

Materiał i metody: W otwartym, prospektywnym, naprzemiennym badaniu klinicznym z randomizacją u 30 chorych z bólem nowotworowym receptorowym (trzewnym lub somatycznym) leczonych uprzednio analgetykami nieopiodowymi oceniano analgezję i działania niepożądane tramadolu i dihydrokodeiny (DHC) o kontrolowanym uwalnianiu. Przez 7 dni 15 chorych otrzymywało tramadol, a 15 chorych DHC, po 7 dniach leki zamieniano i podawano przez kolejne 7 dni. Oceny analgezji dokonano skalą wzrokowo-analogową (VAS), inne objawy zmodyfikowanym kwestionariuszem ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*). Początkowe dawki tramadolu wynosiły 2×100 mg i DHC 2×60 mg, dawki zwiększano do uzyskania satysfakcjonującej analgezji.

Wyniki: W obu grupach chorych obserwowano zmniejszenie początkowego natężenia bólu, DHC zapewniła lepszą analgezję. Po zakończeniu badania 19 chorych preferowało DHC, 4 tramadol, 7 uznało leki za równie skuteczne. Dihydrokodeina w 1. tyg. leczenia powodowała mniejsze nasilenie duszności, w 2. tyg. większe natężenie zaparcia stolca i trend większego nasilenia senności, większą aktywność w 1. tyg. i lepsze samopoczucie w obu tygodniach, tramadol wywoływał większe nasilenie nudności w obu tygodniach leczenia. Nie stwierdzono różnic w ocenie apetytu i wymiotów, lęk i przygnębienie były mniej nasilone w 1. tyg. leczenia DHC. Nie wystąpiły ciężkie objawy niepożądane – depresja oddechowa, uczulenie na lek.

Wnioski: Tramadol i DHC o kontrolowanym uwalnianiu są skuteczne u chorych z bólem nowotworowym receptorowym. Nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych, natężenie zaparcia stolca było większe w grupie DHC, zalecano profilaktycznie leki przeczyszczające, nasilenie nudności było większe w grupie tramadolu, zalecano profilaktycznie leki przeciwwymiotne. Przeliczenie jednorazowych dawek równoważnych tramadolu do DHC wg proporcji 10:6 zapewniła zadowalającą analgezję.

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, dihydrokodeina, leczenie, tramadol.

Ocena analgezji i objawów niepożądanych tramadolu i dihydrokodeiny o kontrolowanym uwalnianiu u chorych z bólem nowotworowym – na podstawie zmodyfikowanej skali ESAS

Assessment of analgesia and adverse effects of controlled release tramadol and dihydrocodeine in patients with cancer pain – based on a modified ESAS

Wojciech Leppert¹, Mikołaj Majkiewicz²

¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Badania Jakości Życia, Akademia Medyczna w Gdańsku

Wstęp

Tramadol i dihydrokodeina (DHC) należą do słabych analgetyków opioidowych 2. stopnia drabiny analgetycznej WHO.

Tramadol zsyntetyzowano w Niemczech w 1962 r. (firma Grünenthal), w Polsce lek jest dostępny od 1992 r. Tramadol jest analgetykiem z grupy aminocykloheksanolu, o właściwościach agonisty opioidowego, który powoduje aktywację układu zstępującego hamowania bólu (wzrost stężenia noradrenaliny i serotoniny). W porównaniu z innymi opioidami (morfina, petydyna, buprenorfina) tramadol wykazuje niewielkie powinowactwo do receptorów opioidowych μ , κ i δ [1], rzadko powoduje depresję oddechową i układu krążenia [2] oraz uzależnienie fizyczne [3]. Tramadol jest stosowany w leczeniu różnych rodzajów bólu ostrego i przewlekłego oraz dreszczy po zabiegach operacyjnych [4]. U chorych z bólem pooperacyjnym skuteczność tramadolu podawanego dożylnie lub domięśniowo jest równa sile działania petydyny [5] i ok. 10–20 razy słabsza od morfiny [6], podczas stosowania leku drogą epiduralną ma on ok. 1/30 siły działania morfiny [7]. Tramadol podawany dożylnie podczas porodu nie powoduje depresji oddechowej u noworodków [5]. W licznych badaniach dotyczących leczenia bólu przewlekłego, także nowotworowego, wykazano skuteczność analgetyczną tramadolu. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą nudności, wymioty, pocenie się, zawroty głowy, senność, suchość w jamie ustnej. Dotychczas zaobserwowano nieliczne przypadki uzależnienia od tramadolu, najczęściej u osób, które w przeszłości nadużywały innych leków. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych obserwowano niewielką tolerancję na działanie analgetyczne tramadolu lub brak jej rozwoju [8]. Tramadol ulega metabolizmowi poprzez d-metylację do aktywnego metabolitu o-desmetyltramadolu drogą izoenzymu CYP2D6, którego aktywność może wpływać na obserwowane efekty analgetyczne leku [9].

Dihydrokodeina jest półsyntetyczną pochodną kodeiny, która powstała poprzez uwodrobianie podwójnego wiązania w głównym łańcuchu cząstecz-

Material and methods: Open, prospective, randomised, cross-over study of 30 patients with nociceptive (visceral or somatic) cancer pain treated previously with non-opioids who received tramadol (15 patients) or dihydrocodeine (DHC) (15 patients) in controlled release tablets for 7 days, then drugs changed and administered for the next 7 days. Analgesia assessed by visual – analogue scale (VAS), adverse effects by modified ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) with two additional scales for constipation and vomiting. Starting doses: tramadol 100 mg, DHC 60 mg both twice daily, titrated to satisfactory analgesia.

Results: In both groups decrease of pain intensity, better analgesia with DHC. After study completion 19 patients preferred DHC, 4 tramadol, 7 assessed both drugs equally effective. In DHC group patients reported in the first 7 days less dyspnoea, in the second week more constipation and trend towards more drowsiness, more activity in the first week and better sensation of well-being during both weeks, tramadol caused more nausea during both treatment weeks. No differences in appetite and vomiting observed, in the first week patients treated with DHC were less anxious and less depressed. Serious adverse effects (respiratory depression, allergy for drugs) not observed.

Conclusions: Tramadol and DHC in controlled release tablets are effective analgesics in nociceptive cancer pain. No serious adverse effects observed, more constipation in DHC group indicates for prophylactic use of laxatives whereas more nausea in tramadol group is an indication for prophylactic antiemetic administration. Equianalgesic single doses of tramadol to DHC according to 10:6 ratio rendered satisfactory analgesia.

Key words: cancer pain, dihydrocodeine, tramadol, treatment.

ki kodeiny. Po raz pierwszy DHC została zsyntetyzowana w Niemczech przez Skitę i Francka w 1911 r., w 1913 r. wprowadzono ją do leczenia jako lek przeciwkaszlowy. W Polsce dihydrokodeina dostępna jest od 2002 r. wyłącznie w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu. W 1956 r. Gravenstein i wsp. zaobserwowali u chorych z bólem pooperacyjnym analgezję po podaniu drogą podskórną 30 mg DHC podobną do wywołanej 10 mg morfiny [10]. Oprócz stosowania DHC jako analgetyku [11] i leku przeciwkaszlowego, preparat stosowany jest również w leczeniu osób uzależnionych od leków [12]. Metabolizm DHC ma charakter wielokierunkowy – poprzez enzym CYP2D6 do dihydromorfiny, drogą enzymu CYP3A4 do nordihydrokodeiny i poprzez glukuronizację do dihydrokodeino-6-glukuronianu, dzięki czemu, w przeciwieństwie do tramadolu [9] aktywność CYP2D6 prawdopodobnie nie wpływa na efekt analgetyczny DHC [13]. Nieliczne, przeprowadzone do tej pory badania eksperymentalne [14] i kliniczne wskazują na przydatność DHC w leczeniu bólu przewlekłego, neuropatycznego [15], bólu wywołanego zapaleniem stawów [16] oraz bólu nowotworowego [17].

Cele badania

1. Ocena analgezji podczas leczenia bólu nowotworowego preparatami tramadolu i DHC o kontrolowanym uwalnianiu.
2. Ocena działań niepożądanych badanych leków.
3. Ocena przyjętego sposobu przeliczania dawek równoważnych badanych leków w zakresie analgezji.

Materiał i metody

Badanie kliniczne z randomizacją miało charakter otwarty, prospektywny, naprzemienny, przeprowadzono je z udziałem 30 chorych z bólem nowotworowym receptorowym (trzewnym lub somatycznym), leczonych uprzednio analgetykami nieopiodowymi. Badani zostali przydzieleni losowo do dwóch grup. Grupę I stanowiło 15 chorych leczonych przez 7 dni tramadolem, grupę II natomiast 15 chorych leczonych przez 7 dni DHC. Po 7 dniach leczenia preparaty zamieniano i obserwowano chorych przez kolejne 7 dni terapii.

Początkowe średnie natężenie bólu oceniane wg skali wzrokowo-analoguej (VAS) wynosiło $63,07 \pm 13,48$ w grupie chorych otrzymujących przez pierwsze 7 dni tramadol i $57,73 \pm 8,40$ w grupie chorych leczonych przez pierwsze 7 dni DHC. U 17 chorych występowały bóle trzewne, u 13 bóle somatyczne – u 9 kostne, u 4 somatyczne z tkanek miękkich i skóry. Pierwotna lokalizacja procesu nowotworowego obejmowała płuco (4 chorych), jelito grube (4), żołądek (3) i migdałek podniebienny (2), po 1 chorym – gardło, przetyk, pęcherzyk żółciowy, trzustka, gruczoł tarczowy, nadnercze, nerka, gruczoł krokowy, pierś, skóra, czerniak złośliwy skóry, zespół mielodysplastyczny, ziarnica złośliwa, jajnik, jama brzuszna, miednica mała, przerzuty do kości z nieznanego ogniska pierwotnego. Oceny analgezji dokonywano za pomocą skali VAS zawartej w zmodyfikowanym kwestionariuszu ESAS, porównywano natężenie bólu przed leczeniem i codziennie w trakcie leczenia każdym z badanych preparatów. Podobnie oceny innych objawów dokonywano codziennie, stosując zmodyfikowany kwestionariusz ESAS. Badano następujące leki: chlorowodorek tramadolu – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Tramundin® 100 mg, Tramal Retard® 100, 150 i 200 mg) i winian dihydrokodeiny – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (DHC Continus® 60, 90 i 120 mg). Zakres dawek dobowych badanych leków wynosił dla tramadolu 200–600 mg, dla dihydrokodeiny 120–360 mg. Wykaz równoważnych dawek stosowanych przy zmianie badanych leków przedstawiono w tab. 1.

Po zmianie leków w razie potrzeby zwiększano dawki Tramaru Retard® (Tramundinu®) i preparatu DHC Continus® do uzyskania satysfakcjonującej analgezji.

Kryteria zakwalifikowania chorych do badania obejmowały rozpoznanie choroby nowotworowej, wiek powyżej 18 lat, wcześniejsze nieleczenie analgetykami opioidowymi, nienadużywanie opioidów lub leków psychotropo-

Tabela 1. Dawki równoważne tramadolu i DHC

| Tramal Retard® (Tramundin®) | DHC Continus® |
|-----------------------------|---------------|
| 2 × 100 mg | 2 × 60 mg |
| 2 × 150 mg | 2 × 90 mg |
| 2 × 200 mg | 2 × 120 mg |
| 2 × 300 mg | 2 × 180 mg |

Tabela 2. Dawki i drogi podania analgetyków ratujących w zależności od dawki leku podstawowego

| Analgetyk podstawowy | Dawka leku podstawowego | Analgetyk ratujący/droga podania | Dawka analgetyku ratującego |
|-----------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| Tramal retard® (Tramundin®) | 2 × 100 mg | tramadol krople doustnie | 37,5 mg |
| | 2 × 150 mg | | 50 mg |
| | 2 × 200 mg | | 75 mg |
| | 2 × 300 mg | | 100 mg |
| DHC Continus® | 2 × 60 mg | paracetamol doustnie | 500 mg |
| | 2 × 90 mg | | 1000 mg |
| | 2 × 120 mg | | |
| | 2 × 180 mg | | |
| | niezależnie od dawki | ketoprofen doustnie lub dożylnie | 100 mg |
| | metamizol dożylnie | 2500 mg | |

wych w wywiadzie, możliwość przyjmowania badanych leków drogą doustną, stan ogólny chorych pozwalający oczekiwać przeżycia okresu badania (14 dni), zdolność do prawidłowej komunikacji i wypełnienia zmodyfikowanej skali ESAS, ból receptorowy o natężeniu wg skali VAS powyżej 40 mm, zachowana wydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy poniżej 1,5 mg%), brak udziału w innym programie badawczym. Kobiety kwalifikowane do badania nie mogły być w ciąży ani w okresie karmienia. Ponadto z badania wykluczono chorych z zaburzeniami psychicznymi, z pierwotnymi lub przerzutowymi nowotworami OUN. Chorzy pisemnie wyrazili zgodę na udział w badaniu. Użytko zgodę Regionalnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badania.

W obu grupach chorych nie stosowano profilaktyki nudności i wymiotów. W przypadku wystąpienia nudności lub wymiotów stosowano metoklopramid drogą doustną w dawce 3 × dziennie 10 mg, przy braku efektu podawano haloperidol doustnie w dawce 2 × dziennie 1 mg. W obu grupach chorych nie stosowano profilaktycznego leczenia zaparcia stolca. W przypadku wystąpienia zaparcia stolca, które w istotnym stopniu pogarszało samopoczucie chorego (stolec oddawany rzadziej niż co 2 dni i/lub stolec o twardej konsystencji oddawany z trudnością) podawano laktulozę 3 × dziennie po 15 ml. W razie braku skuteczności leczenia podawano środki przeczyszczające – drażniące – pochodne senesu, przy utrzymującym się zaparciu stolca stosowano czopki glicerynowe i bisacodyl lub wlew doodbytniczy.

Początkowe dawki badanych leków wynosiły dla tramadolu 2 × 100 mg, dla DHC 2 × 60 mg. Dawki analgetyków były zwiększane do uzyskania satysfakcjonującej analgezji wg przedstawionego schematu: tramadol 2 × 100, 2 × 150, 2 × 200, 2 × 300 (lub 3 × 200) mg, DHC: 2 × 60, 2 × 90, 2 × 120, 2 × 180 (lub 3 × 120) mg. Maksymalna dawka Tramalu Retard® (Tramundinu®) wynosiła 2 × 300 mg (600 mg na dobę), DHC Continus® 2 × 180 mg (360 mg na dobę). Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie przeciwbólowe analgetykami nieopiodowymi – NLPZ, paracetamolem, metamizolem. W bólu kostnym wywołanym przerzutami stosowano NLPZ (diklofenak lub ketoprofen w dawce 2 × 100 mg), wraz z inhibitorem pompy protonowej (omeprazol 1 × 20 mg) oraz pamidronian sodowy (w dawce 90 mg we wlewie dożylnym co 28 dni).

W obu grupach chorych, w razie wystąpienia bólu przebijającego od początku badania podawano analgetyki ratujące (tab. 2.). Chorzy leczeni Tramalem Retard® (Tramundinem®) otrzymywali tramadol o natychmiastowym uwalnianiu w postaci kropli, w dawkach zależnych od ilości leku podawanego regularnie – przy dawce 2 × 100 mg podawano 37,5 mg (15 kropli) w razie bólu, 2 × 150 mg – 50 mg (20 kropli), 2 × 200 mg – 75 mg (30 kropli), 2 × 300 mg – 100 mg (40 kropli). Chorzy leczeni DHC Continus® otrzymywali paracetamol w dawce 500 mg (przy dawce DHC Continus® 2 × 60 i 2 × 90 mg), bądź 1000 mg (przy dawce DHC Continus® 2 × 120 lub 2 × 180 mg) drogą doustną lub NLPZ (ketoprofen w dawce 100 mg podawanej doustnie lub dożylnie) bądź metamizol w dawce 2,5 g drogą dożylną. Powodem stosowania analgetyków nieopiodowych w bólach przebijających u chorych leczonych DHC Continus® jest brak w Polsce preparatów DHC o natychmiastowym uwalnianiu.

W obu grupach chorych liczba dawek ratujących w ciągu dnia nie przekraczała 2, przy większej liczbie dawek ratujących zwiększano dawkę analgetyku podstawowego lub przy dawce maksymalnej badanie zakończono. Ponadto konieczność przyjmowania leków drogą pozajelitową również powodowała zakończenie badania. Nasilone objawy niepożądane, nieustępujące pomimo właściwego leczenia, powodowały zakończenie badania. W przypadku niedostatecznej analgezji, pomimo podawania Tramalu Retard® (Tramundinu®) w dawce 2 × 300 mg lub DHC Continus® w dawce 2 × 180 mg, badanie przerywano, a chorych dalej leczono silnymi opioidami – morfiną, metadonem lub przezskórnym fentanylem. W 14. dniu badania pacjentów pytano o preferencję rodzaju leczenia (DHC Continus® lub Tramal Retard® bądź Tramundin®) oraz o wolę kontynuacji podawania jednego z badanych leków po zakończeniu okresu badania.

Do oceny natężenia bólu i działań niepożądanych badanych leków zastosowano zmodyfikowaną skalę ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*). Oryginalna wersja skali ESAS zawiera 10 skal wzrokowo-analogowych do oceny natężenia bólu, aktywności, nudności, depresji, lęku, senności, apetytu, samopoczucia, duszności i jednego dodatkowego objawu wskazanego przez chorego [18]. Własna wersja zmodyfikowana ESAS zawiera oprócz wymienionych 10 skal wzrokowo-analogowych dwie dodatkowe skale do oceny często występujących u chorych w opiece paliatywnej objawów – wymiotów i zaparcia stolca (ryc. 1.). Skala ESAS zo-

stała zaadaptowana w Polsce pod względem własności psychometrycznych: rzetelności i trafności [19]. W celu porównania wyników uzyskanych podczas leczenia każdym z leków zastosowano test-t dla zmiennych powiązanych, wartość $p < 0,05$ przyjęto jako istotną.

Wyniki

Do badania zakwalifikowano 38 chorych, spośród których 30 ukończyło badanie. Spośród 8 chorych, którzy odpadli i których nie włączono do analizy wyników, było 2 (po 1 z każdej grupy), których stan ogólny w 1. tyg. leczenia uległ znacznemu pogorszeniu i nie mogli oni przyjmować badanych leków drogą doustną, 4 z grupy tramadolu i 2 z grupy DHC nie uzyskało satysfakcjonującej analgezji.

W obu grupach chorych obserwowano znamienne zmniejszenie początkowego natężenia bólu. Przez cały okres badania mniejsze natężenie bólu obserwowano podczas leczenia DHC, w porównaniu z leczeniem tramadolem (tab. 3., ryc. 2.). Zużycie analgetyków podawanych w bólach przebijających było mniejsze u chorych leczonych DHC – w 1. tyg. terapii 8 chorych, a w 2. tyg. leczenia 7 chorych nie wymagało podania dawki ratunkowej paracetamolu, ketoprofenu bądź metamizolu; w grupie chorych leczonych tramadolem odpowiednio 2 i 3 chorych nie wymagało podawania dodatkowych dawek tramadolu. Jeśli chodzi o preferencje odnośnie do leku po zakończeniu badania 19 chorych preferowało DHC, 4 tramadol, 7 chorych uznało oba leki za równie skuteczne. Po zakończeniu badania 22 cho-

Tabela 3. Natężenie bólu wg skali ESAS przed podaniem leków (dzień 0) i w poszczególnych dniach leczenia tramadolem i dihydrokodeiną – podano wartości średnie i odchylenia standardowe. Wyższy wynik oznacza większe natężenie bólu

| Dzień badania | Tramadol | Dihydrokodeina | p |
|---------------------|-------------|----------------|-------|
| 0 | 63,07±13,48 | 57,73±8,40 | NS |
| 1. | 38,33±19,27 | 10,20±7,73 | 0,001 |
| 2. | 33,40±23,86 | 11,47±11,61 | 0,003 |
| 3. | 38,53±20,93 | 8,13±9,96 | 0,001 |
| 4. | 35,40±19,83 | 7,80±10,12 | 0,001 |
| 5. | 35,87±18,86 | 7,80±9,64 | 0,001 |
| 6. | 31,20±22,10 | 8,07±8,92 | 0,001 |
| 7. | 38,20±16,27 | 8,80±9,41 | 0,001 |
| Zmiana leków | | | |
| 8. | 30,93±11,83 | 16,67±13,72 | 0,005 |
| 9. | 30,93±10,16 | 15,20±15,24 | 0,002 |
| 10. | 27,60±8,81 | 18,73±16,95 | 0,087 |
| 11. | 28,67±10,93 | 18,80±16,23 | 0,062 |
| 12. | 35,47±16,18 | 12,87±12,46 | 0,001 |
| 13. | 32,33±20,45 | 11,33±12,30 | 0,002 |
| 14. | 37,93±22,63 | 11,93±13,70 | 0,001 |

NS – różnica nieistotna statystycznie

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| brak bólu | bardzo silny ból |
| duża aktywność | brak aktywności |
| brak nudności | bardzo nasilone nudności |
| brak wymiotów | bardzo nasilone wymioty |
| brak zaparcia | bardzo nasilone zaparcia |
| bardzo dobry apetyt | brak apetytu |
| bardzo dobre samopoczucie | złe samopoczucie |
| brak duszności | bardzo nasilona duszność |
| przygnębie nie występuje | bardzo duże przygnębie |
| lęk nie występuje | bardzo nasilony lęk |
| senność nie występuje | bardzo duża senność |
| inny objaw: brak | bardzo nasilony |

Nazwisko i imię data godzina

Ryc. 1. Zmodyfikowana skala ESAS

rych otrzymywało DHC, 7 tramadol, 1 chora otrzymywało morfinę.

W 1. tyg. leczenia obserwowano mniejsze nasilenie duszności u chorych leczonych DHC (ryc. 3.). W zakresie innych objawów, w 2. tyg. leczenia obserwowano większe natężenie zaparcia stolca (tab. 4., ryc. 4.) i trend w kierunku większego nasilenia senności (ryc. 5.) u chorych otrzymujących DHC. W grupie leczonej tramadolem obserwowano większe nasilenie nudności w obu tygodniach terapii (tab. 5., ryc. 6.). Ponadto większą aktywność w 1. tyg. leczenia i lepsze samopoczucie w obu tygodniach terapii obserwowano u chorych leczonych DHC. Nie stwierdzono różnic w ocenie apetytu i wymiotów, lęk i przygnębie były mniej nasilone w 1. tyg.

Tabela 4. Natężenie zaparcia stolca wg skali ESAS przed podaniem leków (dzień 0) i w poszczególnych dniach leczenia tramadolem i dihydrokodeiną – podano wartości średnie i odchylenia standardowe. Wyższy wynik oznacza większe natężenie zaparcia stolca

| Dzień badania | Tramadol | Dihydrokodeina | p |
|---------------------|-------------|----------------|------------|
| 0 | 44,07±24,01 | 48,73±32,49 | NS |
| 1. | 41,93±30,27 | 45,93±28,21 | NS |
| 2. | 42,00±32,22 | 50,67±29,59 | NS |
| 3. | 41,47±32,39 | 51,73±29,60 | NS |
| 4. | 46,00±30,08 | 51,67±34,04 | NS |
| 5. | 47,60±29,86 | 46,07±34,94 | NS |
| 6. | 42,93±32,64 | 50,53±33,90 | NS |
| 7. | 45,60±29,09 | 52,80±34,72 | NS |
| Zmiana leków | | | |
| 8. | 43,00±27,49 | 52,60±27,73 | NS |
| 9. | 37,27±22,17 | 52,93±25,82 | NS (0,085) |
| 10. | 36,87±23,10 | 57,53±25,91 | 0,029 |
| 11. | 33,13±25,14 | 59,60±23,84 | 0,006 |
| 12. | 36,20±26,44 | 57,07±26,95 | 0,041 |
| 13. | 32,27±25,11 | 58,67±25,14 | 0,008 |
| 14. | 32,07±26,03 | 54,20±28,42 | 0,034 |

NS – różnica nieistotna statystycznie

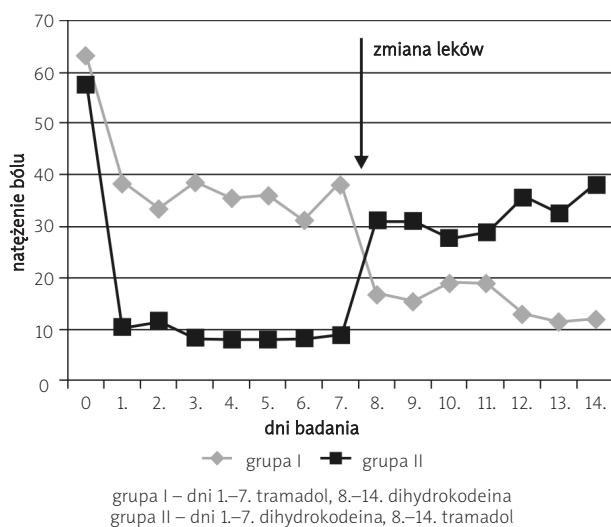
Tabela 5. Natężenie nudności wg skali ESAS przed podaniem leków (dzień 0) i w poszczególnych dniach leczenia tramadolem i dihydrokodeiną – podano wartości średnie i odchylenia standardowe. Wyższy wynik oznacza większe natężenie nudności

| Dzień badania | Tramadol | Dihydrokodeina | p |
|---------------------|-------------|----------------|-------|
| 0 | 11,53±14,73 | 2,80±5,58 | 0,046 |
| 1. | 7,53±8,52 | 1,27±2,81 | 0,015 |
| 2. | 16,33±24,91 | 0,73±1,33 | 0,030 |
| 3. | 19,53±24,47 | 0,73±1,87 | 0,010 |
| 4. | 13,07±12,22 | 0,67±1,84 | 0,002 |
| 5. | 12,67±10,29 | 0,87±1,88 | 0,001 |
| 6. | 12,60±11,37 | 0,80±1,78 | 0,001 |
| 7. | 10,53±8,77 | 0,80±1,90 | 0,001 |
| Zmiana leków | | | |
| 8. | 13,40±11,93 | 1,80±3,53 | 0,002 |
| 9. | 14,20±8,51 | 6,93±18,09 | NS |
| 10. | 13,40±9,16 | 10,13±16,64 | NS |
| 11. | 13,60±10,87 | 8,73±23,28 | NS |
| 12. | 13,67±11,61 | 3,87±5,69 | 0,007 |
| 13. | 13,00±11,27 | 3,40±5,41 | 0,007 |
| 14. | 13,13±12,32 | 2,40±3,83 | 0,005 |

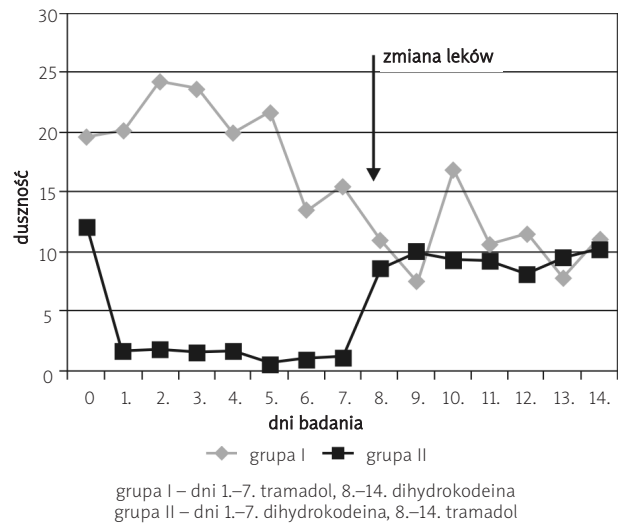
NS – różnica nieistotna statystycznie

Tabela 6. Średnie dawki dobowe tramadolu i DHC na początku terapii (tydzień 0), po 1. i 2. tyg. leczenia, podano wartości średnie i odchylenia standardowe

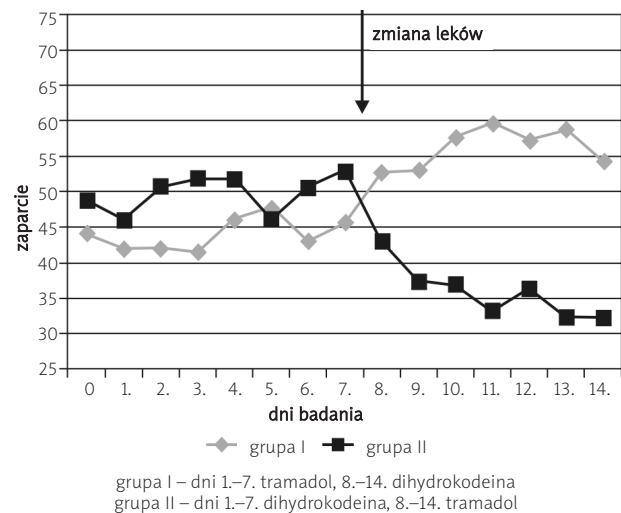
| Tydzień leczenia | Tramadol | Dihydrokodeina |
|------------------|------------------|-----------------|
| 0 | 200 mg | 120 mg |
| 1. | 286,67±157,35 mg | 138,87±40,77 mg |
| 2. | 256,20±109,33 mg | 172,53±95,19 mg |



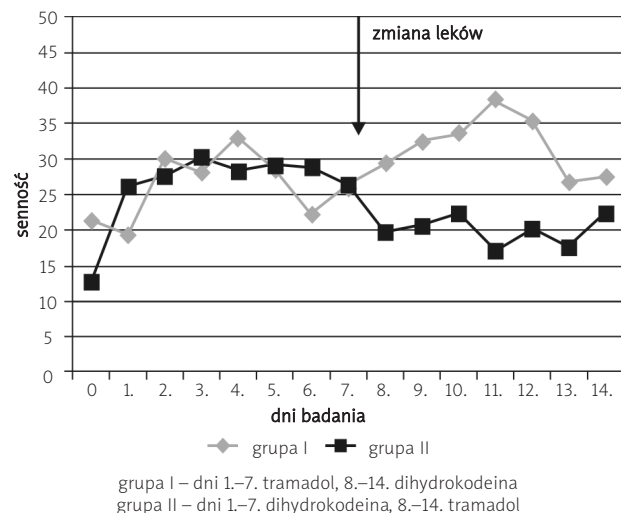
Ryc. 2. Nasilenie bólu wg skali ESAS. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie bólu



Ryc. 3. Nasilenie duszności wg skali ESAS. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie duszności



Ryc. 4. Nasilenie zapań wg skali ESAS. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie zapań



Ryc. 5. Nasilenie senności wg skali ESAS. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie senności

obserwacji u chorych leczonych DHC. W obu grupach chorych nie wystąpiły ciężkie objawy niepożądane, takie jak depresja oddechowa czy uczulenie na lek. Leki lub wlewy przeczyszczające stosowano u 7 chorych leczonych tramadolem w obu tygodniach terapii oraz u 9 chorych w 1. tyg. i 10 chorych w 2. tyg. leczenia DHC. Leki przeciwwymiotne podawano 3 chorym leczonym tramadolem w obu tygodniach terapii oraz 2 chorym w 1. tyg. i 1 chorej w 2. tyg. leczenia DHC.

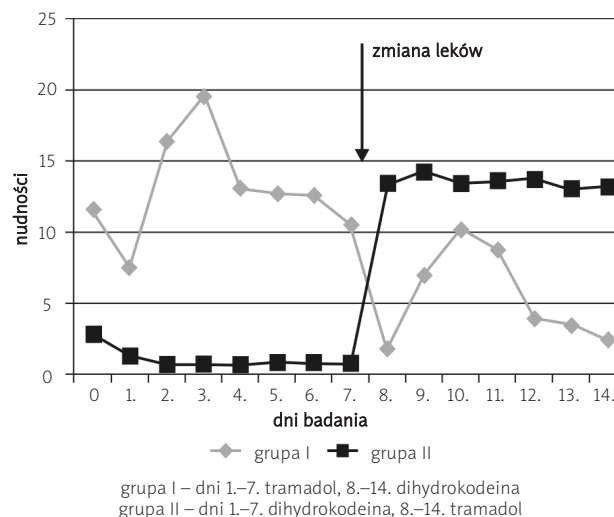
Średnie dawki dobowe tramadolu i DHC po poszczególnych tygodniach leczenia przedstawiono w tab. 6. Początkowa dawka dobowo wynosiła 200 mg tramadolu i 120 mg DHC. Po 1. tyg. terapii średnia dawka dobowo tramadolu była równa 287 mg, DHC 139 mg. Natomiast średnie dawki dobowe tramadolu i DHC po 2. tyg. leczenia wynosiły odpowiednio 256 mg i 173 mg. Przyjęte dawki równoważne przy zmianie leków po 7 dniach leczenia tramadolem i DHC zapewniły zadowalającą analgezję i akceptowalną tolerancję leczenia.

Omówienie wyników

Stosowanie analgetyków opioidowych 2. stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) pozostaje istotnym zagadnieniem w leczeniu bólu nowotworowego, jak i szerzej w leczeniu bólu przewlekłego innego pochodzenia. Dość liczne doświadczenia kliniczne wskazują na przydatność tej grupy leków w leczeniu bólu nowotworowego [20–35]. Niemniej na forum światowym nie brak głosów krytycznych, które podważają celowość stosowania tej grupy leków, w świetle wysokiej skuteczności analgetyków opioidowych 3. stopnia drabiny analgetycznej WHO, popartej danymi klinicznymi [36–39]. Należy podkreślić, iż obecnie mamy ograniczoną wiedzę dotyczącą farmakokinetyki i farmakodynamiki analgetyków 2. stopnia drabiny WHO w porównaniu z silnymi opioidami. Wyjątek stanowi tramadol, który jest lekiem stosunkowo nowym i dość dobrze poznanym, zarówno jeśli chodzi o badania eksperymentalne, jak i kliniczne [40].

Uzyskane wyniki trudno odnieść do rezultatów prób klinicznych innych autorów, ponieważ nie przeprowadzono do chwili obecnej badań porównujących tramadol i DHC w leczeniu bólu nowotworowego. W naszym badaniu obserwowano lepszy efekt analgetyczny DHC, w porównaniu z tramadolem u chorych z bólem nowotworowym o charakterze receptorowym. Oprócz istotnych różnic w natężeniu bólu pomiędzy badanymi grupami chorych w czasie całego okresu leczenia, potwierdzenie wyższej skuteczności DHC stanowi znacznie mniejsza liczba chorych wymagających podawania leków w bólach przebijających (7 chorych w 1. tyg. i 8 chorych w 2. tyg. leczenia DHC) w porównaniu z chorymi leczonymi tramadolem (odpowiednio 13 i 12 chorych). Ponadto znacznie więcej chorych (19) preferowało leczenie DHC w porównaniu z 4 chorymi, którzy wybrali terapię tramadolem po zakończeniu badania.

Dobrogowski i Hilgier w badaniu oceniającym analgezję i działania niepożądane DHC obserwowali dobry efekt analgetyczny DHC, podobnie jak w prezentowanym w niniejszej pracy badaniu nie tylko u 48 chorych leczonych uprzednio analgetykami nieopiodowymi (NLPZ i paracetamolem), ale również u 43 chorych, którzy otrzymywali wcześniej kodei-



Ryc. 6. Nasilenie nudności wg skali ESAS. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie nudności

nę i tramadol [41]. Można więc stwierdzić, że DHC prawdopodobnie wykazuje silniejszy efekt analgetyczny niż tramadol, co wynika ze znacznie większego od tramadolu [1] powinowactwa do receptorów opioidowych [42], choć nie przeprowadzono badań porównujących analgezję po podaniu obu leków. Pośrednio świadczyć może o tym także obserwowany w 2. tyg. leczenia trend w kierunku bardziej nasilonej senności u chorych leczonych DHC. Tak więc dla chorych, którzy źle tolerują lub nie uzyskują zadowalającej analgezji podczas leczenia tramadolem, alternatywnym analgetykiem może być DHC. Ze względu na opioidowy mechanizm analgezji, lek ten może być szczególnie przydatny u chorych ze współistniejącą dusznością [43] i kaszlem [44], co autorzy niniejszej pracy obserwowali u jednego z chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca. Natomiast u chorych, u których występuje lub istnieje znaczne ryzyko pojawienia się zaparcia stolca, preferowanym analgetykiem może być tramadol [34, 45]. Pewną zaletą DHC może być również fakt, iż analgezja po podaniu leku prawdopodobnie nie zależy od aktywności enzymu 2D6, cytochromu P450 [13]. Fakt ten związany jest z wielokierunkowym metabolizmem, zależnym od aktywności enzymów CYP2D6 (odpowiedzialnym za powstawanie dihydromorfiny), CYP3A4 (nordihydrokodeiny) i transferazy glukuronowej (dihydrokodeino-6-glukuronianu), a także istotnym efektem analgetycznym związku macierzystego [46, 47]. Tramadol natomiast wykazuje słabszy efekt analgetyczny u chorych pozbawionych aktywności enzymu CYP2D6 (*poor metabolizers*), z powodu słabszego komponentu opioidowego analgezji, związanego z brakiem aktywnego metabolitu o-desmetyltramadolu [9, 48, 49].

Średnie dawki dobowe tramadolu i DHC po 1. tyg. terapii były wyższe od dawek początkowych obu leków – dla tramadolu wynosiły odpowiednio 287 mg i 200 mg (wzrost dawki początkowej o ok. 40%), dla DHC odpowiednio 139 mg i 120 mg (wzrost dawki początkowej o ok. 20%). Wyraźniej większy wzrost dawki obserwowano u chorych leczonych tramadolem, co wynika prawdopodobnie ze słabszego efektu analgetycznego leku. Pewne znaczenie może mieć

fakt komponentu nieopioიდowego analgezji, którego pełny efekt może być obserwowany po dłuższym czasie leczenia tramadolem. Natomiast średnie dawki dobowe tramadolu i DHC po 2. tyg. leczenia, w porównaniu z wartościami po 1. tyg. terapii uległy w przypadku tramadolu niewielkiemu zmniejszeniu z 287 do 256 mg (o ok. 10%), w przypadku DHC nieznaczniemu wzrostowi z 139 do 173 mg (o ok. 20%). Zmiany te można również tłumaczyć lepszą analgezą po podaniu DHC. Chorzy leczeni tramadolem wymagali większych dawek DHC z powodu gorszej analgezji podczas podawania tramadolu, natomiast chorzy leczeni w 1. tyg. DHC wymagali prawdopodobnie niższych dawek tramadolu z powodu skuteczniejszej analgezji po podaniu DHC. Zagadnienie to mogłoby zostać dokładniej wyjaśnione podczas dłuższego badania i zastosowaniu okresu niepodawania badanych leków przed ich zamianą (*wash-out*), co może jednak budzić wątpliwości etyczne u chorych z bólem nowotworowym.

Sposób przeliczania dawek równoważnych obu leków, z powodu braku badań o charakterze naprzemiennym, wybrano na podstawie danych dotyczących powinowactwa DHC do receptorów opioიდowych [42], badania Wilder-Smith i wsp., choć trzeba podkreślić, że miało charakter równoległy i dotyczyło chorych z bólem wywołanym zapaleniem stawów [16], oraz własnego doświadczenia klinicznego ze stosowaniem DHC w leczeniu bólu nowotworowego [17]. Biorąc pod uwagę, że dawki analgetyków nie uległy istotnej zmianie w 2. tyg. leczenia, przelicznik dawki równoważnej tramadolu do DHC okazał się trafny i wyniósł ok. 10:6. Po 1. tyg. leczenia średnia dawka dobową 287 mg tramadolu odpowiadała średniej dawce dobowej 173 mg DHC w 2. tyg. terapii (przelicznik 10 : 6), natomiast średnia dawka dobową 139 mg DHC po 1. tyg. leczenia odpowiadała średniej dawce dobowej 256 mg tramadolu po 2. tyg. terapii (przelicznik 5,5:10). Przy zmianie leków nie obserwowano znaczących działań niepożądanych, w tym objawów odstawienia opioიდów.

Jeśli chodzi o tolerancję leczenia, to była ona dobra, objawy niepożądane nie spowodowały przerwania leczenia żadnym z badanych leków. Jedynie 2 chorych (po 1 z każdej z grup) po kilku dniach zakończyło udział w badaniu z powodu pogorszenia stanu ogólnego i niemożności podawania badanych leków drogą doustną, pacjenci ci nie zostali włączeni do analizy wyników. W grupie chorych leczonych tramadolem bardziej nasilone były nudności, co obserwowano zarówno w 1., jak i w 2. tyg. leczenia. Należy dodać, że przed rozpoczęciem leczenia większe natężenie nudności obserwowano w grupie chorych leczonych tramadolem, jednak różnica ta uległa w trakcie terapii pogłębieniu i była obserwowana także po zamianie leków. Efekt ten można wiązać z komponentem nieopioიდowym działania tramadolu i wzrostem stężenia serotoniny [40].

W grupie leżonej DHC bardziej nasilone było zaparcie stolca, jednak istotną różnicę obserwowano dopiero po zmianie leków. Ten efekt można z kolei wiązać ze znacznie większym powinowactwem DHC do receptorów opioიდowych w porównaniu z tramadolem. Należy dodać, że w badaniu nie stosowano profilaktycznego podawania leków przeciwwymiotnych ani przeczyszczających. W trakcie

badania chorzy leczeni tramadolem częściej otrzymywali leki przeciwwymiotne, natomiast leki lub wlewy przeczyszczające stosowano częściej u chorych leczonych DHC. Obserwowane różnice między badanymi grupami chorych skłaniają do wysunięcia praktycznych wniosków. Wydaje się uzasadnione, biorąc pod uwagę różne mechanizmy działania obu leków, profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych przy rozpoczęciu leczenia tramadolem i leków przeczyszczających podczas terapii DHC. Podawanie leków przeczyszczających chorym leczonym tramadolem powinno być oparte na indywidualnej ocenie ryzyka wywołania zaparcia stolca – wpływ tramadolu jest w tym zakresie niewielki [50]. Podobna, indywidualna ocena powinna dotyczyć stosowania leków przeciwwymiotnych przy rozpoczęciu leczenia DHC.

U chorych leczonych DHC obserwowano istotnie mniejsze nasilenie duszności w 1. tyg. leczenia. W świetle mechanizmu działania DHC wydaje się, iż efekt ten jest uzasadniony i wybór DHC jako słabego opioidu może być również uzasadniony występowaniem oprócz bólu innych objawów – duszności [43] i kaszlu [44]. Obserwowane lepsze samopoczucie chorych leczonych DHC można uzasadnić lepszą analgezą uzyskiwaną po podaniu leku. Większa aktywność chorych obserwowana w 1. tyg. terapii DHC może również wynikać ze skuteczniejszego leczenia przeciwbólowego i mniejszego nasilenia nudności, efekt ten jednak nie był obserwowany w 2. tyg. leczenia, co można tłumaczyć pogarszającym się stanem ogólnym chorych. W 1. tyg. leczenia nasilenie lęku i depresji było większe u chorych leczonych tramadolem, efektu tego nie obserwowano w 2. tyg. terapii, nie stwierdzono różnic w zakresie apetytu i wymiotów.

Zastosowanie prostego narzędzia do oceny objawów, jakim jest skala ESAS, pozwoliło na prowadzenie obserwacji w ramach badania klinicznego, jest jednak przydatne w codziennej praktyce klinicznej [18]. Zmodyfikowana skala ESAS umożliwiła zaobserwowanie różnic w analgezji i działaniach niepożądanych dwóch słabych analgetyków opioიდowych. Zadowolające własności psychometryczne (rzetelność i trafność), prostota i krótki czas wypełniania narzędzia powinny skłonić do rutynowego zastosowania skali ESAS do oceny objawów u chorych otoczonych opieką paliatywną [19]. Dodanie dwóch skal – wymiotów i zaparcia stolca – do wersji oryginalnej narzędzia pozwala na dokładniejszą ocenę częstych objawów występujących u chorych objętych opieką paliatywną. Codzienne stosowanie skali ESAS pozwala na dokładną ocenę nasilenia objawów i przyczynia się do bardziej skutecznego leczenia, a w konsekwencji poprawy jakości życia chorych i efektywności opieki.

Wnioski

1. Podawanie tramadolu i dihydrokodeiny o kontrolowanym uwalnianiu zapewnia zadowolającą analgezę u większości leczonych chorych z bólem nowotworowym receptyrowym.
2. Leczenie dihydrokodeiną zapewnia skuteczniejszą analgezę i rzadszą konieczność podawania analgetyków ratujących.
3. Tolerancja leczenia jest dobra, nie obserwuje się poważnych objawów niepożądanych, które spowodowałyby ko-

nieczność przerwania leczenia tramadolem i dihydrokodeiną.

4. Natężenie zaparcia stolca jest większe u chorych leczonych dihydrokodeiną, co stanowi wskazanie do profilaktycznego podawania leków przeczyszczających, nasilenie nudności jest większe u chorych leczonych tramadolem, dlatego też w tej grupie zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych.
5. Przeliczanie jednorazowych dawek równoważnych tramadolu do dihydrokodeiny wg proporcji 10:6 zapewni zadowalającą analgezję i dobrą tolerancję leczenia, przy zamianie leków po 7 dniach terapii.

Piśmiennictwo

1. Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 877-80.
2. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-6.
3. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27: 7-17.
4. Mathews S, Al-Mulla A, Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering – a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2002; 57: 394-8.
5. Husslein P, Kubista E, Egarter C. Obstetrical analgesia with tramadol – results of a prospective randomized comparative study with pethidine. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1987; 191: 234-7.
6. Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van derMerwe CA, Boon J, De Wet C, Murphy J. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth* 1998; 45 (5 Pt 1): 435-42.
7. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 308-13.
8. Miranda HF, Pinardi G. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 61: 357-60.
9. Stamer UM, Lehnen K, Hötthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-8.
10. Gravenstein JS, Smith GM, Sphire RD, Isaacs JP, Beecher HK. Dihydrocodeine; further development in measurement of analgesic power and appraisal of psychological side effects of analgesic agents. *N Engl J Med* 1956; 254: 877-85.
11. Keats AS, Telford J, Kurosu Y. Studies of analgesic drugs: Dihydrocodeine. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 120: 354-60.
12. Robertson JR. Dihydrocodeine: second strand of treatment for drug misusers. *Drug Alcohol Rev* 1996; 15: 200-1.
13. Wilder-Smith CH, Hufschmid E, Thormann W. The visceral and somatic antinociceptive effects of dihydrocodeine and its metabolite, dihydromorphine. A cross-over study with extensive and quinidine-induced poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 575-81.
14. Wotherspoon HA, Kenny GN, McArdle CS. Analgesic efficacy of controlled-release dihydrocodeine. A comparison of 60, 90 and 120 mg tablets in cold-induced pain. *Anaesthesia* 1991; 46: 915-7.
15. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008; 336: 199-201.
16. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001; 91: 23-31.
17. Leppert W. The Role of Controlled Release Dihydrocodeine In The Treatment Of Cancer Pain, Polish Experience, Abstract of the 18th MASCC/ISOO International Symposium, Supportive Care in Cancer, Toronto, Canada, June 22 – 25, 2006. *Support Care Cancer* 2006; 14: 657.
18. Bruera E, MacDonald S. Audit methods: The Edmonton Symptom Assessment System. In: *Clinical Audit in Palliative Care*. Higginson I (ed.). Radcliffe Medical Press, Oxford, New York 1993; 61-77.
19. Majkowicz M, Czuszyńska Z, Leppert W, Maszkowska-Kopij J. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-57.
20. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 76-81.
21. Cossmann M, Wilsmann KM. Effect and side-effects of tramadol. *Therapiewoche* 1987; 37: 3475-85.
22. Lenzhofer R, Moser K. Analgesic effect of tramadol in patients with malignant diseases. *Wien Med Wochenschr* 1984; 134: 199-202.
23. Rodrigues N, Pereira ER. Tramadol in cancer pain. *Curr Ther Res* 1989; 46: 1142-8.
24. Osipova NA, Novikov GA, Beresnev VA, Loseva NA. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged – action morphine sulfate. *Curr Ther Res* 1991; 50: 812-21.
25. Grond S, Zech D, Lynch J, Schug S, Lehmann K. Tramadol – a weak opioid for relief of cancer pain. *Pain Clinic* 1992; 5: 241-7.
26. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol* 1994; 5: 141-6.
27. Tawfik MO, Elborolossy K, Nasr F. Tramadol hydrochloride in the relief of cancer pain. A double blind comparison against sustained release morphine. *Pain* 1990; 55: S 377.
28. Brema F, Pastorino G, Martini MC, Gottlieb A, Luzzani M, Libretti A. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicenter trial. *Int J Clin Pharm Res* 1996; 16: 109-16.
29. Bono AV, Cuffari S. Efficacité et tolérance du tramadol dans les douleurs néoplasiques. Etude comparative par rapport à la buprénorphine. *Drugs* 1997; 53, suppl. 2: 40-9.
30. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High – Dose Tramadol in Comparison to Low – Dose Morphine for Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 174-9.
31. Nossol S, Schwartzbold M, Stadler T. Treatment of pain with sustained – release tramadol 100, 150, 100 mg: results of a post – marketing surveillance study. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 115-21.
32. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, Karthaus M, Mertens A. Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain – an open multicenter trial. *Support Care Cancer* 2000; 9: 48-54.
33. Łuczak J, Kotlińska A, Leppert W i wsp. Zastosowanie tramadolu (Tramalu) w zwalczaniu bólu nowotworowego. *Nowotwory* 1994; 44: 317-23.
34. Leppert W. Ocena przydatności analgetycznej i objawów ubocznych tramadolu i morfiny, podawanych drogą doustną w leczeniu bólu nowotworowego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna w Poznaniu, Poznań 2000.
35. Leppert W. Rola analgetyków opioidowych II stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia w leczeniu bólu nowotworowego. *Onkol Pol* 2006; 9: 145-8.
36. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 242-7.
37. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-94.
38. Marinangeli F, Cicozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-16.
39. Porta-Sales J, Gómez-Batista X, Tuca-Rodrigues A, et al. WHO analgesic ladder – or lift? *Eur J Palliat Care* 2003; 10: 105-9.
40. Leppert W, Łuczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment – a review. *Support Care Cancer* 2005; 13: 5-17.
41. Dobrogowski J, Hilgier M. Kliniczna ocena działania DHC Continus u chorych z bólem przewlekłym. *Współcz Onkol* 2003; 7: 528-34.

42. Schmidt H, Vormfelde SV, Klinder K, Gundert-Remy U, Gleiter CH, Skopp G, Aderjan R, Fuhr U. Affinities of dihydrocodeine and its metabolites to opioid receptors. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91: 57-63.
43. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, Wong RK. Supportive Care Guidelines Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care: The management of dyspnoea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008; 16: 329-37.
44. Luporini G, Barni S, Marchi E, Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97-101.
45. Duggan AK. The cost of constipation in morphine patients and the economic possibilities with tramadol. *Brit J Med Econom* 1995; 9: 21-9.
46. Jurna I, Kömen W, Baldauf J, Fleischer W. Analgesia by dihydrocodeine is not due to formation of dihydromorphine: evidence from nociceptive activity in rat thalamus. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1164-70.
47. Webb JA, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, Hofmann U, Mikus G, Kamali F. Contribution of dihydrocodeine and dihydromorphine to analgesia following dihydrocodeine administration in man: a PK-PD modelling analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 35-43.
48. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
49. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-44.
50. Wilder-Smith CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 71-5.

Adres do korespondencji

dr med. **Wojciech Leppert**
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
os. Rusa 25 A
61-245 Poznań
tel./faks +48 61 873 83 03
e-mail: wojciechleppert@wp.pl