leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), który charakteryzuje się optymalną skutecznością terapeutyczną przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, jest deksketoprofen. W pracy przedstawiono jego cechy kliniczne, które uzasadniają stosowanie w pierwszym wyborze w bólu ostrym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 51–56

Słowa kluczowe: deksketoprofen, ból ostry, leczenie

ABSTRACT

The main criterion for the division of pain into acute and chronic is duration. It is recognized that pain lasting up to three months is an acute pain, and one that lasts longer is already chronic pain. Another criterion for the division of pain into acute and chronic concerns the occurrence of tissue damage. The first is accompanied by damage, while chronic pain continues despite the healing of wounds. Acute pain is directly related to the onset of the condition. It has a warning and protective function, its task is to inform about emerging damage or threat. Treatment of acute pain and its causes prevents chronic pain. One of the NSAIDs that has optimal therapeutic efficacy with a favorable safety profile is dexketoprofen. The paper presents the clinical features of one of the NSAIDs, which is dexketoprofen, which justify its use in the first choice in acute pain.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 51–56

Key words: dexketoprofen, acute pain, treatment

Jarosław Woron^{1, 2}

¹Wydział Lekarski, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie

²Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii oraz Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii oraz Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego
ul. Macieja Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków
e-mail: j.woron@uj.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590



Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe



Jednym z leków z grupy NLPZ, który charakteryzuje się optymalną skutecznością terapeutyczną przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, jest DKP

WSTĘP

Głównym kryterium podziału bólu na ostry i przewlekły jest czas trwania. Uznaje się, że ból trwający do trzech miesięcy jest bólem ostrym, a taki, który utrzymuje się dłużej, to już ból przewlekły. Inne kryterium podziału bólu na ostry i przewlekły dotyczy występowania uszkodzenia tkanek. Pierwszy towarzyszy uszkodzeniom, natomiast drugi trwa mimo wygojenia ran. Ból ostry jest bezpośrednio związany z wystąpieniem schorzenia. Pełni funkcję ostrzegająco-ochronną, jego zadaniem jest informowanie o pojawiających się uszkodzeniu lub zagrożeniu. Leczenie bólu ostrego i jego przyczyn zapobiega powstaniu bólu przewlekłego. Ból ostry nie pojawia się jedynie w wyniku uszkodzenia, ale również choroby, skurczu mięśni, zarówno szkieletowych, jak i gładkich, zaburzenia funkcjonowania narządów wewnętrznych oraz chorób układu nerwowego. W większości przypadków przyczyna powstania bólu jest jasna, a funkcja zawsze taka sama – alarmowanie o uszkodzeniach. Ból bardzo często bywa pierwszym objawem choroby, ale zdarza się też, że pojawia się za późno, jak dzieje się często w przypadku chorób nowotworowych. Często, zanim pacjent zgłosi się do lekarza, stosuje samodzielnie leki przeciwbólowe. Może to mieć poważne konsekwencje, jeśli przyjmuje leki dostępne bez recepty, i zwiększać ryzyko ewentualnych powikłań związanych z ich nadużywaniem, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego [1–3].

Dolegliwości ze strony narządu ruchu są najczęstszą przyczyną bólu wśród schorzeń nienowotworowych. Z wyników badań epidemiologicznych wynika, że co piąty pacjent w praktyce ogólnolekarskiej i prawie każdy odwiedzający ortopedę lub reumatologa poszukuje porady lekarskiej z powodu dolegliwości bólowych w obrębie narządu ruchu. Najczęściej pomocy poszukują pacjenci z bólem mięśniowo-szkieletowym (choroba zwyrodnieniowa stawów, inne schorzenia

reumatyczne, bóle krzyża, ból kręgosłupa). Ból w tych schorzeniach może wynikać ze zmian zapalnych, zwyrodnieniowych, nowotworowych, a także pourazowych i może być pierwszym objawem zaistniałej patologii. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z najczęściej stosowanych w farmakoterapii bólu grupą leków, często ich systemowe zastosowanie wykorzystywane jest w samoleczeniu pacjentów z bólem. Stosuje się je zarówno w leczeniu bólu ostrego (bóle głowy, zespół bolesnego miesiączkowania, bóle zębów, urazy, infekcje [jako leki przeciwgorączkowe]), jak i bólu przewlekłego (zmiany zwyrodnieniowe stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, bóle kręgosłupa, inne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, a ich głównym mechanizmem działania jest zahamowanie syntezy prostaglandyn uczestniczących w rozwoju odczynu zapalnego. Farmakologiczny arsenał analgetyków jest dość duży, jednak ich racjonalne stosowanie wcale nie bywa łatwe. Wybór właściwego leku z tej grupy ma podstawowe znaczenie zarówno z uwagi na skuteczność terapii przeciwzapalnej i przeciwbólowej, jak i możliwych działań niepożądanych, zwłaszcza jeśli istnieje konieczność ich długotrwałego stosowania. Na ból przewlekły często skarżą się pacjenci w starszym wieku, szczególnie wrażliwi i podatni na wystąpienie działań niepożądanych. Wydolność ich narządów i układów może być upośledzona. Jednym z leków z grupy NLPZ, który charakteryzuje się optymalną skutecznością terapeutyczną przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, jest deksketoprofen (DKP).

Deksketoprofen należy do grupy klasycznych NLPZ o silnym działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym [3]. Efekt farmakologiczny NLPZ wyraża się poprzez działanie głównie na enzym COX-1. Hamowanie obwodowe tego izoenzymu zmniejsza syntezę prozapalnych prostaglandyn (PG) i tromboksanu, nie bez

znaczenia w tym względzie jest również wpływ DKP na modulowanie przewodzenia bodźców bólowych oraz ograniczaniu hiperalgezji, co w istotny sposób zapobiega transformacji bólu ostrego w ból przewlekły. Co więcej, z uwagi na fakt, że DKP charakteryzuje się znaczną lipofilnością, szybko penetruje do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), gdzie wywiera efekt analgetyczny, głównie poprzez aktywację nadrdzenowych szlaków cholinergicznyc. Istotnym elementem dużego bezpieczeństwa stosowania DKP jest jego krótki, wynoszący 1,65 godziny, okres półtrwania, ale efekt analgetyczny leku utrzymuje się do 8 godzin, co wynika, jak wspomniano, z dużej lipofilności leku i jego dystrybucji do struktur OUN. Warto pamiętać, że DKP oprócz wpływu na zahamowanie produkcji prostaglandyn hamuje dodatkowo czynnik transkrypcji jądrowego białka kB odpowiedzialnego za ekspresję genu cytokin, a poprzez wpływ na nadrdzeniowe szlaki cholinergiczne dodatkowo wykazuje silne działanie przeciwbólne [1, 3]. Deksketoprofen to prawoskrętny, czynny farmakologicznie izomer powszechnie stosowanego ketoprofenu. Ponieważ ketoprofen jest racematem, a jego właściwości przeciwbólne są ograniczone do aktywnego S (+) enancjomeru, R (-) enancjomer jest terapeutycznym balastem i wywołuje wyłącznie działania niepożądane. Deksketoprofen wykazuje efekt terapeutyczny analogiczny do dwukrotnie większej dawki racemicznego ketoprofenu, co pozwala na zmniejszenie skutecznej dawki terapeutycznej o połowę, oraz redukuje ryzyko występowania działań niepożądanych, w szczególności ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Obciążenie metaboliczne pacjenta jest tym samym dwukrotnie mniejsze, a działania niepożądane mogą być zredukowane poprzez eliminację enancjomeru pozbawionego działania przeciwbólowego i przeciwapalnego [3].

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność analgetyczną w zwalczaniu bólu o charakterze ostrym o natężeniu od słabego

do umiarkowanego. Udowodniono skuteczność terapeutyczną w uśmierzaniu bólu po ekstrakcji zęba, bólu pooperacyjnego, bólu w przebiegu rwy kulszowej, jako element terapii multimodalnej, kolki nerkowej, oraz bólu kostno-mięśniowego zarówno w zaostrzeniach procesu przewlekłego, wywołanego chorobą zwyrodnieniową, jak i ostrego, pourazowego. Spektrum działania przeciwbólowego DKP powoduje, że praktycznie u każdego pacjenta z bólem receptorowym, szczególnie zapalnym, po zastosowaniu leku można uzyskać bardzo wysokie prawdopodobieństwo skuteczności przeciwbólowej przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [3, 4]. Warto także pamiętać, że DKP znajduje się w polskich wytycznych z 2019 roku, które odnoszą się do leczenia bólu ostrego i pooperacyjnego. Co więcej, lek jest wskazany jako składowa terapii multimodalnej w bólu u pacjenta chorego na nowotwór, szczególnie w bólach o charakterze zapalnym oraz trzewnym. Deksketoprofen charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym. Ulega bardzo szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego i charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym, początek efektu przeciwbólowego występuje już po około 15 minutach. W praktyce warto pamiętać, że znanych jest wiele czynników wpływających na wchłanianie leku w przewodzie pokarmowym: postać farmaceutyczna, stabilność w środowisku kwaśnym, wrażliwość na enzymy, perystaltyka jelit i obecność pokarmu w żołądku. Jednak dwa najważniejsze czynniki to rozpuszczalność w tłuszczach i rozpuszczalność w płynie. Deksketoprofen jest wysoce lipofilny [5, 6]. W procesie wchłaniania leku, oprócz dyfuzji biernej, uczestniczą również inne mechanizmy transportu. Stężenie maksymalne (C_{max}) występuje w zależności od zastosowanej postaci leku po 15–25 minutach od podania formy doustnej i znacznie szybciej po zastosowaniu leku dożylnie. U pacjentów po ekstrakcjach zębów wykazano, że w czasie pierwszej godziny po podaniu DKP wykazywał

”

DKP wykazuje efekt terapeutyczny analogiczny do dwukrotnie większej dawki racemicznego ketoprofenu, co pozwala na zmniejszenie skutecznej dawki terapeutycznej o połowę oraz redukuje ryzyko występowania działań niepożądanych

”

Udowodniono skuteczność terapeutyczną w uśmierzaniu bólu po ekstrakcji zęba, bólu pooperacyjnego, bólu w przebiegu rwy kulszowej, jako element terapii multimodalnej, kolki nerkowej, oraz bólu kostno-mięśniowego

”

Lek jest wskazany jako składowa terapii multimodalnej w bólu u pacjenta chorego na nowotwór



Skojarzenie DKP z metamizolem jest jednym z najskuteczniejszych połączeń stosowanych w leczeniu gorączki infekcyjnej, w tym także w leczeniu gorączki, jaka może występować u pacjentów z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2

silniejszy efekt analgetyczny niż ibuprofen. W modelu bólu wywołanego ekstrakcją zęba, DKP w dawce doustnej 25 mg wykazywał silniejszy i szybszy efekt działania w porównaniu z 575 mg metamizolu lub 600 mg ibuprofenu oraz porównywalny z dwukrotnie większą dawką ketoprofenu (50 mg). Deksketoprofen po podaniu doustnym wykazuje profil kinetyczny gwarantujący szybszy początek efektu analgetycznego w porównaniu z ketoprofenem [5, 6]. Ból spowodowany przemieszczającym się kamieniem nerkowym, określane popularnie mianem kolki nerkowej, jest jednym z najbardziej intensywnych, jakich doświadcza człowiek – wymaga, więc natychmiastowego podania skutecznego i szybko działającego leku przeciwbólowego. W przypadku kolki nerkowej DKP wykazuje wysoką skuteczność przeciwbólową oraz synergizm działania z metamizolem, a także z lekami z grupy spazmolityków muskultropowych, na przykład drotaweryną, alweryną. Nie bez znaczenia jest fakt, że DKP, jako inhibitor COX-1, wpływa na filtrację kłębkową, co także nie jest bez znaczenia w objawowym leczeniu kolki nerkowej.

Deksketoprofen wykazuje addytywne lub synergiczne działanie przeciwbólowe praktycznie ze wszystkimi grupami analgetyków. Dotyczy to metamizolu, paracetamolu, analgetyków opioidowych. Warto zauważyć, że w przypadku skojarzenia DKP z metamizolem uzyskuje się synergizm w zakresie zarówno działania przeciwbólowego, jak i przeciwgorączkowego, a także w przypadku stosowania w leczeniu kolki nerkowej. Skojarzenie DKP z metamizolem jest jednym z najskuteczniejszych połączeń stosowanych w leczeniu gorączki infekcyjnej, w tym także w leczeniu gorączki, jaka może występować u pacjentów z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Nie bez znaczenia jest także fakt, że DKP nie wchodzi w interakcje z lekami stosowanymi w pomocniczym leczeniu tej infekcji. Co więcej, ze względu na to, że nie jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450, natomiast ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym,

jego farmakokinetyka nie zmienia się podczas infekcji wirusowej, kiedy zarówno interferon, jak i cytokiny mogą modyfikować aktywność metaboliczną izoenzymów cytochromu P450. Należy także przypomnieć, że maksymalna dobową dawką DKP wynosi 150 mg.

Najistotniejsze cechy DKP, które uzasadniają jego wybór w farmakoterapii bólu, zebrano w tabeli 1.

W tabeli 2 przedstawiono kliniczne wskazania do stosowania DKP.

W praktyce klinicznej często stosuje się politerapię opartą na synergicznym lub addytywnym działaniu poszczególnych składników terapii skojarzonej. Przykładem takiego skojarzenia jest połączenie deksketoprofenu z tramadolem. Deksketoprofen i tramadol (TRAM) charakteryzują się odmiennymi mechanizmami i miejscami działania, co w przypadku terapii multimodalnej jest zjawiskiem niezwykle korzystnym [5–7]. Deksketoprofen wywiera swoje działanie przeciwbólowe głównie obwodowo, hamując izoenzymy COX, natomiast TRAM jest lekiem przeciwbólowym o podwójnym działaniu, który działa ośrodkowo na drodze słabej aktywacji receptorów opioidowych i hamowania wychwytu zwrotnego monoamin. Dzięki odmiennemu mechanizmowi i miejscu działania oczekuje się, że to skojarzenie zapewni multimodalną, synergiczną analgezję, co umożliwi zmniejszenie potrzebnej dawki leków podawanych indywidualnie i tym samym zmniejszy ryzyko działań niepożądanych. Ten skojarzony produkt leczniczy jest skuteczny w terapii bólu zapalnego.

Deksketoprofen i tramadol charakteryzują się odmiennymi profilami farmakokinetycznymi. Deksketoprofen ma szybszy początek działania (T_{max} wynosi około 0,25–0,75 godz.), z kolei najsilniejsze działanie przeciwbólowe TRAM można zaobserwować od 1 do 4 godzin po podaniu i jego średni okres półtrwania wynosi 6 godzin. Dlatego oczekuje się, że skojarzenie DKP i TRAM zapewni efekt przeciwbólowy, który pojawi się szybko (cecha DKP) i będzie

Tabela 1. Cechy deksketoprofenu uzasadniające jego wybór w farmakoterapii bólu

Kliniczna cecha leku	Wpływ na efektywność farmakoterapii bólu
Profil działania analgetycznego	Lek jest skuteczny w bólu receptorowym, którego natężenie nie przekracza wartości 4 w skali numerycznej (NRS, <i>numerical rating scale</i>), szybki początek działania powoduje, że lek wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną w bólu ostrym, jest skuteczny także w przypadkach zaostrzenia dolegliwości bólowych o charakterze przewlekłym, maksymalna dobowa dawka leku wynosi 150 mg, w przypadku dawkowania postaci leku dostępnych bez recepty dawka dobowa maksymalna to 75 mg
Krótki obwodowy okres półtrwania	Obwodowy okres półtrwania leku wynoszący 1,65 godziny sprawia, że nie powoduje on długotrwałej inhibicji syntezy prostanoidów o działaniu cytoprotekcyjnym w stosunku do narządów obwodowych, a to z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, lek charakteryzuje się optymalnym bezpieczeństwem gastroenterologicznym, nerkowym oraz sercowo-naczyniowym
Ryzyko interakcji z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami	Stosowanie deksketoprofenu wiąże się z małym ryzykiem interakcji z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami, co jest spowodowane profilem farmakokinetycznym leku. Deksketoprofen nie indukuje niekorzystnych interakcji z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w dawkach przeciwpłytkowych. Deksketoprofenu nie należy stosować jednoczasowo z lekami o ośrodkowym działaniu antycholinergicznym, z uwagi na ograniczanie efektu analgetycznego leku i na fakt, że nie jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu p450, podlega sprzęganiu i charakteryzuje się małym ryzykiem występowania interakcji farmakokinetycznych z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami
Możliwość łączenia z innymi lekami stosowanymi w leczeniu bólu	Deksketoprofen wykazuje efekt addytywny przeciwbólowy w przypadku połączenia z paracetamolem, synergizm w przypadku połączenia z metamizolem oraz silnymi opioidami, a także synergizm hiperaddycyjny w przypadku połączenia z tramadolem
Działanie przeciwzapalne	Lek wykazuje skuteczność w terapii bólu zapalnego, jest także skuteczny w bólu nocyceptywnym niezapalnym z uwagi na analgetyczne działanie nadrdzeniowe
Możliwość stosowania w specyficznych grupach pacjentów	Parametry farmakokinetyczne leku powodują, że może być stosowany także u pacjentów z populacji geriatrycznej

Tabela 2. Wskazania do stosowania deksketoprofenu

Objawowe leczenie bólu o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu:

- bóle mięśniowo-kostne,
- ból zębów,
- bóle głowy,
- gorączka,
- bóle w przebiegu infekcji wirusowych dróg oddechowych

W przypadku stosowania pozajelitowych postaci leku deksketoprofen jest skuteczny w leczeniu ostrego bólu o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego – dotyczy to bólu pozabiegowego i pooperacyjnego, bólu w przebiegu kolki nerkowej oraz bólu nerwowo-mięśniowego

długotrwały (cecha TRAM) [8–10]. Skojarzenie DKP/TRAM może zapewnić korzyści większe niż w przypadku innych skojarzeń na

przykład: paracetamol + kodeina. W przypadku DKP stwierdza się mniejszą częstość występowania toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z większością NLPZ, a w przypadku TRAM stwierdza się niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych krążeniowo-oddechowych, zaś potencjał nadużywania leku jest porównywalny z innymi opioidami. Oczekuje się jednak, że skojarzenie DKP i TRAM zmniejszy częstość występowania zapań, często obserwowanych w przypadku terapeutycznego podawania opioidów, ze względu na to, że DKP antagonizuje wpływ TRAM na pasaż przez przewód pokarmowy [8–10]. W tabeli 3 zebrano wzajemnie uzupełniające się efekty farmakologiczne działania DKP i TRAM.



Skojarzenie DKP/TRAM może zapewnić korzyści większe niż w przypadku innych skojarzeń, na przykład: paracetamol + kodeina



**Skojarzenie TRAM
i DKP jest wskazane
w leczeniu bólu ostrego**

Tabela 3. Farmakologiczne mechanizmy działania deksketoprofenu i tramadolu

Deksketoprofen	Tramadol
Hamowanie aktywności cyklooksygenazy	Hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny w antynocyceptywnych szlakach zstępujących
Antagonizowanie działania substancji p	Działanie agonistyczne na receptory opioidowe
Aktywacja nadrdzeniowych szlaków cholinergicznyc — głównie efekt analgetyczny	

Skojarzenie DKP/TRAM charakteryzuje się działaniem przeciwbólowym i przeciwwapalnym. Przeciwbólowe działanie takiego połączenia występuje przy mniejszych dawkach, niż byłyby wymagane dla każdej substancji osobno, aby zapewnić porównywalne działanie. Umożliwia to zmniejszenie odpowiednich dawek skutecznych, a tym samym redukcję działań niepożądanych i zapewnienie korzyści w warunkach stosowania klinicznego [11, 12].

Wydaje się, że w synergicznym i przeciwbólowym działaniu takiego skojarzenia pośredniczy aktywacja receptorów opioidowych μ , ponieważ antagoniści opioidowi mogą odwrócić działanie przeciwbólowe skojarzenia DKP/TRAM [13, 14].

Skojarzenie TRAM i DKP jest wskazane w leczeniu bólu ostrego. Skuteczność tego połączenia wykazano w przypadkach bólu pooperacyjnego i pourazowego, w bólach w narządzie ruchu (ból krzyża, zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej, rwa kulszowa, zespół bolesnego barku, zespoły korzeniowe), a także w terapii bólu zębów i bólu po ekstrakcji zębów.

PIŚMIENNICTWO:

1. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL. *Pharmacotherapy Handbook*. McGrawHill, New York 2018.
2. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
3. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. *Farmakoterapia bólu*. Termedia, Poznań 2014.
4. Bagan JV, Lopez Arranz JS. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38 (12 Suppl): 55S–64S.
5. Barbanoj MJ, Antonijano RM, Gich I, et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38(S1): 33S–40S, indexed in Pubmed: [9882080](#).
6. Barbanoj MJ, Antonijano RM. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(4): 245–263.
7. Malec-Milewska M, Woron J. *Kompendium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2017.
8. Ballantyne J, Fishman S, Rathmell JP. *Bonica's Management of Pain*. Wolters Kluwer, Philadelphia 2019.
9. Trescot A, Hansen H, Helm S, et al. Pain management techniques and practice: new approaches, modifications of techniques, and future directions. *Anesthesiol Res Pract*. 2012; 2012: 239636, doi: [10.1155/2012/239636](#), indexed in Pubmed: [23019423](#).
10. Dubois MY, Gallagher RM, Lippe PM. Pain medicine position paper. *Pain Med*. 2009; 10(6): 972–1000, doi: [10.1111/j.1526-4637.2009.00696.x](#), indexed in Pubmed: [19772540](#).
11. Sinatra RS, Jahr JS, Textor L. *Multimodal management of acute pain: the role of IV NSAIDs*. McMahon Publishing. 2011.
12. Eisenberg E, Marinageli F, Birkhann J, et al. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clinical Updates*. 2005; XIII (5).
13. Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. *J Prim Health Care*. 2012; 4(3): 254–258, indexed in Pubmed: [22946077](#).
14. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(11): 2131–2143, doi: [10.1185/03007995.2015.1092122](#), indexed in Pubmed: [26359332](#).