

Katarzyna Kwiatkowska, Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Pacjent z ryzykiem sercowo-naczyniowym i bólem stawów

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze i choroba zwyrodnieniowa stawów to dwie najczęstsze, przewlekłe przyczyny zgłaszania się pacjentów do gabinetu lekarza POZ [1]. Właściwy dobór farmakoterapii obu jednostek chorobowych, choć niekiedy wymaga czasu, nie nastręcza zazwyczaj lekarzowi większych problemów. Jeśli jednak mamy do czynienia z pacjentem z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i równocześnie występującym zespołem bólowym stawów, niejednokrotnie pojawia się szereg wątpliwości co do właściwego postępowania i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Opis przypadku

Do lekarza POZ zgłosił się 50-letni mężczyzna z powodu okresowo występujących bólów głowy oraz łatwiejszego męczenia się od kilku tygodni. Powyższe objawy pacjent wiązał z opieką nad matką, która przeżyła w ostatnim czasie udar. Z wywiadu wynikało, że w przeszłości rozpoznawano u niego nadciśnienie tętnicze. Mężczyzna nie pamiętał nazw stosowanych leków, ale przyznał, że z uwagi na prawidłowe wówczas wartości ciśnienia tętniczego oraz zmianę miejsca zamieszkania i w związku z tym przychodni przed dwoma laty zaprzestał leczenia oraz nie kontrolował ciśnienia. Chory podawał, że

przez wiele lat trenował siatkówkę, jednak z uwagi na obciążenie pracą zaniechał uprawiania sportu, co skutkowało przyrostem masy ciała o ok. 15 kg na przestrzeni lat. Dodatkowo pacjent poinformował, że od ok. 30 lat pali papierosy (średnio 20 sztuk dziennie), alkohol spożywa okazjonalnie. Oboje rodzice mężczyzny są leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego, matka ma ponadto cukrzycę, a ojciec w wieku 60 lat przeżył zawał serca.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono ciśnienie tętnicze 150/100 mm Hg (pomiar na obu kończynach górnych), tętno miarowe o częstotliwości 80/min. Tętno serca były głośnie i prawidłowo zaakcentowane, a szmer płęcherzykowy nad polami płucnymi prawidłowy. W badaniu jamy brzusznej bez nieprawidłowości. Uwagę zwracała natomiast nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa i obwód pasa 103 cm. Masa ciała pacjenta wynosiła 97 kg, co przy wzroście 185 cm dało BMI (*body mass index*) 28,34 kg/m².

Pacjentowi zalecono regularne pomiary ciśnienia tętniczego 2 razy dziennie i zapisywanie ich wyników, redukcję masy ciała (wydano zalecenia dotyczące diety i aktywności fizycznej) oraz szeroki panel badań laboratoryjnych i wykonanie elektrokardiogramu. Pouczono go o konieczności zaprzestania palenia papierosów. Poproszono rów-

niez o dostarczenie dokumentacji z poprzedniej przychodni.

Jak wynikało z przedstawionych na kolejnej wizycie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego, jego wartości wahały się między 140/90 mm Hg a 165/100 mm Hg przy tętnie 70–85/min. Pacjent wdrożył zalecenia dietetyczne, zaczął uczęszczać na basen 2 razy w tygodniu. Nie zaprzestał jednak palenia tytoniu. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

W EKG stwierdzono rytm zatokowy miarowy o częstotliwości 77/min, sinistrogram oraz cechy przerostu lewej komory serca. W zapisie nie było cech niedokrwienia mięśnia sercowego.

W dostarczonej przez pacjenta dokumentacji medycznej z poprzedniej przychodni odnaleziono zapisy, że chory był leczony ramipilem w dawce 5 mg/dobę oraz amlodypiną 5 mg/dobę, którą w związku z pojawieniem się obrzęków podudzi zmieniono na nitrendypinę 20 mg/dobę. Ponadto, jak wynikało z dokumentacji, u chorego rozpoznawano chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa w odcinku piersiowym i lędźwiowo-krzyżowym.

Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego oraz wyniki badań laboratoryjnych, zdecydowano o włączeniu leczenia ramipilem 5 mg/dobę, lerkanidypiną 10 mg/dobę, rosuwastatyną 5 mg/dobę oraz allopurinolem 100 mg/dobę. Podtrzymano zalecenia dotyczące konieczności regularnej kontroli ciśnienia tętniczego, redukcji masy ciała i zaprzestania palenia (zaproponowano ewentualne wsparcie farmakologiczne).

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Badany parametr	Wynik	Norma
hemoglobina (g/dl)	15,48	14–18
hematokryt (%)	47%	40–54
sód (mmol/l)	140	132–146
potas (mmol/l)	4,2	3,5–5,5
kreatynina (mg/dl)	1,15	0,7–1,3
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m ²)	105	> 90
glukoza (mg/dl)	88	60–99
kwas moczowy (mg/dl)	7,1	3–7
cholesterol całkowity (mg/dl)	204	< 190
cholesterol LDL (mg/dl)	129	< 115
cholesterol HDL (mg/dl)	39	> 40
trójglicerydy (mg/dl)	164	< 150
badanie ogólne moczu	prawidłowe	

Wizyty kontrolne potwierdziły skuteczność wdrożonego postępowania. Pacjent podawał znaczną poprawę samopoczucia, ustąpienie dolegliwości bólowych głowy. W ciągu 4 miesięcy leczenia zredukował masę ciała o 7 kg, ograniczył liczbę wypalanych papierosów do 5 sztuk na dobę. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego wykazały jego prawidłowe wartości, maksymalnie do 135/85 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych obserwowano natomiast poprawę profilu lipidowego: cholesterol całkowity 173 mg/dl, cholesterol LDL 98 mg/dl, cholesterol HDL 43 mg/dl, triglicerydy 140 mg/dl. Wobec powyższego utrzymano dotychczasowe zalecenia. Jednocześnie pacjent zgłosił, że w związku z opieką nad przewlekle leżącą matką zaczęły się u niego nasilać dolegliwości bólowe kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. Natężenie bólu chory ocenił na 4–5 pkt w skali NRS. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bólowe ograniczenie ruchomości kręgosłupa L-S oraz wzmożone napięcie mięśni przykręgosłupowych w tym odcinku. Nie obserwowano natomiast ubytków neurologicznych. Biorąc pod uwagę wywiad choroby zwyrodnieniowej, zdecydowano o włączeniu leczenia etorykoksybem w dawce 30 mg/dobę oraz zalecono ograniczenie dźwignia i podjęcie rehabilitacji.

Komentarz

Powszechna dostępność niektórych leków bez recepty (m.in. ibuprofen, ketoprofen), różne formy podawania oraz duża skuteczność w uśmierzaniu dolegliwości bólowych powodują, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedna z najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej grup leków, wykorzystywana zarówno w terapii bólu ostrego, jak i przewlekłego. Nie można jednak zapominać, że są to leki obciążone ryzykiem wystąpienia szeregu działań niepożądanych i to właśnie one mają często wpływ na decyzję lekarza dotyczącą wyboru terapii.

Warto przypomnieć, że NLPZ mają działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, a ich mechanizm działania związany jest z hamowaniem cyklooksygenazy (COX), enzymu biorącego udział w jednym ze szlaków metabolizmu kwasu arachidonowego. Hamują zatem pośrednio powstawanie produktów końcowych tego szlaku, tj. prostaglandyn (PG), będących mediatorami procesów zapalnych, prostacykliny (PGI₂) o działaniu m.in. antyagregacyjnym i wazodylatacyjnym oraz tromboksanu A₂ (TXA₂), wytwarzanego przez płyt-

ki krwi, nasilającego ich agregację i mającego działanie wazokonstrykcyjne.

Można wyróżnić trzy izoenzymy COX:

- COX-1 (konstytutywna), która jest podstawowym źródłem prostanoidów, a jej zahamowanie skutkuje zniesieniem działania ochronnego prostaglandyn na przewód pokarmowy, zmniejszeniem przepływu krwi w nerkach i zaburzeniem funkcji płytek krwi poprzez zmniejszenie ich agregacji;
- COX-2 (indukowana), powstająca w wyniku działań cytokin prozapalnych i endotoksyn, zwiększająca przepuszczalność naczyń i ból, która znajduje się w tkankach objętych stanem zapalnym, kościach, mięśniach oraz ośrodkowym układzie nerwowym i nerkach;
- COX-3, która jest odmianą COX-1 znajdującą się w ośrodkowym układzie nerwowym, a wpływ hamujący na jej aktywność ma paracetamol w małych dawkach, metamizol oraz niektóre NLPZ, np. diklofenak.

Uwzględniając wpływ na hamowanie izoenzymów COX, NLPZ klasyfikuje się zgodnie z tabelą 2. Podział ten niejako implikuje częstość działań niepożądanych, jakie będą się pojawiały u pacjentów stosujących poszczególne leki.

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz układu krążenia to zdecydowanie dwie najczęstsze grupy powikłań leczenia NLPZ. Hamujący wpływ klasycznych NLPZ na COX-1 poprzez zahamowanie produkcji PGE₁, PGE₂ i PGI₂ o działaniu ochronnym na przewód pokarmowy skutkuje zwiększeniem ryzyka uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy przez pepsynę i kwas solny. Może to prowadzić do wystąpienia dyspepsji, choroby wrzodowej, krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko to wzrasta wraz z wiekiem pacjenta i wielkością dawki leku, a także zależy od chorób współistniejących i dodatkowo stosowanych leków. Częstość występowania powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest zdecydowanie mniejsza w przypadku selektywnych inhibitorów COX-2, co zostało potwierdzone m.in. w programie MEDAL [3]. Potencjalny negatywny wpływ NLPZ na układ krążenia jest wielokierunkowy. Przede wszystkim z uwagi na zachwianie równowagi między działaniem prostanoidów a TXA₂ może dojść do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, zaburzeń wazodylatacji i agregacji płytek krwi, a w konsekwencji do powikłań zakrzepowych. Ponadto w wyniku działania leków z tej grupy zwiększa się stężenie F2-izoprostanów, co wpływa destabilizująco na

blaszki miażdżycowe. Należy także pamiętać, że NLPZ mogą hamować działanie leków hipotensyjnych (głównie β-adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny) oraz moczopędnych, powodować retencję wody i sodu, co może skutkować istotnym wzrostem ciśnienia tętniczego, wystąpieniem lub nasileniem istniejących już obrzęków, a także zaostrzeniem objawów lewokomorowej niewydolności serca.

Przedłużająca się terapia NLPZ, zmniejszając przesączanie kłębuszkowe, może również prowadzić do uszkodzenia nerek. Obserwowane są też powikłania leczenia w postaci martwicy brodawek nerkowych, śródmiąższowego zapalenia nerek czy zespołu nerczycowego. Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek jest istotnie wyższe u pacjentów w wieku podeszłym, obciążonych nadciśnieniem tętniczym oraz stosujących diuretyki i leki wpływające na układ RAA. Wśród działań niepożądanych NLPZ wymienia się również bóle głowy i zaburzenia słuchu. U pacjentów z astmą i współistniejącą nadwrażliwością na NLPZ przyjęcie leku z tej grupy może wywołać napad duszności w wyniku zahamowania COX-1 z wtórnie zmniejszoną produkcją PGE₂ o działaniu protekcyjnym.

Z uwagi na fakt, że z wiekiem zwiększa się częstość występowania zarówno chorób układu krążenia, jak i zespołów bólowych stawów, a u wielu pacjentów schorzenia te współistnieją ze sobą, bezpieczeństwo NLPZ było przedmiotem licznych badań i analiz.

W latach 1999–2011 w ramach projektu Unii Europejskiej *Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs* (SOS) przeanalizowano dane z przeglądów systematycznych, badań klinicznych i obserwacyjnych dotyczące 35 mln pacjentów stosujących leki z grupy NLPZ, m.in. diklofenak, etorykoksyb, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, nimesulid i na-

Tabela 2. Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Wpływ na COX	Leki
nieselektywne (tzw. klasyczne NLPZ)	np. ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, naproksen, indometacyna
selektywne wobec COX-1	kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg
preferencyjne wobec COX-2	meloksykam, nimesulid
selektywne wobec COX-2 (koksyby)	etorykoksyb*, celekoksyb

*Co najmniej 106-krotnie silniejsze działanie na COX-2 vs COX-1 [2]

proksen. Odnotowano, że leczenie etorykoksylbem nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka względnego (OR) wystąpienia zawału mięśnia sercowego (dla etorykoksylbu OR = 1,29) czy udaru niedokrwinnego mózgu (dla etorykoksylbu OR = 1,10) w porównaniu z pozostałymi lekami. U pacjentów tych ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było natomiast wyższe (OR = 1,67) [4].

Kolejna duża metaanaliza opublikowana w 2016 r. miała odpowiedzieć na pytanie, czy za wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku leczenia NLPZ odpowiedzialne jest hamowanie COX-2. Analiza wyników wykazała, że bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe celekoksylbu i etorykoksylbu jest porównywalne z innymi lekami z grupy NLPZ, a za złą prasę koksylbów odpowiedzialny był przede wszystkim rofekoksylb (wycofany z użycia w 2004 r.), zwiększający istotnie statystycznie częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Co ważne, zarówno w przypadku celekoksylbu, jak i etorykoksylbu obserwowano mniejszą częstość występowania udarów niedokrwiniowych mózgu niż podczas leczenia pozostałymi NLPZ. Omawiane badanie pozwoliło wysunąć wniosek, że powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego nie są najpewniej związane z wybiórczym hamowaniem COX-2 [5].

W kontekście bezpieczeństwa kardiologicznego szczególnie interesujący wydaje się wspomniany wcześniej program MEDAL [3], który stanowił analizę 3 badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Celem programu było m.in. porównanie wpływu selektywnych inhibitorów COX-2 i klasycznych NLPZ na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w postaci incydentów zakrzepowo-zatorowych. Do programu MEDAL zakwalifikowano początkowo łącznie 34 701 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (24 913 pacjentów) lub reumatoidalnym zapaleniem stawów (9787), którzy metodą randomizacji zostali przydzieleni do grupy stosującej diklofenak, najczęściej na świecie zlecany NLPZ, w dawce 150 mg/dobę (13 771 pacjentów), etorykoksylb w dawce 60 mg/dobę (6769 pacjentów) lub w dawce 90 mg/dobę (10 643 pacjentów). Co istotne, z programu nie zostali wykluczeni pacjenci z wyjściowo bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. po przebytym zawału mięśnia sercowego, pomostowaniu aortalno-wieńcowym czy przezskórnej interwencji wieńcowej, co pozwoliło

na ocenę bezpieczeństwa leczenia w tej grupie chorych. Jeśli były wskazania, pacjenci mogli przyjmować kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce poniżej 100 mg/dobę. Za pierwszorzędowy złożony punkt końcowy programu MEDAL przyjęto wystąpienie zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej, skrzepliny wewnątrzsercowej, zresuscytowanego zatrzymania krążenia, udaru niedokrwinnego mózgu lub przemijającego zaburzenia niedokrwinnego (TIA), zatoru płucnego, zakrzepicy żył lub tętnic obwodowych oraz mózgowych, a także nagły lub niewyjaśniony zgon. Drugorzędowy punkt końcowy badania obejmował najważniejsze pierwszorzędowe punkty końcowe: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zgon z przyczyn naczyniowych. Wyznaczono także punkty bezpieczeństwa programu skutkujące jego przerwaniem: wzrost ciśnienia tętniczego, pogorszenie funkcji nerek, obrzęki, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz laboratoryjne cechy uszkodzenia wątroby. Średni czas terapii wyniósł 18 miesięcy, przy czym aż 12 854 pacjentów było leczonych przez ponad 24 miesiące. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zbliżone w przypadku obu leków przy ich porównywalnej skuteczności w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów, również w przypadku pacjentów z wyjściowo podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Współczynnik ryzyka (HR) wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych dla etorykoksylbu w porównaniu z diklofenakiem wyniósł 0,95 (95% CI: 0,81–1,11). Najczęstszym zdarzeniem sercowo-naczyniowym w obu grupach pacjentów był zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem. Częstość jego występowania wyniosła 0,43 na 100 pacjentów rocznie w przypadku etorykoksylbu i 0,49 na 100 pacjentów rocznie w przypadku diklofenaku. Porównywalna była także częstość występowania zakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych (0,17 na 100 pacjentów rocznie w obu grupach) oraz całkowita śmiertelność (0,48 na 100 pacjentów rocznie vs. 0,50 na 100 pacjentów rocznie). Roczne ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w całej badanej populacji wyniosło 1,25%.

Rozpatrując kwestie bezpieczeństwa, warto wskazać, że stosowanie etorykoksylbu w dawce 90 mg/dobę częściej skutkowało przerwaniem terapii z powodu niewydolności serca czy obrzęków niż stosowanie diklofenaku. W przypadku etorykoksylbu w dawce 60 mg/dobę nie odnotowano natomiast

częstsze zaniechania leczenia. Dla obu dawek etorykoksylu obserwowano istotnie statystycznie większą częstość wzrostu ciśnienia tętniczego [3]. Niejednokrotnie wątpliwości lekarzy budzi możliwość rozpoczęcia terapii NLPZ u pacjentów stosujących ASA lub doustne antykoagulanty. W odniesieniu do ibuprofenu i naproksenu wykazano hamujący wpływ na przeciwplatekcyjne działanie ASA, czego nie obserwowano podczas terapii etorykoksylm i meloksykamem [6]. Ze względu na istotny wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (RR = 6,4) należy unikać łączenia antykoagulantów zarówno nowej, jak i starej generacji z NLPZ. Jeżeli jednak istnieją ważne przesłanki, aby je stosować, wydaje się, że wybór koksylów wiąże się z mniejszym ryzykiem (RR = 2,27) [7, 8].

W codziennej praktyce klinicznej decyzja dotycząca wyboru leku przeciwzapalnego powinna nie tylko być podyktowana skutecznością terapii, ale także uwzględniać jej celowość oraz możliwe negatywne skutki. O czym zatem należy pamiętać, włączając etorykoksyl u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym? Przede wszystkim z uwagi na fakt, że częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych może się zwiększać wraz ze wzrostem dawki, leczenie należy prowadzić jak najkrócej w najmniejszej skutecznej dawce. Jest to złota zasada, którą stosuje się w odniesieniu do wszystkich NLPZ. Zalecana dawka etorykoksylu w chorobie zwyrodnieniowej stawów wynosi 30 mg raz na dobę. W przypadku niepełnej skuteczności dawkę można zwiększyć do 60 mg raz na dobę [9]. U chorych stosujących leki przeciwplatekcyjne terapia przeciwplatekowa kwasem acetylosalicylowym powinna być kontynuowana [9]. Niezbędny jest pomiar ciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem terapii, a następnie jego regularna kontrola. Należy pamiętać, że przeciwwskazaniem do zastosowania etorykoksylu jest m.in. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, a także rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i choroba naczyń mózgowych. Istotny wzrost ciśnienia tętniczego lub wystąpienie objawów niewydolności krążenia powinny zatem każdorazowo skutkować weryfikacją leczenia. W świetle wyników programu MEDAL wydaje się jednak, że przy zachowaniu czujności klinicznej oraz odpowiednich środków ostrożności etorykoksyl jest wartą rozpatrzenia alternatywą dla klasycznych NLPZ w farmakoterapii bólu u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie obciążonych ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Tak jak w innych dziedzinach medycyny również w przypadku leczenia przeciwbólowego konieczne jest indywidualne i interdyscyplinarne podejście do pacjenta i dostosowanie terapii do potrzeb konkretnego chorego.

Piśmiennictwo

1. Bujnowska-Feda M, Sapilak B, Steciwko A. Epidemiologia schorzeń i struktura zachorowań w praktyce lekarza rodzinnego. *Fam Med Prim Care Rev* 2011; 13: 135-139.
2. Riendeau D, Percival MD, Brideau C i wsp. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558-566.
3. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA i wsp. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-1781.
4. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs, SOS Final Report. www.sos-nsaids-project.org
5. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 27-38.
6. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J i wsp. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 365-371.
7. Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R i wsp. Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. *Fundam Clin Pharmacol* 2019; 33: 134-147.
8. Lanos A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (Suppl 2): ii3-10.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kostarox. 12.2016.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Kwiatkowska
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Międzyleski Szpital Specjalistyczny
ul. Bursztynowa 2
04-749 Warszawa
e-mail: k.ziemninska@gmail.com

Artykuł powstał we współpracy z firmą Sandoz.

MED/89/08-2020