

Małgorzata Malec-Milewska¹, Simeon Grazio², Gorazd Požlep³, Igor Karen⁴, Bart Morlion⁵

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

²Oddział Reumatologii, Fizjoterapii i Rehabilitacji, Szpital Kliniczny Sestre Milosrdnice, Zagrzeb, Chorwacja

³Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Lublanie, Lublana, Słowenia

⁴Poliklinika, Benátky nad Jizerou, Czechy

⁵Ośrodek Algezzjologii i Leczenia Bólu w Leuven, Szpitale Kliniczne w Leuven, Belgia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia chlorowodoru tramadolu z paracetamolem o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ostrym bólem dolnego odcinka kręgosłupa o nasileniu od umiarkowanego do dużego – badanie kliniczne TREASURE

Streszczenie

Cel: Ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania oraz wpływu na jakość życia i sen połączenia tramadolu i paracetamolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 75 mg/650 mg (SR T/P) u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim ostrym bólem dolnego odcinka kręgosłupa (*acute low back pain* – aLBP).

Materiał i metody: Randomizowane, otwarte, prospektywne badanie prowadzone w dwóch grupach u osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim ostrym bólem dolnego odcinka kręgosłupa – czas trwania objawu ≤ 12 tygodni, nasilenie bólu ≥ 40 mm na wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS). Pacjenci otrzymywali 4 razy dziennie tabletki T/P o natychmiastowym uwalnianiu (*immediate release* – IR) w dawce 37,5 mg/325 mg lub 2 razy dziennie tabletki T/P o przedłużonym uwalnianiu (*sustained release* – SR) w dawce 75 mg/650 mg przez maksymalnie 4 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności był odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa, tj. obniżenie nasilenia bólu do ≤ 30 mm w skali VAS, na zakończenie terapii. Do drugorzędowych punktów końcowych należały różnice w nasileniu bólu, łączne nasilenie bólu, różnice w jakości życia, zakłócenie czynności życia codziennego przez ból, odsetek pacjentów, u których wystąpiła doskonała odpowiedź w zakresie bólu oraz u których ból ustąpił całkowicie, a także odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń. Bezpieczeństwo stosowania oceniono poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki: W artykule skoncentrowano się na wynikach uzyskanych w grupie SR T/P, ponieważ wyniki grupy IR T/P przedstawiono w innej publikacji. Spośród 156 pacjentów przyjmujących SR T/P u 84,0% uzyskano docelowe obniżenie nasilenia bólu (VAS ≤ 30 mm). Średnie wskaźniki nasilenia bólu zmniejszały się w trakcie badania z 72,0 mm w punkcie wyjściowym do 14,6 mm podczas wizyty końcowej. Uzyskano istotną poprawę w zakresie wszystkich domen jakości życia oraz zakłócenia czynności życia codziennego przez ból, a także snu. Zaburzenia snu spowodowane bólem zmniejszyły się u prawie 80% pacjentów podczas wizyty końcowej. Leczenie preparatem SR T/P było bezpieczne i dobrze tolerowane.

Wniosek: Preparat SR T/P 75 mg/650 mg umożliwił znaczące obniżenie umiarkowanego lub ciężkiego aLBP, co doprowadziło do istotnej poprawy jakości życia oraz obniżenia stopnia, w jakim ból zakłócał codzienne czynności i sen. Ponad 90% pacjentów, z których większość cierpiała na wiele schorzeń, przestrzegała zaleceń dotyczących przyjmowania preparatu SR T/P, co można przypisać wygodnemu schematowi dawkowania leku 2 razy dziennie.

Słowa kluczowe

ostry ból dolnego odcinka kręgosłupa, tramadol, paracetamol, połączenie, przedłużone uwalnianie, poprawa snu

Wstęp

Ból dolnego odcinka kręgosłupa (*low back pain* – LBP) jest bardzo powszechnym problemem, który dotyka nawet 80% ludzi na jakimś etapie życia [1, 2]. Stanowi on główną przyczynę utraconych lat w wyniku niepełnosprawności na całym świecie. W ujęciu globalnym liczba lat przeżytych z niepełnosprawnością spowodowaną LBP wzrosła o 54% między rokiem 1990 a 2015 [3, 4]. Problem LBP zwiększa się wraz ze starzeniem się populacji [3]. Występowanie LBP jest najczęstsze u pracujących osób dorosłych – ponad 1 na 4 z nich zgłasza występowanie bólu pleców, co czyni LBP główną przyczyną ograniczenia aktywności i nieobecności w pracy na całym świecie [5–7]. Ból pleców ogranicza zaangażowanie i uczestnictwo pacjentów we wszystkich dziedzinach życia codziennego, dlatego może on mieć ogromny wpływ na jakość życia [8]. W zależności od czasu trwania objawów LBP można podzielić na ból ostry (*acute LBP* – aLBP) (< 4 tygodni), podostry (4–12 tygodni) i przewlekły (> 12 tygodni). Większość osób z aLBP szybko wraca do zdrowia, lecz nawroty są częste. Po jednym roku od pierwszego epizodu nawet u 33% osób nadal występuje umiarkowany ból, natomiast u 15% ból ciężki [4, 9]. Radzenie sobie z bólem dolnego odcinka kręgosłupa, pomimo postępów w metodach jego oceny i leczenia, nadal stanowi wyzwanie [10].

Większość wytycznych w zakresie leczenia pacjentów z aLBP zaleca edukację pacjentów, powrót do normalnych czynności, unikanie odpoczynku w łóżku, a także stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz krótkotrwałe słabych opioidów i miorelaksantów [11]. W przypadku przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa NLPZ są zwykle zalecaną opcją farmakologiczną [12]. W niektórych wytycznych zaleca się stosowanie opioidów w przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa wyłącznie u pacjentów, u których poprzednie leczenie zakończyło się niepowodzeniem i korzyści przewyższają ryzyko. Decyzję o przepisaniu opioidu powinno poprzedzać omówienie z pacjentem korzyści i ryzyka wy-

nikających z leczenia [11, 13]. Niezależnie od czasu trwania bólu NLPZ należy przepisywać z rozwagą, ponieważ ich stosowanie może się wiązać z szeregiem poważnych działań niepożądanych, w tym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań żołądkowo-jelitowych i niewydolności nerek. W związku z powyższym zalecenie NLPZ wymaga dokładnej analizy czynników ryzyka u danego pacjenta i konkretnych wskazań do ich zastosowania, czyli obecności bólu o charakterze zapalnym, oraz indywidualizacji terapii [14]. Inną kluczową cechą decydującą o wyborze leczenia przeciwbólowego jest skuteczność. W niedawnym przeglądzie Cochrane stwierdzono, że NLPZ są jedynie nieznacznie skuteczniejsze niż placebo pod kątem krótkotrwałego zmniejszenia bólu i poprawy w zakresie niepełnosprawności [15]. Jeśli leczenie za pomocą NLPZ nie jest wystarczające, a natężenie bólu przekracza 40 mm na wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS), większość wytycznych (blisko 90%) zaleca krótkotrwałe stosowanie opioidów z drugiego szczebla drabiny analgetycznej [11]. W takiej sytuacji leki działające na oddzielne szlaki przewodzenia jednocześnie, na przykład połączenie opioidu z drugiego szczebla drabiny analgetycznej z paracetamolem, stanowią uzasadniony wybór w przypadku bólu krzyża o charakterze mechanicznym – przeciążeniowym [16].

Ból jest również ściśle powiązany ze snem. Zaobserwowano, że ból w ciągu dnia wpływa na jakość snu w nocy, natomiast niska jakość snu zwiększa nasilenie bólu kolejnego dnia [17]. Ponadto, jeśli stężenia przepisane leku przeciwbólowego w osoczu spadają poniżej poziomów terapeutycznych, może pojawić się ból przebijający, prowadzący do niepotrzebnego cierpienia [18, 19]. Ból przebijający jest często obserwowany również u pacjentów, którzy otrzymują opioidy o kontrolowanym uwalnianiu i u których ból podstawowy jest dobrze kontrolowany [20]. Wbrew oczekiwaniom nieprzestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem przepisanych leków jest częste i stanowi problem

nie tylko w przypadku przewlekłego, lecz również ostrego bólu [21, 22]. Wśród pacjentów z aLBP, którzy otrzymywali paracetamol 3 razy dziennie przez 4 tygodnie, przestrzeganie zaleceń było słabe, przy czym 30% z nich przestało przestrzegać zaleceń po co najmniej 1 tygodniu, a ponad 50% po 4 tygodniach [22].

Preparat tramadolu i paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu (SR T/P) jest połączeniem opioidu z drugiego szczebla drabiny analgetycznej (tramadolu) z paracetamolem w postaci pojedynczej doustnej tabletki, wskazanym do objawowego leczenia bólu o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ze względu na swoją formułę SR T/P jest zalecany u pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści ze stosowania preparatu o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego [23]. Preparat SR T/P zapewnia przedłużone utrzymanie stężenia tramadolu w osoczu, co może przynieść kilka korzyści klinicznych, takich jak stabilniejsza kontrola bólu, mniejsze ryzyko występowania bólu przebijającego i lepsza kontrola bólu w nocy [24], przy jednoczesnym zachowaniu dobrej tolerancji [19]. Oczekuje się, że zdarzenia niepożądane SR T/P będą się opierać na indywidualnych profilach bezpieczeństwa stosowania leku i farmakologii preparatu o przedłużonym uwalnianiu [19], co będzie skutkowało podobną lub – ze względu na mniejsze wahania stężenia tramadolu w osoczu – nawet lepszą tolerancją w porównaniu z preparatem o natychmiastowym uwalnianiu [24]. Przewiduje się, że prosty schemat dawkowania SR T/P, który wymaga podawania tylko 2 dawek dziennie, znajdzie odzwierciedlenie w poprawie przestrzegania zaleceń przez pacjentów.

Celem 4-tygodniowego badania TREASURE była ocena skuteczności przeciwbólowej, bezpieczeństwa stosowania i wpływu na jakość życia SR T/P 75 mg/650 mg w postaci pojedynczej doustnej tabletki u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aLBP. Oceniano również, czy SR T/P zapewnia korzyści kliniczne związane z formułą o przedłużonym uwalnianiu, takie jak lepsza kontrola bólu w nocy i lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjenta.

Materiał i metody

Schemat badania i pacjenci

Szczegółowe informacje dotyczące pacjentów i metod zostały przedstawione w innej publikacji [25]. Badanie TREASURE było 4-tygodniowym, randomizowanym, otwartym, prospektywnym, wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy IIIb/IV prowadzonym w dwóch grupach. Do badania

kwalifikowano mężczyzn i kobiety w wieku 18–75 lat z uprzednio leczonym lub nieleczonym aLBP (czas trwania objawów ≤ 12 tygodni) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w punkcie wyjściowym (średnia ocena nasilenia bólu w skali VAS ≥ 40 mm w ciągu 48 godzin przed badaniem przesiewowym). Kryteria wykluczenia z badania zostały szczegółowo opisane w innej publikacji [25].

Badanie, z uwzględnieniem wszystkich zmian, zostało ocenione przez niezależne krajowe komisje etyczne we wszystkich uczestniczących w nim krajach. Przeprowadzono je zgodnie z zasadami etycznymi wynikającymi z Deklaracji helsińskiej.

Randomizacja i procedury

Pacjentom losowo przypisano kod randomizacji pacjenta (SRC) za pomocą centralnej randomizacji przy użyciu głównej listy randomizacji (MRL) w stosunku 1:1 – jedna grupa otrzymywała tabletki powlekane T/P 37,5 mg/325 mg o natychmiastowym uwalnianiu (Doreta[®], Krka, d.d., Novo mesto) 4 razy dziennie (1 tabletkę co 6 godzin), a druga grupa tabletki T/P 75 mg/650 mg o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR[®], Krka, d.d., Novo mesto) 2 razy dziennie (1 tabletkę co 12 godzin). Całkowity czas trwania leczenia wynosił 1–4 tygodni. W okresie leczenia pacjenci mogli przyjmować sól sodową naproksenu 550 mg tabletki powlekane (Nalgesin[®] forte, Krka, d.d., Novo mesto) maksymalnie 2 razy na dobę jako lek ratunkowy (w przypadku niewystarczającego złagodzenia bólu za pomocą leku badanego). Pacjenci przychodzili na wizytę w punkcie wyjściowym (V1), podczas której przeprowadzono procedurę przesiewową i rozpoczęto leczenie u kwalifikujących się osób. Uczestnicy byli badani na maksymalnie 3 dodatkowych wizytach kontrolnych w trakcie trwania badania: w 7. dniu (V2), 14. dniu (V3) i 28. dniu (V4) po rozpoczęciu terapii. Dodatkowo zostali poproszeni o wypełnienie papierowych dzienniczek pacjenta w dniach 2., 3., 6., 8. i 15.

Jeśli pacjent osiągnął docelową redukcję bólu, ustaloną jako kryterium powodzenia leczenia, badacze mieli możliwość przerwania terapii wcześniej, niż planowano, tj. szybciej niż 28 dni od rozpoczęcia leczenia. Niemniej wszyscy pacjenci mieli obowiązek przyjść na wizytę końcową w 28. dniu w celu oceny na zakończenie badania.

Punkty końcowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności było określenie odsetka pacjentów, u których w dniu zakończenia terapii miała miejsce

klinicznie istotna poprawa aLBP (nasilenie bólu ≤ 30 mm w skali VAS). Drugorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności obejmowały: wskaźniki różnicy nasilenia bólu (PI-d), łączne nasilenie bólu (CPI), odsetek pacjentów, u których wystąpiła doskonała odpowiedź w zakresie bólu (zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS do ≤ 30 mm lub redukcja bólu o $\geq 50\%$ na zakończenie terapii), odsetek pacjentów, u których ból ustąpił całkowicie (VAS < 10 mm na zakończenie terapii), zakłócenie czynności życia codziennego przez ból i wyniki jakości życia, a także odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń. Szczegóły dotyczące oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych podano w innej publikacji [25]. Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie częstości występowania i ciężkości zdarzeń niepożądanych (ZN) w trakcie całego badania. Zgłoszenia ZN dokonywano za pomocą formularzy dzienniczek pacjenta (w tych samych punktach co pomiar VAS), a ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano podczas każdej wizyty kontrolnej (w razie potrzeby poprzez wywiad i badanie przedmiotowe).

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i charakterystyka w punkcie wyjściowym (grupa SR, populacja ITT)

Cecha	Grupa SR ITT (N = 156)
wiek (lata), średnia (SD)	51,5 (13,9)
płeć, n (%)	
kobieta	96 (62)
mężczyzna	60 (38)
choroby współistniejące ^a , n (%)	106 (68)
choroby sercowo-naczyniowe	63 (40)
cukrzyca	14 (9)
alergia	13 (8)
astma/POChP	7 (4)
depresja	3 (2)
inne	61 (39)
czas trwania obecnego epizodu LBP (dni), średnia (SD)	13,3 (16,3)
leczenie LBP w ostatnich 12 miesiącach, n (%)	
tak	77 (49)
nie	79 (51)

ITT (intention-to-treat) – grupa przeznaczona do badania, SR (sustained release) – przedłużone uwalnianie, SD (standard deviation) – odchylenie standardowe, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, LBP (low back pain) – ból dolnego odcinka kręgosłupa, VAS (visual analogue scale) – wizualna skala analogowa.

^aPacjent mógł mieć więcej niż jedną chorobę współistniejącą; wartości procentowe podano względem wszystkich pacjentów w populacji ITT.

Analizy statystyczne

Metody związane ze zbiorem dotyczącym populacji zgodnej z protokołem (*per-protocol* – PP), metody stosowane do porównania dwóch grup terapeutycznych w punkcie wyjściowym oraz metody związane ze zbiorem dotyczącym bezpieczeństwa zostały zastosowane na zaobserwowanych danych i opisano je w innej publikacji [25]. Aby ocenić proporcje związane z pierwszorzędowym punktem końcowym w zbiorze dotyczącym populacji PP, użyto dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona. Do porównania grup terapeutycznych w punkcie wyjściowym użyto niesparowanego testu *t* (dla zmiennych w skali ilorazowej), przedziału ufności Wanga dla różnicy dwóch proporcji, testu zgodności χ^2 (dla zmiennych kategorycznych) i niesparowanego asymptotycznego testu *z* (dla zmiennych dyskretnych). Szczegółowe statystyki opisowe zostały obliczone na potrzeby oceny ZN. Aby poradzić sobie z brakującymi wartościami, do wszystkich wnioskowań na zbiorze ITT (*intention-to-treat* – grupa przeznaczona do badania) zastosowano metody imputacji wielokrotnej; pięć uzupełnionych zbiorów danych utworzono metodą bayesowskiej imputacji wielokrotnej, a wnioskowanie na ich podstawie przeprowadzono metodą agregacji wyników według Rubin. Poziom istotności dla testów hipotez wynosił 0,05, co odpowiadało poziomowi ufności 95% dla przedziału ufności. Nie stosowano korekt dla porównań wielokrotnych.

Wyniki

Spośród 316 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu 313 losowo przydzielono do grupy otrzymującej IR T/P 37,5 mg/325 mg (N = 157) lub SR T/P 75 mg/650 mg (N = 156). W niniejszym artykule skoncentrowano się na wynikach uzyskanych przez grupę SR T/P, ponieważ wyniki dotyczące grupy IR T/P zostały przedstawione w innej publikacji [25].

Charakterystykę demograficzną uczestników badania leczonych SR T/P i charakterystykę w punkcie wyjściowym podsumowano w tabeli 1. Średni wiek pacjentów wyniósł 51,5 roku, a 62% stanowiły kobiety. Podczas oceny wyjściowej pacjenci podawali czas trwania LBP, który wyniósł średnio 13,3 dnia. Prawie połowa badanych (49%), którzy mieli epizody bólu dolnego odcinka kręgosłupa w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, otrzymała leczenie z tego powodu. Najczęściej przepisywano im NLPZ (91%) i/lub opioidy (16%).

Skuteczność

W analizie skuteczności oceniano zmniejszenie nasilenia bólu, poprawę jakości życia oraz zakłócenie codziennych czynności przez ból. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego w zakresie skuteczności, czyli odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą bólu (VAS ≤ 30 mm) – 84,0% pacjentów w grupie SR osiągnęło ten cel na koniec terapii. Osiągnąwszy pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie skuteczności szybciej niż po 4 tygodniach, 62 pacjentów (40%) wcześniej zakończyło leczenie. Spośród nich 60% (37 pacjentów) zakończyło terapię już w 7. dniu (V2).

Średnie wskaźniki nasilenia bólu stopniowo zmniejszały się przez cały okres badania, z 72,0 mm podczas wizyty wyjściowej do 14,6 mm podczas wizyty końcowej, co dało różnicę istotną statystycznie ($p < 0,05$) (ryc. 1).

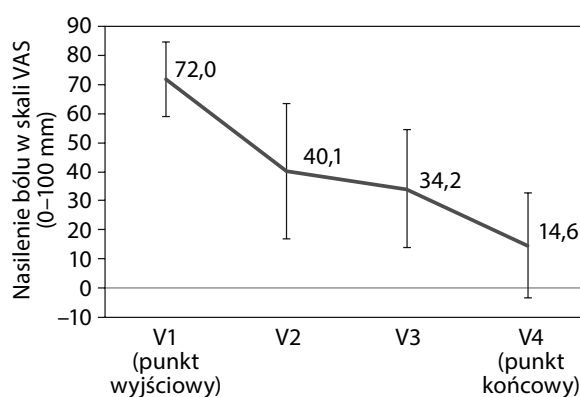
Wyniki te były zgodne z wynikami uzyskanymi na podstawie dzienniczek pacjentów, które wykazały zmianę średniego wskaźnika CPI z 277,6 mm w dniu 2. do 160,5 mm w dniu 15. ($p < 0,05$). Ocena nasilenia bólu odnotowana w dzienniczkach pacjentów wykazała istotne zmniejszenie nasilenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej już na początku dnia 6. ($-29,5$ mm; PI-d między dniem 6. a punktem wyjściowym; $p < 0,05$) i dobrze korelowała z oceną nasilenia bólu podczas pierwszej wizyty kontrolnej w dniu 7. ($-31,9$ mm; PI-d między wizytą V2 a punktem wyjściowym; $p < 0,05$). Doskonałą odpowiedź w zakresie bólu, czyli wynik ≤ 30 mm w skali VAS lub zmniejszenie wyniku w skali VAS o $> 50\%$ w dniu zakończenia terapii, odnotowano u 89% pacjentów w grupie SR. Ponadto ponad połowa pacjentów (54%) leczonych SR T/P zgłosiła ustąpienie bólu (≤ 10 mm w skali VAS) podczas wizyty końcowej (V4).

Pod koniec obserwacji (V4) zakłócenie zwykłych codziennych czynności przez ból było wyraźnie zmniejszone w porównaniu z punktem wyjściowym w każdej z siedmiu kategorii określonych przez kwestionariusz *Brief Pain Inventory*: ogólna aktywność (redukcja o 70%; $p < 0,05$), nastrój (redukcja o 74%; $p < 0,05$), zdolność chodzenia (redukcja o 73%; $p < 0,05$), normalna praca (redukcja o 73%; $p < 0,05$), relacje z innymi ludźmi (redukcja o 76%; $p < 0,05$), sen (redukcja o 78%; $p < 0,05$), radość z życia (redukcja o 74%; $p < 0,05$). Znaczącą poprawę obserwowano już podczas wizyty V2, a w każdym kolejnym tygodniu była ona coraz większa. Podobnie jak w przypadku innych czynności dnia codziennego, zakłócanie snu przez ból było istotnie

zmniejszone już podczas wizyty V2 (redukcja o 38%; $p < 0,05$). Podczas wizyty V4 zakłócanie snu przez ból zmniejszyło się o 78% (ryc. 2).

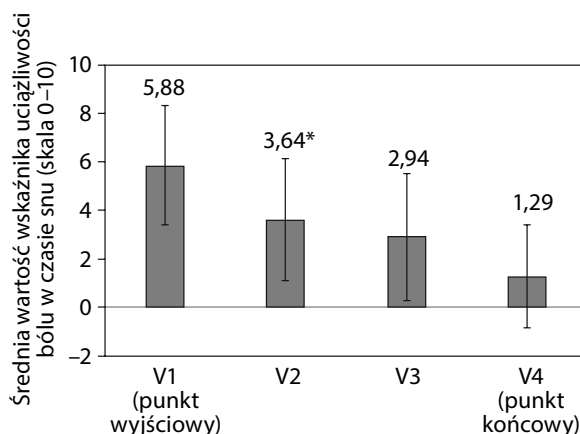
Wpływ na jakość życia mierzony za pomocą kwestionariusza *36-Item Short Form Survey* (SF-36) podczas wizyty w punkcie wyjściowym i końcowym przedstawiono na rycinie 3. Wyniki wykazały istotną poprawę we wszystkich dziewięciu domenach jakości życia. Największą poprawę zaobserwowano w zakresie funkcjonowania fizycznego, a następnie zmianie stanu zdrowia (SD 14,4; $p < 0,05$) i bólu (SD 13,5; $p < 0,05$), co widać na podstawie średniej (SD) różnicy między wskaźnikami na poziomie 41,8 punktu ($p < 0,05$).

Ogólnie poziom wykorzystania leków ratunkowych był niski – przyjmowane były przez mniej niż



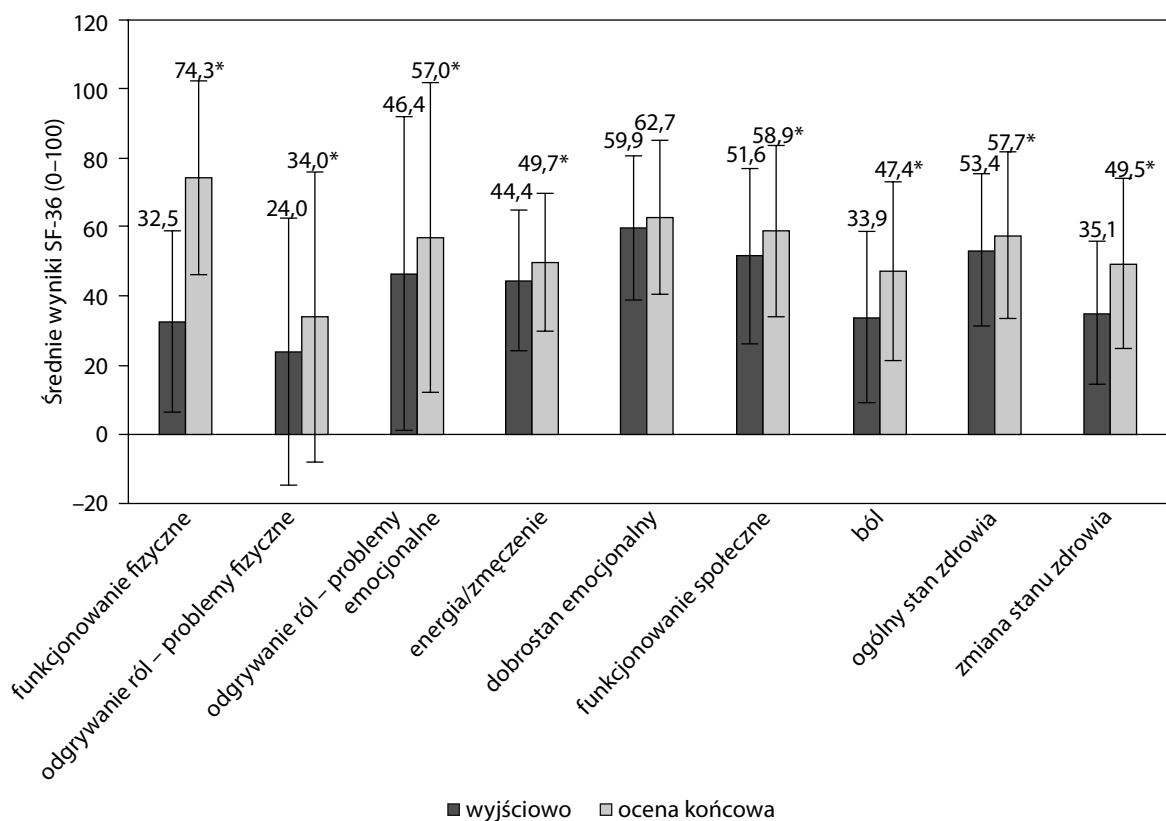
Rycina 1. Nasilenie bólu u pacjentów przyjmujących SR T/P mierzone w skali VAS w punkcie wyjściowym i podczas każdej wizyty kontrolnej

* $p < 0,05$ – pomiędzy wizytą V1 (punkt wyjściowy) a odpowiednimi wizytami kontrolnymi V2, V3 lub V4 (punkt końcowy).



Rycina 2. Średnia wartość wskaźnika uciążliwości bólu (*pain interference score* – PIS) w czasie snu u pacjentów leczonych SR T/P, mierzona w punkcie wyjściowym i podczas każdej wizyty kontrolnej. Wskaźnik PIS mierzy się w skali 0–10 (im niższa średnia wartość wskaźnika PIS, tym mniej ból zakłóca poszczególne czynności)

* $p < 0,05$ – pomiędzy wizytą V1 (punkt wyjściowy) a odpowiednimi wizytami kontrolnymi V2, V3 lub V4 (punkt końcowy).



Rycina 3. Średnie wyniki uzyskane w kwestionariuszu 36-Item Short Form Survey (SF-36) u pacjentów przyjmujących SR T/P przy ocenie wyjściowej i końcowej dla dziewięciu domen jakości życia. Im większa różnica w każdej domenie kwestionariusza SF-36, tym bardziej dana domena jakości życia uległa poprawie

* $p < 0,05$

1/4 pacjentów w grupie SR w dowolnym momencie, a przez cały okres badania odnotowano trend spadkowy. Odsetek pacjentów wymagających leku ratunkowego zmniejszył się z 21,8% w pierwszym okresie (między V1 a V2) do 14,7% w ostatnim okresie (między V3 a V4). Średni odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń wśród pacjentów leczonych SR T/P (przestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania leku w chwili zakończenia terapii na poziomie ponad 80%) wyniósł 91%.

Tabela 2. Występowanie i nasilenie najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w grupie SR T/P

Dane	Grupa T/P SR, n (%)
dowolne działania niepożądane	63 (40,4)
nudności	28 (17,9)
zawroty głowy	20 (12,8)
zaparcia	21 (13,5)
senność	11 (7,1)
wymioty	7 (4,5)
nasilenie działania niepożądanego	
łagodne	43 (68,3)
umiarkowane	17 (27,0)
poważne	3 (4,8)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Ponad połowa pacjentów w grupie SR (90, 57,7%) nie zgłosiła żadnego ZN podczas badania. U osób przyjmujących SR T/P nie wystąpiły żadne ciężkie ZN. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (tj. zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem – ZN) przez pacjentów w grupie SR podczas wszystkich okresów badania były nudności, zawroty głowy, zaparcia, senność i wymioty (tab. 2). U większości pacjentów, u których wystąpiły ZN (43; 68,3%), zostały one sklasyfikowane jako łagodne. Tylko u 3 pacjentów z grupy SR wystąpiły ciężkie ZN. Wszystkie miały miejsce w pierwszym okresie badania (między V1 a V2) i były przyczyną przerwania leczenia.

W ogólnym ujęciu odsetek pacjentów leczonych SR T/P, którzy zgłaszali ZN, był najwyższy w pierwszym okresie badania (między V1 a V2; 33,3%) i zmniejszał się w trakcie badania do 12,8% w ostatnim okresie (między V3 a V4) (tab. 3).

Dyskusja

W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku, jakość życia i sen u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aLBP przyjmujących SR T/P 75 mg/650 mg. Podczas gdy

Tabela 3. Nasilenie zdarzeń niepożądanych według okresów leczenia w grupie SR T/P

Dane	1. okres (V1–V2), n (%)	2. okres (V2–V3), n (%)	3. okres (V3–V4), n (%)
dowolne działania niepożądane	52 (33,3)	24 (15,4)	20 (12,8)
nasilenie działania niepożądanego			
łagodne	37 (23,7)	18 (11,5)	15 (9,6)
umiarkowane	12 (7,7)	6 (3,8)	5 (3,2)
poważne	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

preparat T/P o natychmiastowym uwalnianiu (IR) był szeroko badany i udowodniono jego skuteczność w różnych rodzajach bólu, takich jak ból pooperacyjny, ból mięśniowo-szkieletowy (ostry, podostry lub przewlekły), bolesna obwodowa neuropatia cukrzycowa lub ból migrenowy [26, 27], istnieją tylko bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu T/P o przedłużonym uwalnianiu (SR) [18, 19, 28]. SR T/P jest innowacyjnym preparatem wskazanym do objawowego leczenia umiarkowanego lub ciężkiego bólu u pacjentów, którzy zgodnie z oceną kliniczną lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyść ze stosowania leku o przedłużonym uwalnianiu. Zawiera on warstwę IR z początkowym uwalnianiem paracetamolu w celu zapewnienia szybkiego efektu oraz warstwę SR zapewniającą powolne uwalnianie tramadolu i paracetamolu w celu uzyskania działania przeciwbólowego trwającego do 12 godzin. Dzięki temu wymaga podawania jedynie dwa razy dziennie [23]. Celem badania było dostarczenie dodatkowych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu SR T/P w leczeniu aLBP.

Jak pokazują wyniki, SR T/P skutecznie zmniejsza ból i poprawia jakość życia pacjentów z aLBP. Terapia z zastosowaniem SR T/P 75 mg/650 mg spowodowała klinicznie istotne zmniejszenie bólu u ponad 80% badanych. Co ważne, istotne zmniejszenie bólu obserwowano już na wczesnym etapie leczenia – przypadki złagodzenia bólu o blisko 40% odnotowano w pierwszym tygodniu terapii. Ponadto skuteczność w leczeniu aLBP została potwierdzona również na podstawie szeregu drugorzędowych punktów końcowych (różnica w nasileniu bólu, łączne nasilenie bólu, odsetek pacjentów z doskonałą odpowiedzią w zakresie bólu i u których ból ustąpił całkowicie). Wyniki badania TREASURE są zgodne z wynikami badania Lasko i wsp. z kontrolą placebo, w którym wykazano skuteczność preparatu SR T/P 75 mg/650 mg u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aLBP [28]. We wspomnianym badaniu jednak obserwacja pacjentów trwała tylko kilka dni,

podczas gdy w badaniu TREASURE pacjentów obserwowano przez okres do 4 tygodni.

Wpływ epizodu aLBP na jakość życia jest na ogół krótkotrwały i umiarkowany, z wyjątkiem osób cierpiących na choroby współistniejące (większość pacjentów w naszym badaniu). Obniżenie jakości życia sprzyja również przekształceniu się ostrego bólu pleców w przewlekły ból pleców [29]. Dlatego poprawa jakości życia powinna być uznawana za ważny punkt końcowy w próbach klinicznych dotyczących LBP [30]. U pacjentów w badaniu TREASURE uzyskano istotną poprawę w zakresie wszystkich domen jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w odgrywaniu ról ze względu na fizyczne problemy zdrowotne i problemy emocjonalne, energia/zmęczenie, dobrostan emocjonalny, funkcjonowanie społeczne, ból, ogólny stan zdrowia i zmiana stanu zdrowia.

Kolejną obserwacją dokonaną w ramach badania jest to, że preparat SR T/P doprowadził do istotnego zmniejszenia zaburzeń snu. Zaburzony sen jest jednym z kluczowych problemów, na które skarżą się pacjenci z ostrym i przewlekłym bólem [31]. U pacjentów z aLBP stwierdzono, że jakość snu jest silnie powiązana z późniejszym nasileniem bólu [32]. Na każdy spadek jakości snu o 1 punkt (w 3-punktowej skali) nasilenie bólu wzrastało o 2 punkty (w 10-punktowej skali) [32]. W badaniu TREASURE pacjenci oceniali zakłócenie snu przez ból w punkcie wyjściowym na poziomie górnej granicy 10-punktowej skali. W każdym okresie badania po zastosowaniu preparatu SR T/P wykazano statystycznie istotne zmniejszenie zakłócenia snu przez ból. Odnotowano je już po pierwszym tygodniu terapii (redukcja prawie o 40%), a w kolejnych tygodniach obserwowano dalszą poprawę (redukcja o prawie 80% na zakończeniu terapii). Według wiedzy autorów wpływ preparatu SR T/P na ból w nocy był wcześniej badany jedynie przez Lee i wsp. [19] u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym LBP. Poprawę snu wykazano, zestawiając działanie preparatu SR T/P z działaniem placebo.

TREASURE jest zatem pierwszym badaniem, w którym oceniano i wykazano korzystny wpływ preparatu SR T/P na kontrolę bólu w nocy w przypadku aLBP. Zmniejszenie zakłócenia snu powinno skutkować poprawą jakości snu.

Ze względu na stabilniejsze stężenia w osoczu oczekuje się, że preparat SR T/P zmniejszy częstość wahań nasilenia bólu i występowania bólu przebijającego. Dlatego też tramadol w formie SR T/P jest lepszą opcją terapeutyczną niż tramadol w formie IR. Ból przebijający jest częstym zjawiskiem nie tylko u pacjentów z bólem nowotworowym, ale został odnotowany również u osób bólami nienowotworowymi z częstością sięgającą nawet 74% [20, 33, 34]. Wśród tych pacjentów LBP najczęściej wiąże się z bólem przebijającym [33]. Stabilne stężenie leku w osoczu powinno być stale utrzymywane, aby zapewnić trwałą kontrolę bólu bez występowania bólu przebijającego. Można to osiągnąć, stosując długo działające leki przeciwbólowe o przedłużonym uwalnianiu [19], takie jak SR T/P. W badaniu TREASURE odnotowano niewielkie użycie leków ratunkowych przez cały okres obserwacji, co wskazuje na niską częstość występowania wahań bólu i bólu przebijającego.

Zastosowanie długo działających preparatów łączonych, przyjmowanych 2 razy dziennie, może być korzystne w leczeniu chorych, u których występuje wielochorobowość i politerapia, dzięki poprawie przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Wielochorobowość, czyli współistnienie dwóch lub większej liczby schorzeń przewlekłych u jednej osoby, staje się bardzo powszechnym problemem zdrowotnym w starzejącym się społeczeństwie [35, 36]. Postępowanie farmakologiczne w przypadku wielochorobowości często wymaga politerapii, czyli stosowania wielu (co najmniej pięciu) leków jednocześnie [37, 38]. Politerapia dotyczy nawet 20% populacji ogólnej [38, 39], przy czym odsetek ten jest znacznie wyższy u osób w wieku podeszłym [40, 41]. Badania obserwacyjne wykazały, że politerapia wiąże się z kilkoma niekorzystnymi zjawiskami, w tym z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich [42]. Jeżeli liczne stosowane razem leki są źle dobrane, politerapia staje się polipragmazją. Lekarze stają zatem przed dylematem: z jednej strony istnieje potrzeba ograniczenia liczby przyjmowanych leków do minimum, a z drugiej strony pacjenci muszą otrzymywać to, co według wytycznych opartych na dowodach naukowych leży w ich najlepszym interesie [43]. Możliwe opcje poprawy przestrzegania zaleceń są następujące: stosowanie

leków łączonych [44], np. tramadol/paracetamol, oraz stosowanie schematów dawkowania 1–2 razy dziennie [45, 46], np. SR T/P. W badaniu TREASURE u większości pacjentów (68%) występowała wielochorobowość, najczęściej choroby sercowo-naczyniowe, a następnie cukrzyca i alergie. Mimo to zdecydowana większość pacjentów (91%) stosowała się do zaleceń, co oznacza, że przyjęła ponad 80% wszystkich przepisanych dawek leków. Leczenie za pomocą preparatu SR T/P, stosowane tylko 2 razy dziennie (co 12 godzin), znacząco zmniejsza liczbę tabletek, które pacjenci muszą przyjmować. W związku z powyższym wysoki stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów można przypisać prostemu schematowi dawkowania leku SR T/P.

Kwestie bezpieczeństwa i tolerancji, które są również związane z wahaniami stężenia leku w osoczu, są kluczowe przy przepisywaniu leków przeciwbólowych. Leczenie preparatem SR T/P 75 mg/650 mg było na ogół bezpieczne. Najczęstsze działania niepożądane były zgodne z oczekiwaniami na podstawie indywidualnych profili bezpieczeństwa leków i farmakologii formułacji o przedłużonym uwalnianiu. Miały one łagodne nasilenie. Działania niepożądane występowały najczęściej w pierwszym okresie badania i zmniejszały się w każdym kolejnym okresie. We wspomnianym wyżej badaniu Lasko i wsp. [28], obejmującym również pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aLBP, wykazano podobny profil tolerancji preparatu SR T/P 75 mg/650 mg. Najczęściej zgłaszanymi ZN były nudności, zawroty głowy, wymioty i senność. Większość ZN była łagodna lub umiarkowana oraz była zgłaszana przez podobny odsetek pacjentów co w naszym badaniu.

Jak wynika z badania TREASURE pacjenci, którzy mogliby odnieść korzyści z leczenia bólu za pomocą badanego preparatu SR T/P, to ci, dla których celem jest zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, poprawa przestrzegania zaleceń i unikanie wahań w nasileniu bólu. Ponadto u wielu pacjentów występują bezwzględne lub względne przeciwwskazania do stosowania NLPZ, dlatego mogą oni odnieść korzyści ze stosowania preparatu SR T/P, zwłaszcza w przypadku nawracających epizodów bólu mięśniowo-szkieletowego, takich jak LBP. Pacjenci doświadczający częstych ZN tramadolu, takich jak nudności towarzyszące stosowaniu preparatów o natychmiastowym uwalnianiu, również mogliby odnieść korzyści, decydując się na próbę leczenia preparatem SR T/P.

Badanie TREASURE ma kilka zalet. Według naszej wiedzy jest to pierwsze badanie oceniające wpływ

preparatu SR T/P 75 mg/650 mg na jakość życia (w tym sen) u pacjentów z aLBP. W porównaniu z innymi badaniami, w których oceniano preparat SR T/P 75 mg/650 mg krótkoterminowo (np. przez kilka dni) [2, 18], w naszym badaniu obserwowano pacjentów dłużej – przez 4 tygodnie. Kolejną zaletą jest wykorzystanie dzienniczek pacjentów, które są szczególnie przydatne, ponieważ mierzą ból w czasie rzeczywistym w naturalnym środowisku pacjenta i dlatego pozwalają uzyskać dokładniejsze wartości niż podczas wizyt kontrolnych [47]. Głównym ograniczeniem badania jest to, że nie obejmowało ono grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Kolejnym ograniczeniem jest duża liczba pacjentów (49%), którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy byli leczeni z powodu LBP. Chociaż do badania włączono tylko pacjentów, u których czas trwania objawów wynosił 12 tygodni lub mniej, nie można wykluczyć, że niektórzy zakwalifikowaliby się do grupy chorych z przewlekłym LBP. U niektórych osób stan przewlekły rozwija się przy dużej zmienności nasilenia bólu, a nawet odstępach czasu wolnych od bólu. Niemniej również ci pacjenci zgłaszają klinicznie istotne obniżenie nasilenia bólu. Ponieważ leczenie trwało do 4 tygodni, badanie to nie zostało opracowane w celu oceny poważnych szkód u pacjentów stosujących nawracające lub długotrwałe leczenie tramadolem.

Podsumowując – 4-tygodniowe badanie pacjentów z aLBP potwierdziło skuteczność połączenia tramadolu z paracetamolem w postaci pojedynczej tabletki o przedłużonym uwalnianiu w zakresie obniżania poziomu nasilenia bólu i poprawy jakości życia. Kontrola bólu w nocy uległa znacznej poprawie – istotna poprawa była widoczna już po 1 tygodniu leczenia. Pacjenci w znacznym stopniu przestrzegali zasad terapii preparatem SR T/P, prawdopodobnie ze względu na prosty schemat dawkowania (2 razy dziennie). Preparat SR T/P wykazał dobrą tolerancję i bezpieczeństwo, a częstość i nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem były zgodne z oczekiwaniami opartymi na indywidualnych profilach bezpieczeństwa leku i farmakologii formulacji o przedłużonym uwalnianiu.

Transparentność

Oświadczenie dotyczące finansowania

Sponsor (Krka d.d., Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Słowenia) przygotował protokół badania, zebrał dane i przygotował raport końcowy oparty na analizie statystycznej wykonanej przez niezależną instytucję. Sponsor podjął również decyzję o prze-

kazaniu artykułu do publikacji. Wszyscy autorzy byli zaangażowani w realizację koncepcji i projektu manuskryptu. B.M. był odpowiedzialny za napisanie wstępnej wersji pracy i sporządzenie dyskusji. Wszyscy autorzy uczestniczyli w krytycznej weryfikacji pracy pod kątem zawartości intelektualnej oraz wydali ostateczną zgodę na wersję do publikacji. Wszyscy autorzy wyrażają zgodę na wzięcie odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

Oświadczenie o powiązaniach finansowych/ innych

M.M.M. ujawniła, że jest prelegentką dla firm: Krka Polska, Berlin-Chemie, Pfizer i Sandoz poza zgłoszoną pracą. S.G. ujawnił, że otrzymał wsparcie w postaci grantu/finansowania badania od firm AbbVie/Abbott, Genexion, IDEA AG, Krka, Merck Serono, Novartis, Set Point, Pfizer, Roche, zgłosił świadczenie usług doradczych dla firm: AbbVie/Abbott, Eli Lilly, Grünenthal, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, oraz pełnienie funkcji prelegenta dla firm: AbbVie/Abbott, Belupo, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Ewopharma, Grünenthal, Krka, MSD, Novartis, Pfizer, PharmaSwiss, Pliva/Teva, Roche, Sanofi-Aventis, Stada, Medis, poza zgłoszoną pracą. G.P. ujawnił, że jest prelegentem dla firmy Krka poza zgłoszoną pracą. B.M. ujawnił, że jest konsultantem dla firm: Grünenthal, Mundipharma, TEVA, GSK, Kyowa-Kirin, Pfizer, Lilly, Boston Scientific, Shionogi, oraz zgłosił, że pełni funkcję prelegenta dla firm: GSK, Grünenthal, Lilly, Mundipharma, Pfizer, Krka, Ache, Sandoz, Shionogi, poza zgłoszoną pracą. I.K. nie zgłosił żadnego konfliktu interesów. Recenzenci CMRO weryfikujący niniejszy manuskrypt nie mają do ujawnienia żadnych istotnych powiązań finansowych lub innych.

Piśmiennictwo

1. Hoy D, Brooks P, Blyth F i wsp. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 769-781.
2. Friedly J, Standaert C, Chan L i wsp. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010; 21: 659-677.
3. Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B i wsp. Low back pain: a call for action. *Lancet* 2018; 391: 2384-2388.
4. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A i wsp. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018; 391: 2356-2367.
5. Andersson GB. Epidemiology of low back pain. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (Suppl 281): 28-31.
6. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 120-131.

7. Shaw WS. Back Pain in the Workplace. International Association for the Study of Pain, 2021. <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/back-pain-in-the-workplace>
8. Ashby S, Fitzgerald M, Raine S. The impact of chronic low back pain on leisure participation: implications for occupational therapy. *Br J Occup Ther* 2012; 75: 503-508.
9. McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: 1102.
10. Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K i wsp. Low back pain. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 52.
11. Oliviera CB, Maher CG, Pinto RZ i wsp. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* 2018; 27: 2791-2803.
12. Last AR, Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *Am Fam Physician* 2009; 79: 1067-1074.
13. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM i wsp. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514-530.
14. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): making safer treatment choices. *BPJ* 2013; 55: 8-18.
15. van der Gaag WH, Roelofs PDDM, Enthoven WTM i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013581.
16. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM i wsp. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician* 2013; 87: 766-772.
17. Department of Health, Western Australia. Sleep and pain. PainHEALTH. <https://painhealth.csse.uwa.edu.au/pain-module/sleep-and-pain/>
18. Park YB, Ha CW, Cho SD i wsp. A randomized study to compare the efficacy and safety of extended-release and immediate-release tramadol HCl/acetaminophen in patients with acute pain following total knee replacement. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 75-84.
19. Lee JH, Lee CS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther* 2013; 35: 1830-1840.
20. Bennett DS, Simon S, Brennan M i wsp. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients receiving opioids for chronic back pain in pain specialty clinics. *J Opioid Manag* 2007; 3: 101-106.
21. Timmerman L, Stronks DL, Groeneweg JG i wsp. Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60: 416-431.
22. Bier JD, Kamper SJ, Verhagen AP i wsp. Patient nonadherence to guideline-recommended care in acute low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98: 2416-2421.
23. SmPC Doreta SR. <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/45627>
24. Brvar N, Grželj J, Mateović-Rojnik T i wsp. Doreta SR: a new and unique prolonged-release formulation of fixed combination of tramadol and paracetamol. *Med Razgl* 2016; 55: 239-244.
25. Malec-Milewska M, Grazio S, Požlep G i wsp. Efficacy and safety of tramadol hydrochloride/paracetamol in patients with moderate to severe acute low-back pain – TREASURE clinical study. *Terapia* 2020; 3: 16-24.
26. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 711-738.
27. Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Langford R i wsp. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res* 2012; 5: 327-346.
28. Lasko B, Levitt RJ, Rainsford KD i wsp. Extended-release tramadol/paracetamol in moderate-to-severe pain: a randomized, placebo-controlled study in patients with acute low back pain. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 847-857.
29. Coste J, Lefrançois G, Guillemin F i wsp. Prognosis and quality of life in patients with acute low back pain: insights from a comprehensive inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 168-176.
30. Montazeri A, Mousavi SJ. Quality of life and low back pain. W: *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. Preedy VR, Watson RR (red.). Springer, New York, NY 2010.
31. Roehrs T, Roth T. Sleep and pain: interaction of two vital functions. *Semin Neurol* 2005; 25: 106-116.
32. Alsaadi SM, McAuley JH, Hush JM i wsp. Poor sleep quality is strongly associated with subsequent pain intensity in patients with acute low back pain. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1388-1394.
33. Portenoy R, Bennett DS, Rauck R i wsp. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006; 7: 583-591.
34. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B i wsp. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: Prevalence and characteristics. *J Opioid Manag* 2010; 6: 97-108.
35. Slattery BW, O'Connor L, Haugh S i wsp. Prevalence, impact and cost of multimorbidity in a cohort of people with chronic pain in Ireland: a study protocol. *BMJ Open* 2017; 7: e012131.
36. Scherer M, Hansen H, Gensichen J i wsp. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 68.
37. Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T i wsp. Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep* 2018; 8: 3806.
38. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K i wsp. An increasing trend in the prevalence of polypharmacy in Sweden: a nationwide register-based study. *Front Pharmacol* 2020; 11: 326.
39. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 465-469.
40. Morin L, Johnell K, Laroche ML i wsp. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 289-298.
41. Midão L, Giardini A, Menditto E i wsp. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr* 2018; 78: 213-220.
42. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD i wsp. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf* 2020; 11: 2042098620933741.
43. Sinnott C, Bradley CP. Multimorbidity or polypharmacy: two sides of the same coin? *J Comorb* 2015; 5: 29-31.

44. Collier R. Reducing the "pill burden". CMAJ 2012; 184: E117-E118.
45. Richter A, Anton SF, Koch P i wsp. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. Clin Ther 2003; 25: 2307-2335; discussion 2306.
46. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J Behav Med 2008; 31: 213-224.
47. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. How to measure chronic pain: New concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol 2015; 29: 164-186.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. nadzw.
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Marymoncka 99/103
01-813 Warszawa
e-mail: lmilewski@post.pl;
kl.anestezjologii@szpital-orlowskiego.pl