

ПРИМЕНА ТАБЛЕТА ТРАМАДОЛ-РЕТАРДА У ИНИЦИЈАЛНОЈ ФАЗИ ЛЕЧЕЊА УМЕРЕНО ЈАКОГ И ЈАКОГ КАНЦЕРСКОГ БОЛА: ОТВОРЕНО, МУЛТИЦЕНТРИЧНО КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ

Снежана БОШЊАК¹, Ивана БОЖОВИЋ-СПАСОЈЕВИЋ¹, Недељка БОШКОВ²,
Софија ВЈЕТРОВ³, Љубиша ШУМАРАЦ⁴, Александра ПАРЕЗАНОВИЋ⁵,
Снежана ШУШЊАР¹, Зорица МАРИНКОВИЋ¹, Снежана РАДОВИЋ-ТОШОВИЋ⁶

¹Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд;

²Специјалистичка поликлиника, Одељење онкологије, Здравствени центар, Зрењанин;

³Онколошки диспансер, Здравствени центар, Панчево; ⁴Онколошки диспансер, Горњи Милановац;

⁵Онколошки диспансер, Здравствени центар, Краљево; ⁶Онколошки диспансер, Ужице

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Клиничка испитивања су показала да су таблете трамадол-ретарда ефикасне у почетној фази лечења умерено јаког и јаког канцерског бола.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испитају ефикасност и подношљивост ове стратегије лечења канцерског бола у клиничкој пракси.

Метод рада Истраживање које је трајало 14 дана било је проспективно, нерандомизирано, отворено и мултицентрично, а укључило је 46 болесника код којих је дијагностикована метастатска фаза малигне болести. Испитаници су лечени таблетама трамадол-ретарда у дози од 100 mg на сваких 12 часова и трамадол капима у дози од 20 капи (50 mg) у случају пробоја бола или недовољно отклоњеног бола. Јачина бола и подношљивост трамадола је у првој недељи лечења бележена свакодневно за претходна 24 часа, а потом на крају испитивања. Утицај бола на сан и степен отклањања бола оцењени су 8. и 15. дана.

Резултати Од 46 болесника подвргнутих испитивању, прву недељу лечења завршило је 40 испитаника, а читаво испитивање 33. У групи болесника који су завршили испитивање забележено је значајно смањење јачине бола са 6,75 (првог дана) на 3,03 (15. дана) на нумеричкој скали од 0 до 10 ($p < 0,001$). На вербалној скали, 60,6% болесника је проценило да не осећа бол, односно да подносе благи бол. Степен отклањања бола се значајно повећао са 25,75 на 71,81 на нумеричкој скали од 0 до 100 ($p < 0,001$). Утицај бола на сан се значајно смањило са 51,51% на 10,61% на нумеричкој скали од 0 до 100 ($p < 0,001$). Тежина поспаности, односно ошамућености, мучнине, повраћања, вртоглавице, губитка апетита и опстипације није се значајно променила током лечења трамадолом.

Закључак Резултати нашег истраживања показују да су таблете трамадол-ретарда ефикасне у почетној фази лечења канцерског бола и да их болесници веома добро подносе.

Кључне речи: канцерски бол; таблете трамадол-ретарда; „аналгетичке степенице“ Светске здравствене организације

УВОД

Светска здравствена организација (СЗО) препоручује трамадол за лечење умерено јаког и јаког канцерског бола на другој лествици (тзв. аналгетичке степенице) заједно са кодеином [1]. Трамадол је синтетички аналгетик са централним аналгетским дејством [2-5]. Механизам аналгетског дејства трамадола је двојак – опиоидни и неопиоидни, а обухвата агонистичко дејство на опиоидне рецепторе у кичменој мождини и блокаду преузимања серотонина и норадреналина у нервне завршетке нисходних инхибиторних путева за бол [5-7]. Оба механизма доприносе аналгетском ефекту трамадола, који се остварује инхибицијом ноцицепције (опиоидни механизам) и стимулацијом антиноцицепције (стимулација нисходних инхибиторних путева). Спектар аналгетског дејства трамадола обухвата и ноцицептивни и неуропатски бол [1, 5].

За лечење хроничног канцерског бола препоручује се примена трамадола оралним путем у виду формулација са брзим и контролисаним ослобађањем трамадола (ретард-таблете) [8-10]. Биорасположивост

оралног трамадола је око 70%, а при хроничној примени она се повећава на више од 90% [6]. Трамадол се углавном метаболише у јетри, а његово полувреме елиминације је пет-шест сати. После оралне примене елиминише се 90% путем бубрега, а 10% путем фецеса [6]. Јачина дејства оралног трамадола је двоструко већа од јачине дејства кодеина и износи 20-25% јачине дејства морфина [1, 7]. Подношљивост оралног трамадола је боља од подношљивости кодеина и оралног морфина, нарочито у погледу способности трамадола да изазове опстипацију и респирациону депресију [4, 11]. Најчешћа нежељена дејства су мучнина, вртоглавица, поспаност или ошамућеност, сувоћа уста и презнојавање [5, 11]. Подношење респирационих и других ефеката од стране централног нервног система, који су изазвани опиоидном стимулацијом, развија се у првих пет дана од почетка примене трамадола [8]. Потенцијал трамадола за изазивање физичке и психолошке зависности и злоупотребе такође је слаб, тако да га СЗО не убраја у лекове с контролисаним прометом, што олакшава дистрибуцију лека и његово преписивање у свакодневној клиничкој пракси [1, 7, 11]. Резултати експерименталних и клиничких ис-

траживања указују на то да се трамадол може успешно користити за лечење акутног и хроничног умерено јаког и јаког канцерског бола [5, 10].

Таблете трамадол-ретарда су погодне за лечење хроничног бола због тога што њихово аналгетско дејство траје 8-12 часова и узимају се два пута на дан, чиме се побољшавају комфор и сарадња болесника и обезбеђује стабилна контрола бола током ноћи [12]. Таблете трамадол-ретарда се уобичајено не препоручују у почетној фази лечења канцерског бола, већ се примењују у фази одржавања постигнутог аналгетског ефекта [3, 4, 9]. Међутим, недавно објављено мултицентрично клиничко испитивање у које је укључено 146 болесника с хроничним умерено јаким, односно јаким канцерским болом показало је да се таблете трамадол-ретарда могу с успехом користити и у почетној фази лечења бола [13]. Индивидуално прилагођавање дозе може успешно да се оствари комбинавањем ретард-таблета и капи трамадола.

ЦИЉ РАДА

Циљ испитивања је био да се испита ефикасност и подношљивост примене таблета трамадол-ретарда у почетној фази лечења умерено јаког и јаког канцерског бола у свакодневној клиничкој пракси.

МЕТОД РАДА

Дизајн клиничког испитивања

Испитивање је дизајнирано као проспективно, нерандомизовано, отворено, мултицентрично и постмаркетиншко клиничко испитивање четврте фазе. У њему су учествовали Институт за онкологију и радиологију Србије у Београду, координатор студије, и онколошки диспанзери у Зрењанину, Панчеву, Горњем Милановцу, Краљеву и Ужицу.

Етички аспект испитивања

Етички комитет Института за онкологију и радиологију Србије одобрио је спровођење клиничког испитивања, а сви болесници су потписали „Добровољни пристанак информисаног болесника”.

Испитаници

Испитивану популацију су чинили болесници који су задовољавали следеће критеријуме за укључење у студију: а) хронични канцерски бол изазван тумором; б) бол који је умерено јак или јак (јачине 5-8 на нумеричкој скали за бол); в) могућа орална примена трамадола; г) негирање алергије или тешког тровања тра-

мадолом у анамнези; д) нормално стање свести и изостанак јасних клиничких знакова конфузије; њ) очекивано преживљавање од најмање четири недеље; е) могућ свакодневни контакт са болесником путем телефона или лично; и ж) старост преко 18 година.

Болесник није могао да буде укључен у испитивање ако су постојала следећа стања: а) изразито јак или неиздржив канцерски бол код којег је индикована примена јаких опиоида према трећој степеници СЗО (јачина бола већа од 8 на нумеричкој скали за бол); б) ако је болесник примао трамадол у дози већој од 100 *mg* дневно; в) ако је болесник одбио да учествује у испитивању; г) ако је истраживач проценио да болесник не разуме скале за евалуацију бола и да није способан да испуни тражене упитнике; д) ако је болесник примао зрачну терапију или хемиотерапију од које се очекује брз аналгетски ефекат (током две недеље); и њ) ако је постојало тешко оштећење функције бубрега (ниво креатинина највише један и по пут већи од горње нормалне границе).

Извођење испитивања

Болесници су током извођења студије надгледали 14 дана. Пре укључења у испитивање дефинисани су: проширеност малигне болести, тип бола, највероватнији узрок бола, пратећа антинеопластична терапија и досадашња аналгетска терапија болесника. На почетку испитивања обављена је процена јачине бола, утицаја бола на сан и степена отклањања бола са постојећом аналгетском терапијом. Испитаницима је било дозвољено да наставе са дотадашњим лечењем, тј. са применом нестероидних антиинфламаторних лекова (*NSAID*), и током трајања студије, под условом да се доза *NSAID* не повећава.

Јачина бола је мерена на нумеричкој скали од 0 (без бола) до 10 (неиздржив бол) и на вербалној скали од 1 (без бола) до 6 (неиздржив бол). Утицај бола на сан мерен је на нумеричкој скали од 0 (без утицаја) до 100 (бол у потпуности омета сан), а степен отклањања бола такође на скали од 0 (бол није отклоњен) до 100 (бол у потпуности отклоњен) [14]. Јачина бола мерена је свакодневно од првог до седмог дана и 15. дана [15]. Утицај бола на сан и степен отклањања бола мерени су осмог дана и 15. дана. Примарни параметар ефикасности била је јачина бола мерена нумеричком скалом од 0 до 10, док је терапијски одговор дефинисан као смањење јачине бола за више од 50%. Секундарни параметри ефикасности аналгетичке терапије били су јачина бола на вербалној скали за јачину бола, као и утицај бола на сан и степен отклањања бола мерени на нумеричкој скали.

Подношљивост трамадола процењивана је на основу тежине следећих симптома: поспаност или ошамућеност, мучнина, повраћање, вртоглавица, губитак апетита и опстипација. Тежина симптома мерена је на нумеричкој скали за тежину симптома од 0 (без симпто-

ма) до 10 (најтежи могући симптом). Подношљивост трамадола процењивана је свакодневно од првог до седмог дана, односно 15. дана. Дневна доза трамадола обрачунавана је сабирањем редовних и доза за пробој бола и бележена је свакодневно. Болесницима је саветовано да процену обављају ујутро (осам-девет часова), за претходна 24 часа од првог до седмог дана, односно за претходних седам дана (8. дана или 15. дана).

Лечење таблетама трамадол-ретарда

Испитаници су лечени таблетама трамадол-ретарда у дози од 100 mg на сваких 12 сати и капима трамадола у дози од 20 капи (50 mg) по потреби, у случају пробоја бола или недовољно отклоњеног бола (највише на свака четири сата). Доза таблета трамадол-ретарда могла се повећати на 400 mg дневно (два пута по две таблете трамадол-ретарда од 100 mg) у случају да је испитанику било потребно три или више доза трамадола (20 капи) за пробој бола у претходна 24 часа. Ако је испитанику било потребно шест или више доза трамадола за пробој бола, он је искључиван из испитивања. Испитаник код којег је доза таблета трамадол-ретарда повећана на 400 mg дневно искључиван је из испитивања ако му је било потребно три или више додатних доза трамадола за пробој бола. Болесник који је почео испитивање искључиван је из студије и у следећим случајевима: а) ако бол није отклоњен и поред примене трамадола у дневној дози од 400 mg или више уз мишљење истраживача да даље повећање дозе трамадола неће сузбити бол; б) ако се јави нов јак бол (прелом кости, бол у трбуху); в) ако се јаве акутне компликације здравственог стања болесника; и г) ако болесник није примио две узастопне дозе таблета трамадол-ретарда, на пример, због мучнине и повраћања или дисфагије.

Индекс ескалације дозе трамадола за 8. и 15. дан обрачунаван је по формулама:

$$\text{ИЕД (8. дан)} = \frac{\text{УД (8. дан)} - \text{УД (1. дан)}}{\text{УД (1. дан)}} \times 100\%$$

$$\text{ИЕД (15. дан)} = \frac{\text{УД (15. дан)} - \text{УД (1. дан)}}{\text{УД (1. дан)}} \times 100\%$$

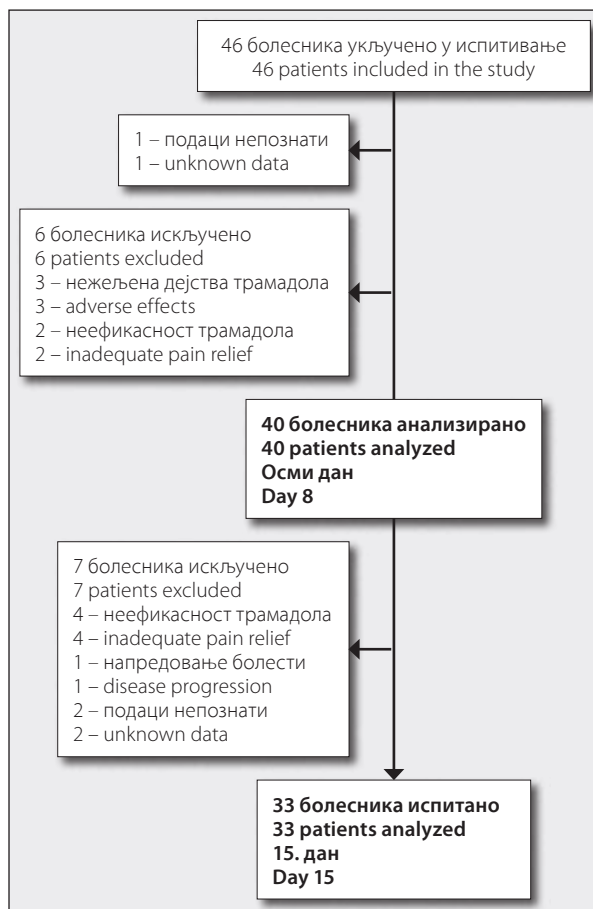
где је ИЕД – индекс ескалације дозе, а УД – укупна доза.

Примена таблета, односно ампула метоклопрамида у дози од 10 mg била је дозвољена ради лечења мучнине и повраћања. Сваки болесник је примао дражеје бисакодила од 5 mg ради превенције опстипације (једна дражеја увече).

РЕЗУЛТАТИ

Ток испитивања приказан је на схеми 1. У испитивање је укључено 46 болесника. Током прве недеље лечења шест болесника је искључено из испитива-

СХЕМА 1. Ток испитивања болесника.
SCHEME 1. Patient study flow.



ња. Ефикасност и подношљивост таблета трамадол-ретарда после седам дана лечења (8. дан) анализирана је код 40 болесника (86,9%). Током друге недеље лечења из испитивања је искључено седам болесника. Испитивање, које је трајало, 14 дана завршила су 33 болесника (71,73%).

Одлике испитаника

Од јуна 2002. године до јануара 2003. године у испитивање је укључено 46 болесника (Табела 1). Током две недеље трајања испитивања 79% болесника је примало специфичну антинеопластичну терапију (Табела 2). Пре почетка испитивања готово сви испитаници (96%) били су лечени нестероидним антиинфламаторним лековима (NSAIL), док је 28% испитаника примало трамадол у дози мањој од 100 mg дневно.

Особине бола на почетку испитивања

У односу на механизам настанка бола, бол је био ноцицептиван (соматски и висцерални) код 68% испитаника, код 28% њих забележен је мешовити, ноцицептивно-неуропатски бол, док је један испитаник осећао искључиво неуропатски бол (Табела 3). Про-

сечна јачина бола на почетку испитивања била је 6,80 на нумеричкој скали за јачину бола од 0 (без бола) до 10 (неиздржив бол) (Табела 4). На вербалној скали, 70% испитаника је бол описало као јак, односно изразито јак. Просечан утицај бола на сан на почетку испитивања био је 50,89 на нумеричкој скали за утицај бола на сан од 0 (без утицаја) до 100 (бол у потпуности омета сан). Просечан степен отклањања бола са претходном аналгетском терапијом процењен је као 29,11 на нумеричкој скали за степен отклањања бола од 0 (бол није отклоњен) до 100 (бол у потпуности отклоњен).

Тежина симптома значајна за подношљивост трамадола (на почетку испитивања)

Тежина симптома који су значајни за подношљивост трамадола на почетку испитивања приказана је у табели 5. Међу симптомима најчешћи је био губитак апетита, чија је просечна тежина била 3,82 на нумеричкој скали за тежину симптома од 0 (без симптома)

ТАБЕЛА 1. Одлике болесника.
TABLE 1. Patient characteristics.

Одлике болесника Patient characteristic	Број болесника (%) Number of patients (%)
Укупан број болесника Total number of patients	46 (100)
Просечна старост (године; распон) Mean age (years; range)	64 (33-80)
Пол Gender	
Жене Female	25 (54)
Мушкарци Male	21 (46)
Локални тумор Local tumor	
Гастроинтестинални Gastrointestinal	11 (24)
Дојка Breast	15 (33)
Гинеколошки Gynaecological	4 (9)
Примарни тумор Cancer	
Генитоурински Genitourinary	4 (9)
Плућа Lung	5 (11)
Кожа Skin	3 (6)
Остали Other	4 (9)
Проширеност болести Stage of disease	
Локална болест Locoregional disease	6 (13)
Метастатска болест Metastatic disease	40 (87)
Статус покретљивости (ECOG) Performance status (ECOG)	
Потпуно активан и покретан Fully active	2 (4)
Способан за лакши рад Restricted in physically strenuous activity	12 (26)
У кревету мање од 50% времена More than 50% of time spent out of bed	21 (46)
У кревету више од 50% времена Spends more than 50% of time in bed	10 (22)
Потпуно непокретан Bedridden	1 (2)

ТАБЕЛА 2. Пратећа терапија.
TABLE 2. Concomitant therapy.

Врста терапије Type of therapy	Број болесника (%) Number of patients (%)	
Антинеопластична терапија Antineoplastic therapy	Хемиотерапија Chemotherapy	17 (37)
	Зрачна терапија Radiotherapy	4 (9)
	Хормонска терапија Hormonal therapy	15 (33)
	NSAID	44 (96)
Фармакотерапија Pharmacotherapy	Трамадол (<100 mg) Tramadol (<100 mg)	13 (28)
	Лаксативи Laxatives	10 (22)
	Антиеметици Antiemetics	7 (15)

ТАБЕЛА 3. Механизам настанка бола.
TABLE 3. Mechanism of pain.

Особине Characteristics	Број болесника (%) Number of patients (%)
Висцерални бол Visceral pain	8 (18)
Соматски бол (кости, мека ткива) Somatic pain (bone, soft tissue)	23 (50)
Неуропатски бол Neuropathic pain	1 (2)
Ноцицептивно-неуропатски бол Nociceptive-neuropathic pain	13 (28)
Непознато порекло Unknown origin	1 (2)

ТАБЕЛА 4. Јачина бола на почетку испитивања.
TABLE 4. Pain intensity at baseline.

Јачина бола Intensity of pain	Број болесника (%) Number of patients (%)
Нумеричка скала (0-10); $\bar{X} \pm SD$ Numerical scale (0-10); $\bar{X} \pm SD$	6.80±1.18
Без бола No pain	0 (0)
Благ бол Mild pain	0 (0)
Умерено јак бол Moderate pain	14 (30)
Јак бол Severe pain	23 (50)
Изразито јак бол Very severe pain	9 (20)
Неиздржљив бол Excruciating pain	0 (0)

\bar{X} – средња вредност; SD – стандардна девијација
 \bar{X} – mean value; SD – standard deviation

ТАБЕЛА 5. Тежина симптома на почетку испитивања према нумеричкој скали.
TABLE 5. The symptom intensity at baseline regarding numerical scale.

Симптом Symptom	Вредност Value
Поспаност/ошамућеност Drowsiness/confusion	0.54±1.42
Мучнина Nausea	1.07±2.05
Вртоглавица Dizziness	0.78±1.44
Губитак апетита Loss of appetite	3.82±2.75
Затвор Constipation	1.07±1.92

ма) до 10 (најтежи могући симптом). Тежина поспаности, односно ошамућености, мучнине, вртоглавице и опстипације била је изузетно мала (до 1 на нумеричкој скали за тежину симптома).

Ефикасност таблета трамадол-ретарда у лечењу болесника (осми дан)

Ефикасност примене таблета трамадол-ретарда после седам дана лечења анализирана је код 40 од 46 болесника. Током прве недеље лечења просечна јачина бола код болесника значајно се смањила са 6,72 (на почетку) на 3,77 (осми дан) на нумеричкој скали за јачину бола од 0 (без бола) до 10 (неиздржив бол) ($p < 0,001$). Смањење јачине бола за више од 50% забележено је код 15 болесника.

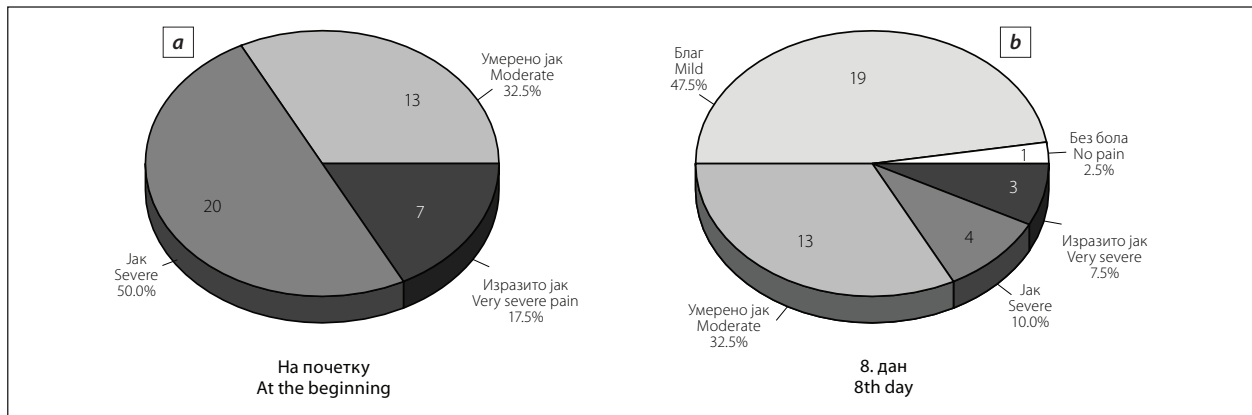
Скор за просечну јачину бола код болесника смањено се са 3,8 на 2,7 на вербалној скали за јачину бола од 1 (без бола) до 6 (неиздржив бол). Поређење расподеле болесника по категоријама вербалне скале за јачину бола на почетку испитивања и после седам дана лечења показује значајно померање ка повољним терапијским категоријама (без бола или благ бол): после седам дана лечења 50% болесника је проценило да не осећа бол (2,5%), односно да осећа благ бол (47,5%) (Графикон 1а, б).

Осмог дана од почетка лечења степен отклањања бола се значајно ($p < 0,001$) повећао са 28,75, на 58,5 на нумеричкој скали од 0 (бол није отклоњен) до 100 (бол отклоњен у потпуности). После седам дана лечења таблетама трамадол-ретарда утицај бола на сан се значајно ($p < 0,001$) смањено са 52,25 (почетак лечења) на 22,25 (осми дан) на нумеричкој скали од 0 (без утицаја) до 100 (бол у потпуности омета сан).

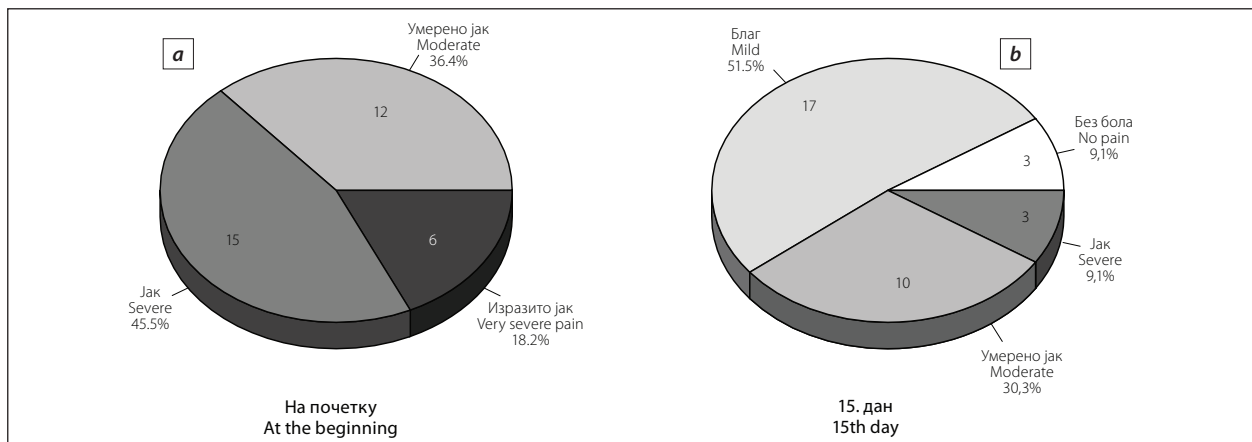
Ефикасност таблета трамадол-ретарда у сузбијању бола (15. дан)

Код 33 болесника која су завршила испитивање просечна јачина бола се значајно ($p < 0,001$) смањила са 6,75 (на почетку) на 3,03 (15. дан) на нумеричкој скали од 0 (без бола) до 10 (неиздржив бол). Смањење јачине бола за више од 50% забележено је код 18 испитаника (54,55%).

Поређење расподеле болесника по категоријама вербалне скале за јачину бола на почетку и на крају испитивања показује значајно померање ка повољним терапијским категоријама (без бола или благ бол): на крају испитивања 60,6% болесника је проценило да не осећа бол (9,1%), односно да осећа благ бол (51,5%) (Графикон 2а, б).



ГРАФИКОН 1а, б. Јачина бола на почетку (а) и осмог дана (б) према вербалној скали (40 испитаника).
GRAPH 1a, b. Pain intensity at the beginning (a) and 8th day (b), verbal scale (40 patients).



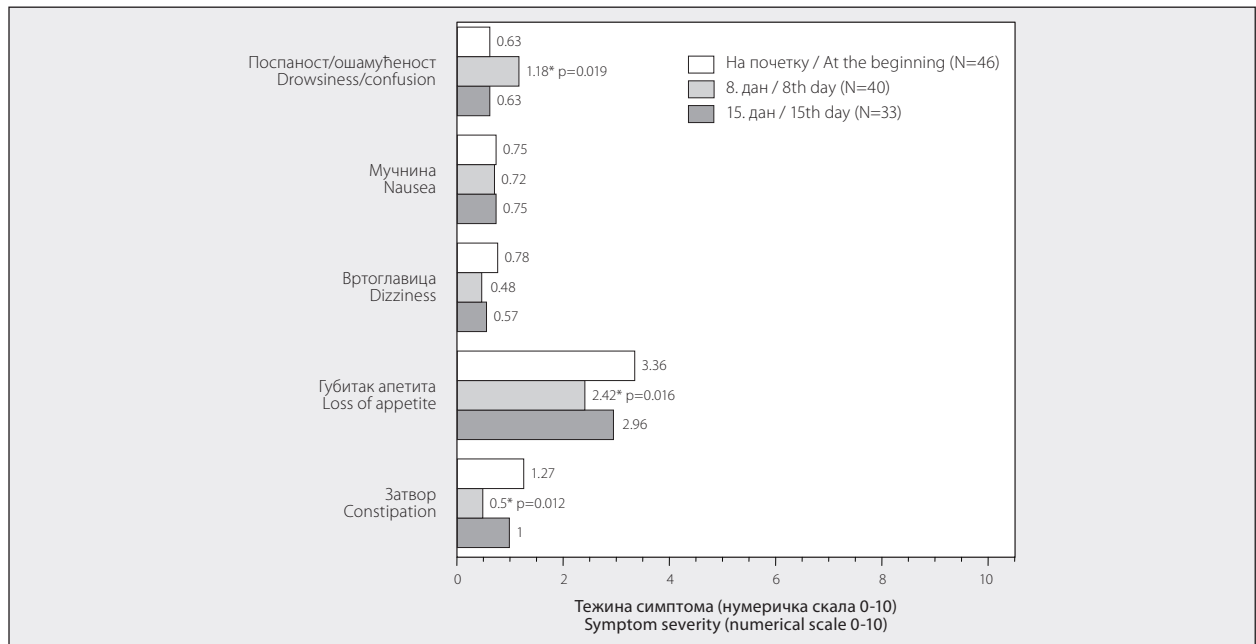
ГРАФИКОН 2а, б. Јачина бола на почетку (а) и 15. дана (б) према вербалној скали (33 испитаника).
GRAPH 2a, b. Pain intensity at the beginning (a) and 15th day (b), verbal scale (33 patients).

На крају испитивања степен отклањања бола се значајно ($p<0,001$) повећао са 25,75 на 71,81 на нумеричкој скали од 0 (бол није отклоњен) до 100 (бол отклоњен у потпуности). Утицај бола на сан се значајно ($p<0,001$) смањило са 51,51 (на почетку) на 10,60 (15. дан) на нумеричкој скали од 0 (без утицаја) до 100 (бол у потпуности омета сан).

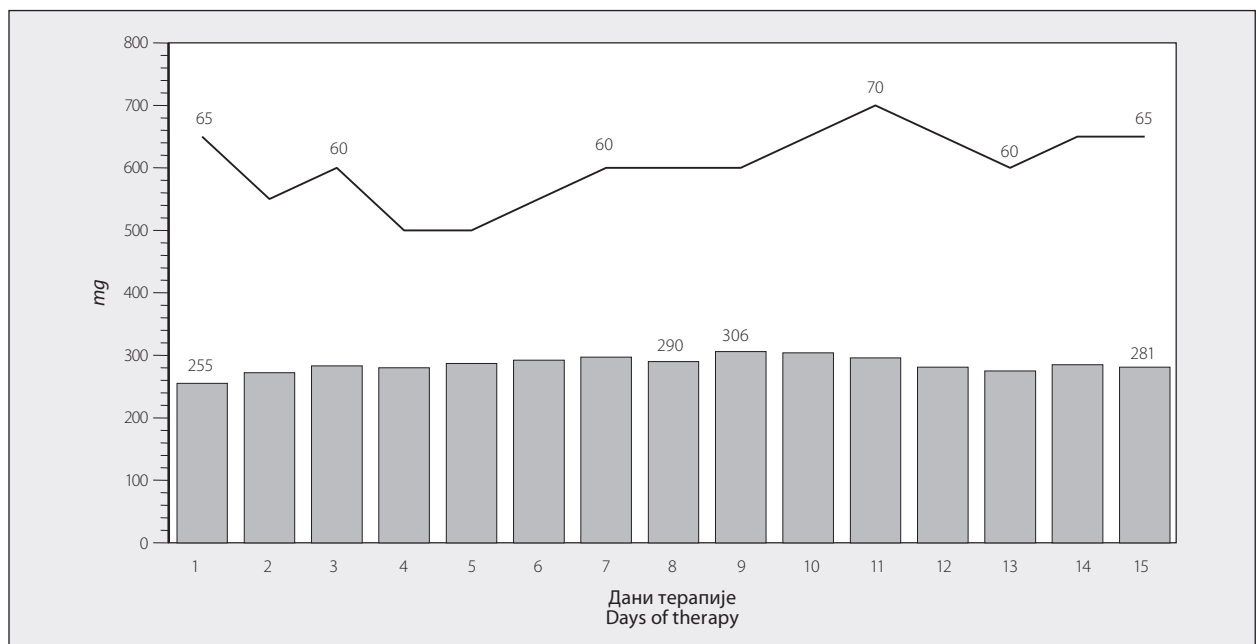
Подношљивост таблета трамадол-ретарда

Подношљивост таблета трамадол-ретарда процењивана је на основу промене у тежини симптома на

нумеричкој скали од 0 (без симптома) до 10 (најтежи могући симптом) за први, осми и 15. дан лечења. У првој недељи лечења дошло је до значајног повећања тежине поспаности, односно ошамућености ($p=0,019$), која је, међутим, и даље остала блага (вредност просечног скорa била је 1,37). Просечни скор за тежину губитка апетита и тежину опстипације се значајно смањило ($p=0,016$; $p=0,012$). Није било значајне разлике у скоровима за тежину поспаности, односно ошамућености, мучнине, вртоглавице, губитка апетита и опстипације на почетку и на крају испитивања (Графикон 3).



ГРАФИКОН 3. Просечна тежина симптома по данима испитивања.
GRAPH 3. The mean value of symptom severity by days.



ГРАФИКОН 4. Просечне и максималне дозе трамадола.
GRAPH 4. The mean and maximal dose of tramadol.

Ескалација дозе трамадола

Доза трамадола се није значајно мењала током испитивања. Индекс ескалације дозе био је 12,49% за осми, односно 7,49% за 15. дан. Промена дозе трамадола по данима приказана је на графикону 4. Највећа дневна доза трамадола била је између 400 и 700 *mg*.

ДИСКУСИЈА

Циљ нашег клиничког испитивања био је да се утврди ефикасност и подношљивост примене таблета трамадол-ретарда (у почетној дози од 100 *mg* на сваких 12 сати, уз капи трамадола у случају пробоја бола) у почетној фази лечења умерено јаког и јаког канцерског бола. У испитивање је укључено 46 болесника лечених на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду и у онколошким диспансерима Србије, који су се јавили лекару због умерено јаког, односно јаког канцерског бола који није био у задовољавајућој мери отклоњен претходном применом аналгетске терапије. Недавно објављено клиничко испитивање немачких аутора [13] показало је ефикасност примене таблета трамадол-ретарда у почетној фази лечења бола. Сматрамо да је стратегија иницијалног лечења бола овим таблетама применом лека два пута на дан [12] погоднија за нашу популацију болесника, која, уопштено говорећи, има отпор ка узимању лекова.

Просечна јачина бола на почетку испитивања била је 6,80 на нумеричкој скали за јачину бола (0-10), док је на вербалној скали 70% испитаника бол описало као јак, односно изразито јак. Степен отклањања бола претходном аналгетском терапијом био је мањи од 30%. Наведени резултати потврђују наша искуства да се болесници прегутно лече *NSAID* или субдозираним трамадолом, чак и онда када је то очигледно неефикасно у сузбијању постојеће јачине бола. После седам дана лечења трамадолом дошло је до значајног смањења јачине бола код болесника и значајног повећања степена отклањања бола. Терапијски одговор, дефинисан као смањење јачине бола за више од 50% [15], остварен је код 18 од 33 болесника (54,55%). Савремена методологија испитивања аналгетика као жељени терапијски циљ препоручује смањење јачине бола за више од 50%, јер се тиме искључује могући плацебо ефекат, који може бити и до 30% [8].

Шест болесника (13%) је искључено из испитивања због неефикасности трамадола. Код ових болесника јачина бола на почетку испитивања била је 7-8 на нумеричкој скали од 0 до 10. Иако постоје препоруке да се лечење трамадолом може почети код болесника с јачином бола до 8 [12, 13], сматрамо да је највећа јачина бола при којој треба покушати лечење трамадолом 7. Истовремено, лечење трамадолом би требало разматрати већ при јачини бола од 5, онако како то налажу препоруке СЗО [1].

Хронични бол утиче на све аспекте квалитета живота болесника, а нарочито на сан [8]. Отклањање утицаја бола на сан је стога један од првих терапијских циљева [4, 8]. Просечан утицај бола на сан на почетку испитивања био је 51,51 на нумеричкој скали од 0 (без утицаја) до 100 (бол у потпуности омета сан), да би се на крају лечења значајно смањило на 10,60.

Просечна дневна доза трамадола која је примењена током извођења студије била је између 255 и 305 *mg*, што одговара дозама које су забележили и други истраживачи [5, 12]. Индекс ескалације лека се није значајно повећао током испитивања и био је 12,49% осмог дана, а 7,49% 15. дана. У покушају да повећају ефикасност лека, поједини истраживачи су повећавали дозу трамадола до 700 *mg* дневно. Подаци из литературе указују да је највећа ефикасна доза трамадола 600-650 *mg* [5, 10, 13], после које би болеснику требало дати јаке опиоиде.

Пажљиво праћење подношљивости лека је важна одлика ове студије. Најчешћа нежељена дејства трамадола која су забележена у ранијим клиничким испитивањима [10-12] праћена су проспективно, а њихова тежина оцењена је нумеричком скалом. У првој недељи лечења дошло је до значајног смањења тежине у губитку апетита и тежини затвора, што се може објаснити ефикаснијом контролом бола, односно ефикаснијом применом лаксанса [11]. Такође, забележено је значајно повећање ошамућености, што није уочено на крају испитивања. Адаптација болесника на овај нежељени ефекат трамадола описана је у клиничким студијама [11]. Три болесника су искључена из испитивања због повраћања током прве недеље лечења трамадолом: две трећине испитаника су имала мучнину и повраћање и у тренутку укључења у испитивање, а изазвани су основном болешћу (метастазе у јетри), односно антинеопластичном терапијом. Стога је потребан опрез при примени трамадола код ових болесника.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег испитивања показују да су таблете трамадол-ретарда ефикасне у почетној фази лечења умерено јаког и јаког канцерског бола и да их болесници веома добро подносе. Стратегија иницијалног лечења бола таблетама трамадол-ретарда може се препоручити у свакодневной клиничкој пракси под условом да се болеснику обезбеде капи трамадола у периоду титрације дозе за случајеве пробоја бола или недовољно сузбијеног бола.

ЗАХВАЛНИЦА

Посебну захвалност дугујемо Јасмини Јелисавчић на помоћи при изради рукописа. Клиничко испитивање је спонзорисала компанија *Zorka-Pharma* у сарадњи са *Grunenthal GmbH*.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1995.
2. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53:18-24.
3. Folley KM. Acute and chronic cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks GWC, Cherny N, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. p.298-316.
4. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. Oxon (UK): Radcliffe Medical Press; 2001.
5. Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment – a review. *Supp Care Cancer* 2005; 13:5-7.
6. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13):879-923.
7. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. Palliative care formulary. Oxon (UK): Radcliffe Medical Press; 2002.
8. Miaskowski C, Cleary J, Burney R, et al. Guideline for the management of cancer pain in adults and children, APS Clinical Practice Guidelines Series, No. 3. Glenview, Ill: American Pain Society; 2005.
9. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84:587-93.
10. Mercadante S, Arcuri E, Fusco F, et al. Randomized double-blind, double-dummy crossover clinical trial of oral tramadol versus rectal tramadol administration in opioid-naïve cancer patients with pain. *Supp Care Cancer* 2005; 13:702-7.
11. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-54.
12. Nossol S, Schwarzbald MST. Treatment of pain with sustained release tramadol 100, 150, 200 mg: results of a post-marketing surveillance study. *Int J Clin Pract* 1998; 52:115-21.
13. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, Karthaus M, Mertens A. Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain-an open multicenter trial. *Supp Care Cancer* 2000; 9:48-54.
14. Max MB, Portenoy RK. Pain research: designing clinical trials in palliative care. In: Doyle D, Hanks GWC, Mac Donald N, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press; 1997. p.167-78.
15. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:239-55.

SLOW RELEASE TRAMADOL IN THE INITIAL TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE CANCER PAIN: OPEN, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL

Snežana BOŠNJAK¹, Ivana BOŽOVIĆ-SPASOJEVIĆ¹, Nedeljka BOŠKOV², Sofija VJETROV³, Ljubiša ŠUMARAC⁴, Aleksandra PAREZANOVIĆ⁵, Snežana ŠUŠNJAR¹, Zorica MARINKOVIĆ¹, Snežana RADOVIĆ-TOŠOVIĆ⁶

¹Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; ²Oncology Polyclinic, Medical Centre, Zrenjanin;

³Oncology Health Centre, Medical Centre, Pančevo; ⁴Oncology Health Centre, Gornji Milanovac;

⁵Oncology Health Centre, Health Centre, Kraljevo; ⁶Oncology Health Centre, Užice

Introduction The analgesic efficacy of slow release tramadol in the titration phase of treatment of moderate to severe cancer pain has been demonstrated in clinical trials.

Objective The aim of the study was to evaluate this treatment strategy in routine daily practice.

Method This was a prospective, non-randomized, open, multicentric, phase IV two-week study. Each patient received 100 mg slow release tramadol orally, twice a day. Patients were allowed to take 20 drops (50 mg) of tramadol as needed for breakthrough pain. The pain intensity and tramadol tolerability were recorded every day for the previous 24 hours, in the first week and at the end of the study. Pain relief and the impact of pain on sleep were evaluated on the 8th and 15th day.

Results The study included 46 patients with metastatic malignant disease. The total of 46 patients completed the first week of treatment, and 33 patients completed the whole study. At the end of study, the intensity of pain was significantly reduced from 6.75 to 3.03 on numerical scale (NS 0-10) ($p < 0.001$). At the end of study, 60.6% of patients graded the severity of pain as maximally

mild on a verbal scale. The pain relief significantly improved from 25.75 to 71.81 on a numerical scale (NS 0-100) ($p < 0.001$). The impact of pain on sleep was significantly reduced from 51.51% to 10.61% on a numerical scale (NS 0-100) ($p < 0.001$). There were no differences in the drowsiness/confusion, nausea, vomiting, dizziness, loss of appetite and constipation, from the beginning to the end of treatment.

Conclusion Tramadol slow release was effective in the titration phase of treatment of moderate to severe cancer pain with good tolerability.

Key words: cancer pain; slow release tramadol treatment; WHO analgesic ladder

Snežana BOŠNJAK
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Pasterova 14, 11000 Beograd
Tel.: 011 2067 113, lokal 119
E-mail: bosnjaks@ncrc.ac.yu