



PADOLTEN®
(TRAMADOL Z PARACETAMOLEM)
W LECZENIU BÓLU UMIARKOWANEGO
DO SILNEGO

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl



Analiza kliniczna została ukończona 4 czerwca 2013 roku. W dniu 13 sierpnia 2013 r. analiza została poprawiona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-19242-7/JA/13 z dnia 9 sierpnia 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Koordynacja prac nad raportem;• Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przedstawienie regulacji dotyczących refundacji;• Opis wytycznych i rekomendacji• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Opracowywanie wyników i wniosków;• Kontrola obliczeń;• Opis ograniczeń, dyskusji
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Opracowywanie wyników i wniosków
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Opracowywanie wyników i wniosków;• Kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Opracowywanie wyników i wniosków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy	20
2. Metodyka	20
3. Problem zdrowotny – ból o dowolnej etiologii	22
3.1. Populacja docelowa	22
3.2. Definicja i klasyfikacja	22
3.3. Epidemiologia	26
3.4. Patomechanizm	29
3.5. Objawy	30
3.6. Ocena nasilenia bólu	31
3.7. Leczenie	32
3.7.1. Wytoczne zagraniczne	34
3.7.2. Rekomendacje zagraniczne	45
3.7.3. Wytoczne polskie	48
3.7.4. Rekomendacje polskie	53
4. Interwencja – produkt złożony z tramadolu i paracetamolu	54
4.1. Działanie leku	54
4.2. Zarejestrowane wskazanie	54

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	55
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	55
5.1. [REDACTED]	58
5.1.1. [REDACTED]	58
5.1.2. [REDACTED]	59
5.1.3. [REDACTED]	59
5.2. [REDACTED]	60
5.2.1. [REDACTED]	60
5.2.2. [REDACTED]	60
5.2.3. [REDACTED]	61
5.3. [REDACTED]	61
5.3.1. [REDACTED]	62
5.3.2. [REDACTED]	62
5.3.3. [REDACTED]	62
5.4. [REDACTED]	63
5.4.1. [REDACTED]	63
5.4.2. [REDACTED]	63
5.4.3. [REDACTED]	63
5.5. [REDACTED]	64
6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej.....	68

7. Analiza systemu refundacji	70
7.1. Sposób finansowania produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu ...	70
7.2. Sposób finansowania komparatorów	70
8. Przegląd systematyczny	72
8.1. Źródła danych	72
8.2. Selekcja odnalezionych badań	73
8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	73
8.3.1. Strategia wyszukiwania	73
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	74
8.3.3. Badania włączone.....	75
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	78
8.4.1. Strategia wyszukiwania	78
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	79
8.4.3. Badania włączone.....	80
8.5. Ocena jakości badań	83
8.6. Analiza statystyczna	84
8.7. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych	87
8.7.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych	88
8.7.2. Charakterystyka, wyniki i wnioski z przeglądów opisujących wyniki badań nieopublikowanych	97

8.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	108
8.8.1. Ocena homogeniczności	125
8.9. Ból nienowotworowy	126
8.9.1. Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR względem ██████████	126
8.9.2. Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR względem ██████████	128
8.9.3. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej TRAM/PAR względem ██████████	153
8.9.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR względem ██████████	168
8.9.5. Ocena bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR ██████████	172
8.9.6. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR względem ██████████	188
8.9.7. Ocena skuteczności praktycznej TRAM/PAR	200
8.9.8. Ocena skuteczności praktycznej TRAM/PAR w podgrupie chorych w wieku wynoszącym co najmniej 65 lat	208
8.9.9. Ocena bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR	211
8.9.10. Ocena bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR w podgrupie chorych w wieku wynoszącym co najmniej 65 lat	213
8.9.11. Ocena bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR na podstawie <i>French Pharmacovigilance Database</i>	214
8.9.12. Podsumowanie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR	216
8.10. Ból nowotworowy	218

8.10.1.	Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR.....	218
8.10.2.	Ocena bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR	221
8.10.3.	Podsumowanie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR w bólu nowotworowym	221
8.11.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych TRAM/PAR oraz TRAM oraz ostrzeżeniach o stosowaniu tych leków	223
8.11.1.	Podsumowanie	233
8.12.	Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR.....	234
9.	Ograniczenia	239
10.	Podsumowanie i wnioski końcowe	240
11.	Dyskusja	245
12.	Załączniki.....	251
12.1.	251
12.2.	Sposób finansowania komparatorów	255
12.3.	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	273
12.4.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	274
12.5.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	276
12.6.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	277
12.7.	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	278

12.8. Charakterystyka przeglądów badań nieopublikowanych	299
12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	301
12.9.1. Badanie dla porównania TRAM/PAR vs ██████████	301
12.9.2. Badania dla porównania TRAM/PAR vs ██████	303
12.9.3. Badania jednoramienne – ból nowotworowy	312
12.9.4. Badania obserwacyjne jednoramienne	316
12.10. Skale oceny jakości badań	323
12.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	327
13. Spis tabel	330
14. Spis rysunków	339
15. Bibliografia	340

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACOEM	ang. <i>American College of Occupational and Environmental Medicine</i> – Amerykańskie Kolegium Medycyny Przemysłowej i Środowiskowej
ACP/APS	ang. <i>American College of Physicians and the American Pain Society</i> – Amerykańskie Kolegium Lekarzy i Amerykańskie Towarzystwo Bólu
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASA scale	ang. <i>American Society of Anesthesiologists</i> – skala stanu fizycznego opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologiczne
ASIPP	ang. <i>American Society of Interventional Pain Physicians</i> – amerykańskie stowarzyszenie lekarzy zajmujących się inwazyjnym leczeniem bólu
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
bid	łac. <i>bis in die</i> – 2 razy na dobę
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CCSI	ang. <i>Company Core Safety Information</i> – referencyjna informacja o bezpieczeństwie
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowane badanie kliniczne
CEDAC	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COX	ang. <i>cyclooxygenase</i> – cyklooksigenaza
CR	ang. <i>controlled-release</i> – kontrolowane uwalnianie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zdefiniowana dobową dawką
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DIK	diklofenak
DKOD	dihydrokodeina
DKS	dekstropropoksyfen
EAPC	ang. <i>European Palliative Care Research Collaborative</i> – Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej
EBM	ang. <i>evidence-based medicine</i> – medycyna oparta na dowodach
<i>EERW study</i>	ang. <i>enriched enrollment randomized withdrawal (EERW) study</i> – randomizowane badanie kontrolne, w których potencjalni uczestnicy przypisani są do określonego leku na pewien okres w otwartej fazie przed randomizacją
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
ESRA	ang. <i>European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy</i> – Europejskie Towarzystwo Znieczulenia Miejscowego i Terapii Bólu

Skrót	Rozwinięcie
FAS	ang. <i>full analysis set</i> - pełna analizowana grupa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorite de Sante</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
IASP	ang. <i>International Association for the Study of Pain</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu
IBU	ibuprofen
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – dane indywidualnych chorych
IR	ang. <i>immediate-release</i> – natychmiastowe uwalnianie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KOD	kodeina
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MOR	morfina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAP	naproksen
NCCN	ang. <i>The National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NOUGG	ang. <i>National Opioid Use Guideline Group</i> – Kanadyjskie Wytoczne Dotyczące Stosowania Leków Opioidowych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala oceny liczbowej
ODI	ang. <i>Oswestry Disability Index</i> – skala/kwestionariusz do oceny niepełnosprawności, która spowodowana jest dolegliwościami bólowymi części piersiowo-lędźwiowej kręgosłupa

Skrót	Rozwinięcie
OKS	oksykodon
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OTC	ang. <i>over-the-counter (drug)</i> – lek sprzedawany bez recepty
PAR	paracetamol
PEN	pentazocyna
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PhVWP	ang. <i>Pharmacovigilance Working Party</i> – Grupa Robocza ds. Monitorowania Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PID	ang. <i>pain intensity difference</i> – różnica w nasileniu bólu
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRID	ang. <i>pain relief and pain intensity difference</i> – łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RDQ	ang. <i>The Roland-Morris Disability Questionnaire</i> - Kwestionariusz Niepełnosprawności Roland-Morris
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMD	ang. <i>standardized mean difference</i> – standaryzowana średnia różnic
SPID	ang. <i>sum of pain intensity differences</i> – suma różnic nasilenia bólu
SPRID	ang. <i>sum of pain relief and pain intensity differences</i> – sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu
SR	ang. <i>sustained-release</i> – przedłużone uwalnianie
tid	łac. <i>ter in die</i> – 3 razy na dobę
TOTPAR	ang. <i>total pain relief</i> – sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu
TRAM	tramadol
TRAM/PAR	produkt złożony z tramadolu i paracetamolu (w 1 tabletkce)
TRAM+PAR	terapia skojarzona złożona z tramadolu i paracetamolu (w oddzielnych tabletkach)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
VA/DoD	ang. <i>The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense</i> – Departament ds. weteranów oraz Departament ds. Obrony
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – skala wzrokowo-analogowa
VRS	ang. <i>Verbal Rating Scale</i> – skala słowna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WOMAC	ang. <i>The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i> – indeks określający jakość życia chorych na zapalenie stawów

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku Padolten[®] stosowanego w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia bólu na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu (TRAM/PAR) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Analiza treści wytycznych i rekomendacji zagranicznych oraz polskich wykazała, że komparatorami dla TRAM/PAR w zdefiniowanej populacji docelowej (leczenie bólu umiarkowanego do silnego), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną są:

Porównanie ze wskazanymi komparatorami pozwoliło spełnić minimalne wymagania odnośnie porównania z refundowaną technologią opcjonalną określone w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Do analizy włączono 12 przeglądów systematycznych opisanych w 14 publikacjach. Pomimo, spełniania przez nie kryteriów systematyczności Cooka odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa i zdecydowano, że podstawę analizy stanowić będą badania pierwotne. W analizie uwzględniono dodatkowo 3 opracowania wtórne, w których przedstawiono wyniki badań nieopublikowanych. Włączenie ich do analizy pozwoliło w znacznym stopniu ograniczyć systematyczny błąd publikacji.

Dla porównania TRAM/PAR względem [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w analizie uwzględniono 1 badanie randomizowane (badanie *Sawaddiruk 2010*). Porównanie TRAM/PAR względem [REDAKTOWANE] wykonano w oparciu o wyniki 3 badań randomizowanych (badania *Fricke 2004*, *Perrot 2006*, *Rawal 2011*). Do analizy włączono również 3 badania obserwacyjne, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo praktyczne TRAM/PAR (*Tavassoli 2009*, *Mejjad 2011*, *Serrie 2011*). Wszystkie wskazane wyżej badania dotyczyły leczenia bólu nienowotworowego. W analizie uwzględniono również dwa badania eksperymentalne jednoramienne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego (badania *Liu 2012*, *Ho 2010*).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 10 publikacji (w tym 6 Charakterystyk Produktów Leczniczych TRAM/PAR lub [REDAKTOWANE], 2 ostrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa wydane przez FDA oraz 2 zalecenia URPLWMIpB odnośnie zmian w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających [REDAKTOWANE]), które uwzględniono w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

Produkt złożony z tramadolu i paracetamolu jest lekiem o udowodnionej skuteczności i stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa (najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia układu nerwowego, nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń o ciężkim nasileniu lub występowały one bardzo rzadko). Uzyskane wyniki wskazują, iż oceniana terapia skutecznie zmniejsza nasilenie bólu, a większość chorych jest usatysfakcjonowana z terapii. Dla części punktów końcowych zmianę względem wartości początkowych można uznać za istotną klinicznie.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce klinicznej i objęcie refundacją produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego niezależnie od jego etiologii.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku Padolten® stosowanego w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;

- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – ból o dowolnej etiologii

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla leku złożonego z tramadolu i paracetamolu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Padolten®* [16] stanowią chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem w wieku wynoszącym co najmniej 12 lat, u których stwierdzono konieczność stosowania połączenia tramadolu i paracetamolu.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ból jest definiowany przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (IASP, ang. *International Association for the Study of Pain*) jako nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, albo opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia [38].

Ból jest doznaniem czuciowym, związanym z jednej strony z działaniem uszkodzającego bodźca, z drugiej natomiast ze spostrzeżeniem powstającym na płaszczyźnie psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk, która to interpretacja jest zmodyfikowana przez wcześniejsze doświadczenia i uwarunkowania psychosomatyczne. W związku z tym nocycepcja jest tylko fizjologicznym procesem odczuwania bólu, podczas gdy jej klinicznym wykładnikiem jest cierpienie, które stanowi psychiczny komponent zachowania bólowego [64].

W literaturze wskazuje się na różne klasyfikacje bólu. Klasyfikacje te najczęściej tworzone są na podstawie takich kryteriów jak:

- mechanizm powstawania bólu;
- czas trwania bólu;
- miejsce postrzegania bólu [40].

Klasyfikacja bólu ze względu na mechanizm jego powstawania rozróżnia:

- I. **ból receptorowy (nocyceptywny)**, który powstaje na skutek podrażnienia receptorów bólowych (nocyceptorów) lub obniżenia progu ich pobudliwości;
 - ból somatyczny o charakterze łatwym do opisu i prostym do zlokalizowania przez pacjenta:
 - ból kostny;
 - ból z uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie),
 - ból trzewny o charakterze rozlanym pochodzi z narządów wewnętrznych i często jest wynikiem zaburzeń czynnościowych, a nie wynika jedynie z morfologicznych zmian narządowych. Ból trzewny zwykle jest trudny do zlokalizowania z powodu tendencji rzutowania do innych, zdrowych obszarów ciała. Zjawisko to jest spowodowane dopływem do pojedynczego neuronu rdzeniowego informacji czuciowej z różnych struktur organizmu (ze skóry, organów wewnętrznych, mięśni czy szkieletu). Stąd ból spowodowany np. przez ognisko zapalne w trzustce odczuwany jest jako ból pleców, a spowodowany patologią centralnych obszarów przepony jest odczuwany w barkach. Zjawisko to nosi nazwę bólu rzutowanego. Z uwagi

na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocycyptywną rozróżnia się ból fizjologiczny z aktywacją nocycceptorów (bez uszkodzenia tkanek) oraz ból kliniczny, który jest konsekwencją uszkodzenia tkanek i uruchomienia mechanizmów sensytyzacji obwodowej i centralnej. Ból kliniczny, charakterystyczny jest między innymi dla bólu pooperacyjnego lub pourazowego.

II. ból niereceptorowy

- neuropatyczny, który jest przewlekłym bólem spowodowanym uszkodzeniem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w wyniku urazu, zakażenia, niedokrwienia, niedotlenienia, zaburzeń metabolicznych lub nacieku nowotworowego. Ból neuropatyczny charakteryzują gwałtowne, napadowe doznania bólowe trwające od kilku sekund do kilku minut o charakterze przerywanym lub stałym i doznaniach palenia, wykręcania, rozrywania, miażdżenia – odczuwanych początkowo w miejscu uszkodzenia, a następnie z mniejszym nasileniem, w obszarach otaczających – parestezje o typie mrowienia lub klucia, uczucie ciężkości i drętwienia;
- psychogeny, który występuje bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, jednak jest odnoszony przez chorego do takiego uszkodzenia;
- patologiczny, będący rezultatem uszkodzenia obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego bądź zmniejszenia wrażliwości receptorów bólowych;
- zapalny, stanowiący rezultat obniżenia progu pobudliwości receptorów związanego z procesem zapalnym [29, 40, 64].

Ze względu na czas trwania bólu rozróżnia się ból ostry oraz ból przewlekły. Ból ostry definiowany jest jako ból trwający do 3 miesięcy [38, 40].

Ból przewlekły jest to uporczywy lub nawracający ból trwający powyżej trzech miesięcy, który wymaga regularnej terapii przeciwbólowej [40]. Diagnozowany jest, gdy trwa powyżej 3 miesięcy (według IASP) lub dłużej niż wynikałoby to z pierwotnie wywołującego go bodźca [62].

Ból przewlekły różni się od bólu ostrego patofizjologią i cechami klinicznymi, co powoduje, że może być uważany za samodzielną chorobę, której wyleczenie polega na usunięciu bólu. Ten rodzaj bólu wywołuje także szereg zmian fizycznych i psychospołecznych:

- zmiany psychiczne: lęk, strach, rozgoryczenie, frustracja, depresja, tendencje samobójcze.
- ograniczenie aktywności ruchowej, unieruchomienie chorego rezultatem czego jest osłabienie jego mięśni i stawów;
- większą podatność na choroby wynikającą z obniżenia odporności organizmu;
- zaburzenia snu;
- brak apetytu, mało zróżnicowana dieta;
- uzależnienie od stosowanych leków;
- izolacja od otoczenia i rodziny i inne [40].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę porównawczą bólu ostrego i przewlekłego.

Tabela 1.
Charakterystyka porównawcza bólu ostrego i przewlekłego

Cecha	Ból ostry	Ból przewlekły
Początek dolegliwości bólowych	Nagły	Powolny
Przyczyna bólu	Objaw urazu lub choroby	Cierpienie i choroba, najczęściej Następstwo urazu bądź choroby
Czas trwania	<ul style="list-style-type: none">• Kilka dni (do miesiąca), zwykle• Ustępuje po wygojeniu uszkodzeniu tkanek	Wg definicji IASP powyżej 3 miesięcy lub dłużej niż wynikałoby z pierwotnie wywołującego go bodźca
Natężenie bólu	Duże	Małe do średniego
Charakter bólu	Kłujący	Pałący, tępy, rozrywający
Cechy zachowania chorego	Przestraszony, zaniepokojony	Zamknięty w sobie, z objawami depresji
Przykłady	Urazy, kolka nerwowa, ból wieńcowy	Choroba nowotworowa, zmiany zwyrodnieniowe

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40]

Z kolei ze względu na miejsce odczuwania bólu klasyfikuje się go jako:

- zlokalizowany ograniczony, dający się łatwo umiejscowić;
- rozlany odczuwany w innym miejscu niż miejsce jego powstania;
- uogólniony obejmujący wiele miejsc, poza czynnikami somatycznymi towarzyszą mu głębokie zmiany psychiczne [40].

W odniesieniu do opisu bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadiom choroby stosuje się określenie „ból nowotworowy”. Jest to określenie zwyczajowe i zgodnie z wieloletnią tradycją odnosi się do wszystkich rodzajów bólów nowotworowych. Równorzędnie stosuje się określenie „ból u chorych na nowotwory” [50].

3.3. Epidemiologia

Częstość występowania bólu w Europie szacowana jest na 79%, w tym częstość występowania bólu przewlekłego wynosi według tych oszacowań od 19 do 50% [71]. Na podstawie badania na temat bólu przewlekłego (*Brevik 2006* [10]) szacuje się, że w Polsce ból przewlekły występuje u ok. 27% ludzi.

W badaniu przeprowadzonym przez Główny Urząd Statystyczny w 2009 roku 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni towarzyszyło im uczucie bólu lub dyskomfortu fizycznego. Najczęstszym bólem wśród badanych respondentów był ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Silny ból lub wyjątkowo silny odczuwało 10% badanych osób [31].

Dane przedstawione w badaniu *Brevik 2006* wskazują, że w Europie spośród chorych którzy ból ocenili jako umiarkowany do ciężkiego 66% chorych oceniło ból jako umiarkowany (5-7 punktów w skali NRS, ang. *Numerical Rating Scale* – skala oceny liczbowej) natomiast pozostałe 34% chorych oceniło ból jako ciężki (8-10 punktów w skali NRS). W badaniu tym nie określono jednak jaki stanowili oni odsetek spośród wszystkich chorych [10].

Epidemiologia bólu ze względu na wiek

Uczucie bólu lub dyskomfortu fizycznego wzrasta wraz z wiekiem. Dolegliwości fizyczne w badaniu GUS (Główny Urząd Statystyczny) odczuwała ponad połowa badanych w przedziale wiekowym 40 – 49 lat. W grupie 50 – 59 lat było to 70% osób, 75% w grupie 60 – 69 lat oraz 88% w grupie 70 – 79 lat. W grupie osób najstarszych (80 lat i więcej) 92% badanych cierpiało z powodu różnego rodzaju bólu [31].

Częstość występowania bólu przewlekłego wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 51% w przedziale wiekowym od 65 do 74 r.ż., 48% u osób w wieku od 75 do 84 r.ż. oraz 55% u osób powyżej 85 lat. W przypadku podopiecznych domów opieki społecznej odsetek osób, u których stwierdza się obecność bólu może wynosić nawet 80%. Inne badania wskazują, że częstość występowania bólu w grupie wiekowej od 71 do 80 lat wynosi 29%, natomiast po uwzględnieniu bardziej rygorystycznych kryteriów jest to 20,1% [64].

Różnice pomiędzy danymi z GUS a pozostałym danymi najprawdopodobniej związane są z faktem, iż w badaniu GUS analizowano częstość występowania bólu lub dyskomfortu fizycznego co jest szerszą kategorią niż wyłącznie ból.

Epidemiologia bólu ze względu na płeć

W badaniu GUS kobiety w porównaniu z mężczyznami częściej odczuwały ból lub dyskomfort fizyczny. Było to odpowiednio 61% kobiet oraz 51% mężczyzn we wszystkich przedziałach wiekowych. Kobiety również częściej odczuwały ból silny lub wyjątkowo silny w porównaniu z mężczyznami (11,8% kobiet i 7,6% mężczyzn) [31].

Epidemiologia bólu ze względu jego rodzaj

W odniesieniu do bólu przewlekłego w badaniu dotyczącym częstości jego występowania w Europie wykazano, że najczęściej ból dotyczy pleców (nieokreślona część pleców) 24% chorych, dolnej części pleców 18%, stawów ponad 40% (w tym najczęściej ból kolana 15%). Jako najczęstszą przyczynę bólu wskazywano zapalenie stawów lub chorobę zwyrodnieniową stawów 34%, wypadnięcie dysku lub dyskopatię 16% oraz ból pourazowy 12% (w Polsce odpowiednio 34%, 16%, 15%).

Ból ostry, który jest związany z uszkodzeniem tkanek nie jest zależny od wieku. Częstość występowania bólu ostrego wynosi około 5% [64].

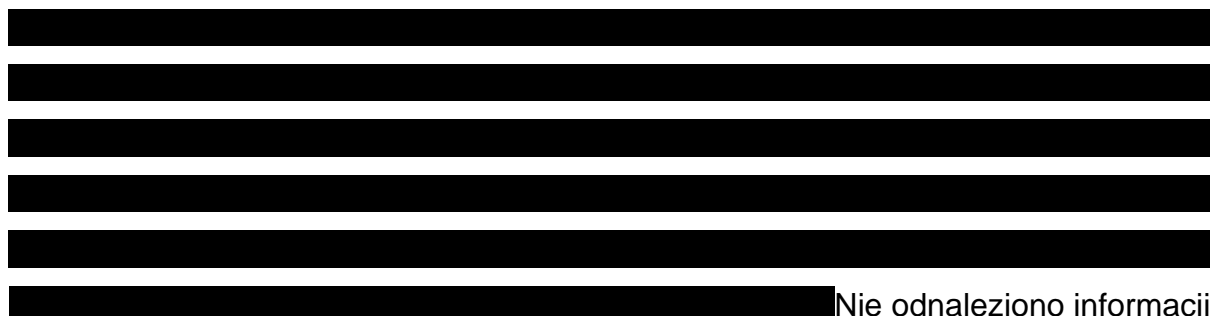
Częstość występowania bólów mięśniowo-szkieletowych różni się w badaniach w zależności do definicji choroby, czasu i badanej populacji. Bardzo często

występującym rodzajem bólu są bóle krzyża, które dotyczą 30 – 40% osób dorosłych w populacji ogólnej. Ból szyi i ramion dotyczy 15 – 20% osób, Natomiast ból kolan, zespół skroniowo-żuchwowy i rozlany ból mięśniowo-szkieletowy występują u 10 – 15% chorych. Zespoły bólu mięśniowo-szkieletowego takiej jak np. fibromialgia są stosunkowo rzadkie i występują u nie więcej niż 2% chorych [37].

W badaniu GUS wykazano, że najczęściej wskazywanym przez respondentów rodzajem schorzenia przewlekłego był ból pleców (18,5% mężczyzn oraz 24,4% kobiet), a na 3 miejscu pod względem częstości występowania znalazł się ból szyi, na występowanie którego wskazało 8,2% mężczyzn i 14,5% kobiet [31].

Ból pooperacyjny to powszechny problem, który wciąż jest aktualny mimo tworzenia w ostatnich 20 latach licznych grup, które specjalizują się w leczeniu ostrego bólu. Jak wskazują wyniki dwóch badań sondażowych 77 – 83% pacjentów w USA poddanych zabiegowi chirurgicznemu cierpi na ostry ból pooperacyjny do 2 tygodni po wykonaniu zabiegu [23].

Okolo 52% osób z bólem przewlekłym stosuje leki przeciwbólne na receptę [10].



Nie odnaleziono informacji, jaki odsetek z tej grupy stosuje terapię skojarzoną z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi.

Szczegółowe dane odnośnie częstości stosowania przeciwbólowych leków na receptę w Polsce i w Europie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Przeciwbólne leki na receptę stosowane przez chorych w Europie (wraz z wyodrębnionymi danymi dla Polski)

Rodzaj leku przeciwbólowego	Odsetek chorych stosujących lek w Europie	Odsetek chorych stosujących lek w Polsce
NLPZ	44%	71%

Rodzaj leku przeciwbólowego	Odsetek chorych stosujących lek w Europie	Odsetek chorych stosujących lek w Polsce
Słabe opioidy	23%	28%
Paracetamol	18%	8%
Inhibitory COX-2*	6%	1%
Silne opioidy	5%	4%

*ang. *cyclooxygenase* - cyklooksygenaza

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10]

W odniesieniu do leków stosowanych bez recepty 36% respondentów w badaniu *Brevik 2006* wskazało, że stosuje 1 lub 2 leki. W ramach tej grupy leków terapia skojarzona składająca się ze słabego opioidu np. kodeiny lub dihydrokodeiny¹ i paracetamolu lub NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) była stosowana u 24% chorych w Polsce.

Nie odnaleziono danych na temat zachorowalności dotyczących występowania bólu nienowotworowego, zarówno przewlekłego jak i ostrego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono informacji, u jakiego odsetka chorych z bólem nowotworowym stosowane są słabe opioidy.

3.4. Patomechanizm

Proces powstawania odczucia bólowego (przetwarzania informacji) nosi nazwę nocycypcji i obejmuje 4 etapy: transdukcję (zamiana informacji energii działającego bodźca na impuls elektryczny), transmisję (przewodzenie impulsu do rogów tylnych i dalej do ośrodkowego układu nerwowego), modulację (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców), percepcję (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) [29, 64].

¹ W Polsce dihydrokodeina dostępna jest wyłącznie na receptę, nie można wskazać dlaczego w publikacji *Brevik 2006* dane dla tego leku analizowano w kategorii leków bez recepty

Za mechanizm bólu odpowiada skomplikowany szlak nocycyptywny (od łac. *nocere* - szkodzić), który przewodzi bodźce z obwodu do ośrodkowego układu nerwowego. Szlak ten zbudowany jest z wolnych zakończeń nerwowych, na których znajdują się nocycyptory, które rejestrują szkodliwe czynniki oraz nerwów przenoszących informację z tkanek obwodowych do rdzenia kręgowego i dalej do struktur mózgu [29].

W przypadku bólu neuropatycznego wiele zespołów bólu neuropatycznego posiada wspólne cechy kliniczne, co może sugerować podobny mechanizm powstawania, który może wynikać z nadpobudliwości neuronów zarówno obwodowych jak i ośrodkowych. W przypadku niektórych z tych zespołów mechanizm powstawania może mieć komponent receptorowy wynikający z obniżenia progu pobudliwości zakończeń nerwowych [64].

3.5. Objawy

Objawy bólu uzależnione są od jego rodzaju i miejsca występowania. W przypadku bólu neuropatycznego do objawów należą: pieczenie, klucie, pulsowanie, spontaniczne występowanie bólu, bez aktualnego uszkodzenia tkanek, ból na obszarze, na którym utracono odczuwanie bodźców, współistnienie znacznego ubytku neurologicznego (np. po urazie rdzenia kręgowego), ból występujący w odpowiedzi na bodźce niebólowe – „alodynia”, nasilanie się bólu pod wpływem bodźców bólowych – „hiperalgezia”, nieprzyjemne i nieprawidłowe odczuwanie bodźców – „dyzestezja”, słabe oddziaływanie na wyłączne podawanie leków opioidowych. W przypadku bólu kostnego obserwowana jest tkliwość uciskowa nad kością, a w przypadku wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego odczuwany jest ból głowy silniejszy rano, połączony z wymiotami, czasem także ze splątaniem. Innym przykładem bólu jest rozlane silne pobołowanie z cechami wadliwego ukrwienia sugerujące ból z niedokrwienia, a epizody bólu zwykle związane z ruchami lub z kurczem jelit – ból incydentalny [9].

3.6. Ocena nasilenia bólu

Podstawowym elementem diagnozy i skutecznego uśmierzania bólu jest pomiar jego natężenia [43, 50]. Chory, u którego stosowane jest leczenie przeciwbólowe powinien dokonywać oceny bólu podczas każdej wizyty lekarskiej, a jej wynik powinien być odnotowany w historii choroby [50]. Do samooceny bólu przez chorego powinny być stosowane proste i jasne metody. Najbardziej polecaną skalą w przypadku dorosłych chorych oraz starszych dzieci jest 11-punktowa skala numeryczna. Ocena dokonywana jest w skali liczbowej od 0 do 10, gdzie zero oznacza brak bólu a 10 najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić [43]. Jedną z podstawowych skal, które znajdują zastosowanie w ocenie nasilenia bólu jest też skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*), która jest graficzną skalą opisową, w której chorych określa nasilenia bólu na linijce o 100 mm długości, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból najsilniejszy do wyobrażenia [50].

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowe zestawienie podstawowych skal stosowanych do oceny nasilenia bólu.

Tabela 3.
Charakterystyka podstawowych skal służących do oceny nasilenia bólu

Skala	Zakres oceny nasilenia bólu	Sposób dokonania pomiaru
Skala słowna (VRS, ang. <i>Verbal Rating Scale</i>)	Bardzo małe, małe, średnie, duże, bardzo duże	Skala oceniająca ból w sposób opisowy, może być przeprowadzana w sposób słowny lub wizualnie; jest pomocna w procesie ustalania dawki
Skala oceny liczbowej - numeryczna (NRS)	Ocena w skali od 0 do 10	Prosimy chorego, żeby określił jak silny jest ból wskazując odpowiednią cyfrę, przy czym 0 odpowiada „wcale nie odczuwam bólu”, a 10 „najgorszy ból, jaki mogę sobie wyobrazić”
Skala wzrokowo analogowa (VAS)	Linia długości 100 mm opatrzona z lewej strony określeniem „brak bólu” a z prawej – „ból nie do zniesienia”	Pacjenta należy poprosić o zaznaczenie pozycji na linii najlepiej pasującej do stopnia odczuwanego bólu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43, 66]

3.7. Leczenie

Leczenie bólu powinno być przyczynowe. W przypadku, gdy nie jest możliwe definitywne usunięcie przyczyny bólu, stosuje się szeroki zakres różnych terapii: zabiegi fizjoterapeutyczne, farmakoterapię, blokady nerwów, stymulację rdzenia kręgowego. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu (IASP) leczenie bólu powinno być wielodyscyplinarne. Nie należy ograniczać się wyłącznie do leczenia aspektu somatycznego, ale również zwrócić uwagę na konieczność postępowania psychologicznego, społecznego, rekreacyjnego i aktywność zawodową u osób z niepełnosprawnością, która spowodowana jest bólem przewlekłym. Farmakoterapia jest podstawową metodą terapeutyczną, powinna być ona jednak częścią programu rehabilitacyjnego, którego celem jest zmniejszenie stopnia nasilenia bólu i poprawa jakości życia chorego [1, 24]. W przypadku bólu pooperacyjnego jego leczenie jest częścią składową nowoczesnego leczenia chirurgicznego. Minimalizuje ono cierpienia chorego, poprawia jego jakość życia w okresie okołoperacyjnym, zmniejsza liczbę powikłań, może skrócić pobyt w szpitalu oraz zmniejszyć całkowite koszty leczenia. Dodatkowo skuteczne leczenie bólu pooperacyjnego może powodować zmniejszenie częstości występowania tzw. przetrwałego bólu pooperacyjnego [23].

W 1986 roku WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) przyjęło schemat tzw. trójstopniowej drabiny analgetycznej, którego celem było usystematyzowanie farmakoterapii bólu nowotworowego. Jest to schemat powszechnie stosowany, który pozwala uśmierzyć ból u 80-90% chorych [24, 42]. Zastosowanie tego schematu w przypadku bólu nienowotworowego jest akceptowane w przypadku leków nieopiodowych oraz słabych opiodów, jednak stosowanie silnych opiodów budzi wiele obaw i kontrowersji [24].

Najbardziej rozpowszechnioną metodą leczenia bólu pooperacyjnego, pourazowego oraz nowotworowego stanowi stosowanie opiodów. W terapii przeciwbólowej stosuje się jednak również nieopiodowe leki przeciwbólowe z grupy NLPZ, metamizol, paracetamol oraz nefopam. Zalecane są one jako składowe leczenie multimodalnego w przypadku ostrych, jak i przewlekłych zespołów bólowych. Ich zastosowanie

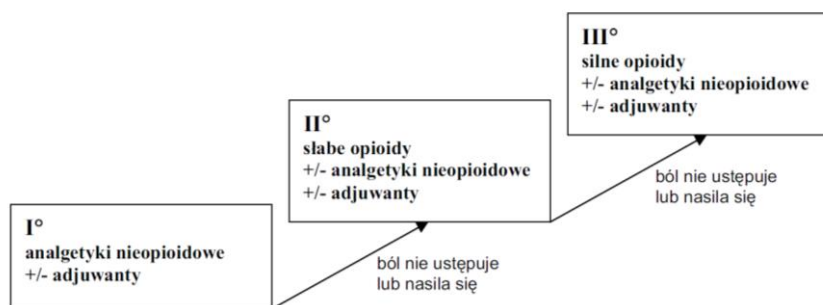
pozwała na zredukowanie dawek opioidu o 30 do 50%, co w konsekwencji prowadzi do niższej częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z tej grupy. Dodatkowo nie powodują one depresji ośrodka oddechowego, sedacji oraz nie spowalniają motoryki przewodu pokarmowego, jak również nie upośledzają funkcji pęcherza moczowego [64]. Zarówno w leczeniu bólu ostrego, jak i przewlekłego powszechne jest stosowanie skojarzonej terapii składającej się z 2 lub więcej analgetyków o różnym mechanizmie działania oraz leków adjuwantowych.

Zgodnie z zasadami przedstawionymi w trójstopniowej drabinie analgetycznej WHO, leczenie rozpoczyna się od analgetyków nieopiodowych (I stopień), które może być połączone z leczeniem adjuwantowym. Jeśli ból nie ustępuje lub nasila się, do analgetyku nieopiodowego można dodać słaby opioid lub zastosować sam słaby opioid (II stopień). W trzecim etapie (III stopień) terapia może zostać zmieniona na silny opioid, który może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z analgetykiem nieopiodowym. Na każdym etapie może być stosowane leczenie adjuwantowe [1, 65].

Spośród analgetyków nieopiodowych zastosowanie znajdują przede wszystkim paracetamol, NLPZ. Najczęściej stosowanymi słabymi opioidami są kodeina, dihydrokodeina i tramadol. Na III stopniu drabiny analgetycznej stosowane są przede wszystkim: morfina, fentanyl, metadon i buprenorfina.

W ramach leczenia adjuwantowego stosowane są m.in. leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, glikokortykoidy, leki sedatywne, ketamina oraz neuroleptyki [64, 65].

Rysunek 1. Trójstopniowa drabina analgetyczna wg WHO



Stopień I - analgetyki nieopiodowe: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, metamizol.

Stopień II – słabe opioidy: kodeina, dihydrokodeina, tramadol.

Stopień III – silne opioidy: morfina, fentanyl, metadon, buprenorfina.

Adjuwanty – leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, duloksetyna, wenlafaksyna, mirtazapina, mianseryna); leki przeciwdrogawkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, gabapentyna, pregabalina); glikokortykoidy (deksametazon), leki sedatywne (midazolam); ketamina, neuroleptyki i inne.

Źródło: publikacja Woron 2011 [65]

3.7.1. Wytyczne zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii bólu:

- wytyczne *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2013 roku dotyczące leczenia bólu nowotworowego u dorosłych [58];
- wytyczne *European Palliative Care Research Collaborative (EAPC, Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej)* z 2012 roku dotyczące stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego [25];
- wytyczne *American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP, amerykańskie stowarzyszenie lekarzy zajmujących się inwazyjnym leczeniem bólu)* z 2012 roku dotyczące stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego [6, 7];
- wytyczne *American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM, Amerykańskie Kolegium Medycyny Przemysłowej i Środowiskowej)* z 2011 roku dotyczące długotrwałego stosowania opioidów [4];

- wytyczne *The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense* (VA/DoD, Departament ds. weteranów oraz Departament ds. Obrony) z 2010 roku dotyczące zastosowania opioidów w leczeniu bólu przewlekłego [57];
- wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) dotyczące leczenia bólu nowotworowego [26];
- wytyczne *National Opioid Use Guideline Group* (NOUGG) z 2010 roku dotyczące stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego [46, 47];
- wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2009 roku dotyczące leczenia przewlekłego niespecyficznego bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa [45];
- wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, Szkocka Międzypozespołowa Sieć Wytycznych) z 2008 roku dotyczące leczenia bólu nowotworowego u dorosłych [55];
- wytyczne *American College of Physicians and the American Pain Society* (ACP/APS, Amerykańskie Kolegium Lekarzy i Amerykańskie Towarzystwo Bólu) z 2007 roku dotyczące diagnozy i leczenia bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa [5];
- wytyczne *European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy* (ESRA, Europejskie Towarzystwo Znieczulenia Miejscowego i Terapii Bólu) z 2005 roku dotyczące leczenia bólu pooperacyjnego [27].

Na podstawie danych odnośnie sposobów leczenia bólu zdecydowano o ograniczeniu opisu wytycznych wyłącznie do leków stosowanych na II stopniu drabiny analgetycznej WHO, ze względu na fakt, iż oceniana interwencja stosowana jest w ramach tego stopnia.

Spośród odnalezionych wytycznych 4 dotyczyły leczenia bólu nowotworowego. Wytyczne NCCN z 2013 roku spośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej wskazują na możliwość zastosowania kodeiny, hydrokodonu oraz tramadolu (TRAM).

W opinii autorów wytycznych powinno się stosować kompleksową farmakoterapię (stosowanie terapii skojarzonej). W wytycznych EAPC z 2012 roku określono, że w przypadku bólu łagodnego do umiarkowanego (gdy nie można kontrolować bólu w wystarczającym stopniu za pomocą NLPZ lub paracetamolu) należy rozważyć dodanie doustnego opioidu II stopnia np. kodeiny lub tramadolu. W wytycznych tych wskazuje się też na możliwość zastosowania silnych opioidów w niskich dawkach, jednak autorzy wskazali, że badania, na podstawie których wydano tę rekomendację posiadały liczne ograniczenia metodologiczne. W wytycznych ESMO z 2010 roku w leczeniu bólu umiarkowanego wskazuje się na możliwość zastosowania kombinacji leków zawierających paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub NLPZ ze słabymi opioidami o standardowym uwalnianiu, takimi jak kodeina, dihydrokodeina, propoksyfen lub niskich dawek silnych opioidów. Zwrócono ponadto uwagę na nowe możliwości w terapii bólu związane z pojawieniem się leków o nowym sposobie podawania. Wytyczne SIGN z 2008 roku zalecają leczenie bólu umiarkowanego za pomocą słabych opioidów stosowanych w skojarzeniu z analgetykami nieopiodowymi.

Jedne wytyczne (VADoD 2010) dotyczyły bólu przewlekłego zarówno nowotworowego, jak i nienowotworowego. W wytycznych tych określono, że w przypadku bólu umiarkowanego do silnego zastosowanie opioidów jest wskazane, gdy terapia lekami nieopiodowymi oraz zastosowane leczenie nefarmakologiczne okazały się być nieskuteczne. Nie wskazują one precyzyjnie na te opioidy, które powinny być stosowane, a jedynie podają informację, że decyzja o zastosowaniu opioidu powinna zostać podjęta w oparciu o wiedzę i doświadczenie, które pozwolą dopasować lek do specyficznych potrzeb chorego. Spośród słabych opioidów wymieniane są: tramadol, produkt złożony z tramadolu i paracetamolu, kodeina, tapentadol, hydrokodon, propoksyfen.

Pozostałe odnalezione wytyczne zagraniczne dotyczą leczenia bólu innego niż nowotworowy (4 dotyczy bólu przewlekłego, 1 bólu zarówno przewlekłego, jak i ostrego, 1 bólu pooperacyjnego).

W odniesieniu do leczenia bólu przewlekłego wytyczne ASIPP 2012 wskazują, że terapia nie powinna być rozpoczynana od długodziałających opioidów w wysokich

dawkach. Spośród słabych opioidów wymieniane są tramadol, kodeina i hydrokodon. Wytyczne ACOEM 2011 nie zalecają rutynowego stosowania opioidów, a ich zastosowanie powinno być ograniczone do chorych ze stałym, przewlekłym bólem, bólem neuropatycznym lub zespołem algodystroficznym. Terapia powinna być rozpoczynana od niskich dawek opioidów krótkodziałających. W wytycznych tych wskazano również, że w oparciu o dane z literatury można wnioskować, że produkt złożony składający się z 37,5 tramadolu oraz 325 mg paracetamolu ma najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa. Zgodnie z wytycznymi NOUGG z 2010 roku w leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego w pierwszej linii leczenia powinien być stosowany tramadol lub kodeina, natomiast w drugiej linii morfina, oksykodon lub hydromorfon. U większości chorych ból ten może być kontrolowany przy zastosowaniu 200 mg ekwiwalentu morfiny na dobę. W wytycznych NICE z 2009 roku wskazano natomiast, że w leczeniu przewlekłego niespecyficznego bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa w przypadku, gdy nie można zapewnić wystarczającej kontroli bólu przy zastosowaniu paracetamolu zastosowanie znajdują NLPZ i/lub słabe opioidy.

W wytycznych ACP/APS z 2007 roku wskazuje się, że w pierwszej linii leczenia u chorych z ostrym lub przewlekłym bólem odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa zastosowanie znajdują paracetamol lub NLPZ, a podanie opioidów powinno być rozważone w sytuacji, gdy terapia ta zapewnia niewystraszającą kontrolę bólu (lub istnieje małe prawdopodobieństwo, że będzie on przez nią kontrolowany).

W wytycznych ESRA 2005 w leczeniu bólu pooperacyjnego jako jedna z 4 grup leków, które są stosowane wskazano słabe opioidy, w tym kodeinę, tramadol oraz paracetamol w terapii skojarzonej z kodeiną lub tramadolem).

Tabela 4.
Charakterystyka wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia bólu

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
NCCN 2013 [58]	Ból nowotworowy*	<p>W przypadku wystąpienia bólu należy przeprowadzić jego kompleksową ocenę ze względu na fakt, iż u większości chorych jego patofizjologia będzie zróżnicowana.</p> <p>Terapia przeciwbólowa jest stosowana w połączeniu z leczeniem wielu objawów i zespołów objawów, w związku z czym stosuje się kompleksową farmakoterapię.</p> <p>Kodeina jest wymieniana wśród często stosowanych opioidów. Ze względu na możliwą kumulację składników metabolizowanych w nerkach powinna być jednak stosowana z ostrożnością u chorych z niestabilnym funkcjonowaniem nerek.</p> <p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania hydrokodonu (nieodstępny w Polsce²) jako słabego opioidu. Lek może być również stosowany jako produkt złożony z paracetamolem (w dawce 325 mg do 750 mg/tabletkę) lub ibuprofenem (w dawce 200 mg/tabletkę). W wytycznych odnotowano, że zgodnie z zaleceniami FDA dąży się do nie przekraczania dawki paracetamolu wynoszącej 325 mg w jednej dawce leku.</p> <p>Maksymalna dawka dobową tramadolu powinna wynosić 400 mg (100 mg 4x/dobę) u dorosłych z normalnym funkcjonowaniem nerek i wątroby, a niższe dobowe dawki u osób w wieku co najmniej 75 lat oraz tych, u których występują zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby, w celu ograniczenia ryzyka drgawek.</p>	Poziom 2A (chyba, że wskazano inaczej)**
EAPC 2012 [25]	Ból nowotworowy*	<p>U chorych z bólem łagodnym do umiarkowanego oraz tych, u których bólu nie można w wystarczającym stopniu kontrolować przy pomocy paracetamolu lub NLPZ podawanych p.o. (gdy były stosowane regularnie przez co najmniej miesiąc) dodanie opioidu II stopnia p.o. (np. kodeina lub tramadol) może przyczynić się do zmniejszenia bólu bez zwiększania częstości występowania dokuczliwych działań niepożądanych. Alternatywnie można zastosować niskie dawki opioidów III stopnia (np. oksykodon lub morfina) – w wytycznych wskazuje się jednak, że badania dla zastosowania tych leków posiadały liczne ograniczenia metodologiczne. Dostępne dane pozwalają wydać słabą rekomendację dopuszczającą rozpoczęcie leczenia bólu nowotworowego od leków II stopnia (wskazuje się jednak, że nie ma dowodów na to, że rozpoczęcie terapii od opioidów II stopnia poprawia wyniki leczenia bólu nowotworowego, jednak istnieją takie dane dla leków III stopnia).</p>	b/d
ASIPP 2012 [6, 7]	Przewlekły ból nienowotworowy*	<p>Lekarze powinni być świadomi skuteczności, jak również negatywnych konsekwencji długookresowego stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego.</p>	Dowody: zadowalające*** (dla krótkiego okresu) oraz ograniczone# (dla długiego)

² Informacja potwierdzona na podstawie Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej []

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii				Poziom rekomendacji
						okresu)
		Długodziałające opioidy w wysokich dawkach są rekomendowane tylko w szczególnych przypadkach związanych z występowaniem bólu trudnego do opanowania, który nie poddaje się leczeniu lekami krótko działającymi lub średnimi dawkami leków długodziałających, ze względu na fakt, iż nie ma wystarczających dowodów potwierdzających różnice pomiędzy opioidami długo- i krótko działającymi pod względem skuteczności lub działań niepożądanych.				Dowody: zadowalające***
		U chorych wymagających zwiększania dawek opioidów można rozważyć rotację opioidów.				Dowody: ograniczone#
		Rekomenduje się ocenę przeciwwskazań do zastosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego włączając ocenę: niestabilności układu oddechowego, ostrej niestabilności psychicznej, niekontrolowanego ryzyka popełnienia samobójstwa, nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych obecnie lub w przeszłości, alergii na opioidy, stosowania leków mogących prowadzić do interakcji z opioidami, stosowania benzodiazepin, nielegalnego obrotu kontrolowanymi substancjami, stosowania wysokich dawek leków wpływających na centralny układ nerwowy.				Dowody: zadowalające*** do ograniczonych#
		Terapia może być rozpoczynana od niskich dawek krótko działających leków z jednoczesnym monitoringiem w celu zapewnienia odpowiedniego złagodzenia bólu oraz ograniczenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.				Dowody: zadowalające*** dla skuteczności krótkookresowej, ograniczone# dla skuteczności długookresowej
		Jako niską dawkę uznaje się dawkę stanowiącą do 40 mg ekwiwalentu morfiny, dawka w przedziale od 41 do 91 mg ekwiwalentu morfiny jest uznawana za średnią, natomiast dawka wynosząca więcej niż 91 mg ekwiwalentu morfiny jest uznawana za wysoką.				Dowody: zadowalające***
		W odniesieniu do opioidów długodziałających, dostosowywanie dawki leku powinno być przeprowadzane z dużą ostrożnością, aby uniknąć przedawkowania leku lub jego nadużywania.				Dowody: dobre##
		Rekomendowane dawki słabych opioidów				
		Opiooid	Dawka początkowa u chorych nie leczonych wcześniej opioidami	Dawka początkowa u chorych leczonych wcześniej opioidami	Dawka podtrzymująca	b/d
		Tramadol	50 mg ,2 razy na dobę (bid, łac. <i>bis in die</i>) lub 3 razy na dobę (tid, łac. <i>ter in die</i>)	50 mg 3 do 4 razy na dobę	150 do 300 mg na dobę	

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii				Poziom rekomendacji
		Tramadol o przedłużonym uwalnianiu	Nie rekomendowany	200 mg na dobę	200 do 350 mg na dobę	
		Kodeina	15 mg bid lub tid	30 mg bid to qid	120 do 160 mg/dobę	
		Hydrokodon (nieдоступny w Polsce) ³	5 do 10 mg bid lub tid	5 do 10 mg 3 do 4 razy na dobę	30 do 40 mg na dobę	
ACEOEM 2011 [4]	Ból przewlekły nienowotworowy*	Rutynowe stosowanie opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego nie jest zalecane, jednak ich zastosowanie w wyselekcjonowanej grupie chorych może być uzasadnione.				Siła dowodów: C ^{###}
		Stosowanie opioidów jest zalecane u chorych z przewlekłym stałym bólem, bólem neuropatycznym lub zespołem algodystroficznym.				Siła dowodów: I [^]
		<p>W oparciu o dane z literatury produkt złożony składający się z 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu (TRAM/PAR) ma najlepszy profil bezpieczeństwa, jednak istnieją doniesienia o problemach z uzależnieniem od leku w szczególności wśród pracowników służby zdrowia, jak również doniesienia o występowaniu drgawek po jego odstawieniu. Dawka początkowa powinna wynosić 1 tabletkę do 4 razy na dobę z możliwością zwiększenia dawki do 8 tabletek na dobę, w razie potrzeby. Skuteczność terapii powinna być oceniana co 2 tygodnie. Tramadol powinien być stosowany z ostrożnością u chorych przyjmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny ze względu na możliwość pogorszenia objawów ze strony centralnego układu nerwowego, upośledzenie psychomotoryczne, drgawki i zespół serotoninowy.</p> <p>Większość chorych powinna rozpocząć terapię od niskich dawek krótko działających opioidów (dawkowanie zależne od potrzeb), w czasie ich stosowania należy monitorować częstość ich stosowania oraz ocenić, czy konieczne jest ich długookresowe stosowanie. Wstępna ocena stopnia poprawy, czasu trwania i częstości występowania dolegliwości bólowych może być trudna do określenia, w sytuacji jeśli terapia jest rozpoczynana od produktów o przedłużonym uwalnianiu.</p>				b/d
VA/DoD 2010 [57]	Przewlekły ból nienowotworowy oraz nowotworowy*	Brak jest dowodów naukowych odnośnie różnicy w skutkach bólu nowotworowego i nienowotworowego, a w zakresie leczenia i monitorowania terapii możliwe jest zastosowanie tych samych schematów postępowania u chorych z bólem nowotworowym. Terapia przy zastosowaniu opioidów jest wskazana u chorych z przewlekłym bólem spełniających następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • ból umiarkowany do silnego nie odpowiadający na terapię lekami nieopiodowymi i zastosowanie 				b/d

³ Informacja potwierdzona na podstawie Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej []

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
		interwencji nefarmakologicznych; <ul style="list-style-type: none"> • potencjalne korzyści z zastosowania terapii najprawdopodobniej przewyższają ryzyko (np. nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do terapii); • chory jest w pełni poinformowany i zgadza się na terapię; • ustanowiono jasne i mierzalne cele terapeutyczne; • z etycznego punktu widzenia konieczne jest zapewnienie leczenia bólu przy zachowaniu najlepszej relacji korzyść-ryzyko dla indywidualnego chorego. 	
		Nie ma dowodów, które pozwalają rekomendować lub nie zastosowania konkretnego opioidu: <ul style="list-style-type: none"> • decyzja o zastosowaniu konkretnego opioidu powinna zostać podjęta w oparciu o doświadczenie i wiedzę, która pozwoli dopasować lek do specyficznych potrzeb chorego oraz schorzenia w przebiegu którego wystąpił ból; • należy rozważyć preferencje chorego i lek którego droga podania będzie najmniej inwazyjna; • należy mieć na uwadze drogę podania leku, doświadczenia chorego z jego wcześniejszym stosowaniem, poziom tolerancji opioidów, potencjalne ryzyko nieodpowiedniego stosowania i nadużywania leku, lokalne zalecenia odnośnie stosowania; • terapię należy rozpocząć od niskich dawek leku oraz stosowania tylko jednego leku w danym momencie; • należy zastosować odpowiednią terapię w celu zapobiegania i leczenia zapań, które są związane ze stosowaniem opioidów. 	b/d
		W przypadku bólu epizodycznego (przemijający ból pojawiający się kilka razy w tygodniu) należy rozważyć opioidy krótko działające (jako jedna z opcji terapeutycznych wymieniony słaby opioid hydrokodon). Leki powinny być stosowane w razie potrzeby, a w danym momencie powinien być stosowany tylko jeden lek. Leki długodziałające nie powinny być stosowane jako terapia na żądanie.	b/d
		W wytycznych spośród słabych opioidów wskazuje się na możliwość zastosowania tramadolu, produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu, kodeiny, tapentadolu, hydrokodonu, propoksyfenu. Nie określono jednak szczegółowo które leki są preferowane a jedynie wskazano ograniczenia związane z ich zastosowaniem w specyficznych populacjach.	b/d
ESMO 2010 [26]	Ból nowotworowy*	Leczeniu bólu umiarkowanego (leki z II stopnia drabiny analgetycznej) Tradycyjnie chorzy z umiarkowanym bólem (5-7 punktów w skali NRS) byli leczeni kombinacją leków zawierających paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub NLPZ i słabego opioidu o standardowym uwalnianiu takiego jako kodeina, dihydrokodeina, tramadol, propoksyfen lub silnych opioidów, takich jak morfina lub oksykodon w niskich dawkach . Dawki terapii skojarzonej mogły być zwiększane do ich dawki maksymalnej (np. 4000 mg paracetamolu i 240 mg kodeiny). W ostatnich latach pojawiły się opioidy w o nowym sposobie podawania, które mogą zwiększyć wygodę ich stosowania u chorych z umiarkowanym bólem np. tabletki o przedłużonym uwalnianiu (kodeina, dihydrokodeina,	b/d

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
		tramadol), morfina i oksykodon w dawkach odpowiednich do stosowania u chorych z umiarkowanym bólem, leki stosowane w postaci systemów przezskórnych (niskie dawki fentanylu i buprenorfina).	
<p>NOUGG 2010 [46, 47]</p>	<p>Przewlekły ból nienowotworowy</p>	<p>Wybór odpowiedniego opioidu powinien zostać dokonany w stopniowo przy rozważeniu ryzyka (rekomendacja C). Ból łagodny do umiarkowanego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia: kodeina lub tramadol; • druga linia: morfina, oksykodon lub hydromorfon. <p>Kodeina: powinna być stosowana z ostrożnością u kobiet karmiących piersią: u niektórych osób może dojść do szybkiego przekształcenia kodeiny w morfinę, powodując ryzyko zatrucia noworodka morfiną; ryzyko przedawkowania i uzależnienia jest niższe niż w przypadku silniejszych opioidów.</p> <p>Tramadol: jego stosowanie może wiązać się z wystąpieniem drgawek u osób z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia lub kiedy tramadol stosowany jest z innymi lekami zwiększającymi poziom serotoniny np. selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny; ryzyko przedawkowania i uzależnienia jest niższe niż w przypadku silniejszych opioidów.</p> <p>Kombinacja opioid i paracetamol: należy stosować z ostrożnością ze względu na toksyczność paracetamolu. FDA rekomenduje maksymalną dawkę dzienną paracetamolu wynoszącą 3,2 grama u dorosłych co jest równie 10 tabletkom/dobę dla kombinacji opioid + paracetamol. Dla terapii skojarzonej tramadol + paracetamol dawka rekomendowana przez producenta to 8 tabletek na dobę. Osoby nadużywające alkoholu powinny stosować paracetamol ze szczególną ostrożnością.</p> <p>Terapia powinna być rozpoczynana od niskich dawek a następnie dawki mogą być stopniowo zwiększane. Należy monitorować skuteczność terapii aż do ustalenia optymalnej dawki leku (rekomendacja C)</p> <p>Przewlekły ból nienowotworowy może być kontrolowany u większości chorych przy zastosowaniu dawek opioidów nie przekraczających 200 mg/dobę morfiny lub jej ekwiwalentu (rekomendacja A). Zastosowanie wyższych dawek wiąże się z koniecznością ponownej oceny bólu oraz ryzyka nadużywania/nieodpowiedniego stosowania leku oraz częstego monitorowania chorych w celu oceny poprawy wyników terapii (rekomendacja C).</p> <p>Kiedy terapia rozpoczynana jest u chorych z podwyższonym ryzykiem nadużywania leków, leki powinny być przepisywane jedynie w celu leczenia dobrze zdefiniowanego bólu somatycznego lub neuropatycznego (rekomendacja A), terapię należy rozpoczynać od niższych dawek a zwiększanie ich dawki powinno następować stopniowo (rekomendacja B), chorych należy monitorować pod kątem zmian zachowań, które mogą być związane z zastosowaną terapią (rekomendacja C).</p>	<p>Rekomendacja A, B lub C^{^^}</p>
<p>NICE 2009 [45]</p>	<p>Przewlekły niespecyficzny ból odcinka krzyżowo-łędźwiowego</p>	<p>Należy doradzić choremu regularne stosowanie paracetamolu.</p> <p>Kiedy paracetamol stosowany w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli bólu należy zaoferować choremu: NLPZ i/lub słabe opioidy. Należy rozważyć ryzyko związane z występowaniem działań niepożądanych oraz preferencje chorego. Należy mieć na uwadze ryzyko uzależnienia związane ze stosowaniem zarówno słabych, jak i</p>	<p>b/d</p>

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	kręgosłupa*	mocnych opioidów.	
SIGN 2008 [55]	Ból nowotworowy*	W leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego (3-6 z 10 punktów w skali VAS lub NRS) powinny być zastosowane słabe opioidy takie jak kodeina w kombinacji z analgetykami nieopioidowymi.	Rekomendacja D ^{^^}
		Opioidy powinny być stosowane w postaci doustnej, jeśli jest to możliwe i wykonalne.	Rekomendacja v ^{&}
ACP/APS 2007 [5]	Ostry oraz przewlekły ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa	Lekarze powinni rozważyć stosowanie leków o udowodnionej korzyści dla chorego w połączeniu ze zwrotną informacją na temat opieki nad chorym i dotyczącą samoopieki. Należy ocenić nasilenie bólu i deficyty funkcjonalne, potencjalne korzyści i ryzyko oraz mieć na uwadze relatywny brak danych odnośnie długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). Dla większości chorych, w pierwszej linii leczenia zastosowanie znajdują paracetamol lub NLPZ. Opioidy lub tramadol są opcją terapeutyczną jeśli stosowane są rozważnie u chorych z bólem ostrym lub przewlekłym dolnej części pleców, o dużym nasileniu, bólem upośledzającym funkcjonowanie, który nie jest kontrolowany (lub istnieje małe prawdopodobieństwo, że będzie kontrolowany) przy zastosowaniu paracetamolu i NLPZ. Ze względu na znaczące ryzyko odlegających od normy zachowań związanych z lekiem związanych z długookresowym jego stosowaniem u chorych narażonych lub potencjalnie narażonych na wystąpienie uzależnienia lub jego nadużywanie, potencjalnie korzyści i działania niepożądane związane ze stosowaniem opioidów powinny być uważnie ocenione przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na krótkookresową terapię przy zastosowaniu opioidów należy ponownie ocenić stan zdrowia chorego i rozważyć alternatywne terapie lub skierowanie chorego na dalsze badania. Nie ma wystarczających dowodów pozwalających rekomendować konkretny opioid.	Ból ostry: Paracetamol oraz opioidy i tramadol: poziom dowodów wystarczający, korzyść umiarkowana, siła rekomendacji B, NLPZ: poziom dowodów dobry, korzyść umiarkowana, siła rekomendacji B; Ból przewlekły lub podostry: jak wyżej jedynie dla paracetamolu && korzyść mała ^{&&}
ESRA 2005 [27]	Ból pooperacyjny	Leczenie bólu pooperacyjnego powinno być stopniowe i zbalansowane. W wytycznych wskazano na 4 główne grupy leków, które mogą mieć zastosowanie: nieopioidowe leki przeciwbólowe, słabe opioidy (w tym: kodeina, tramadol, paracetamol w terapii skojarzonej z kodeiną lub tramadolem), silne opioidy oraz leki stosowane w terapii adjuwantowej. Niezależnie od nasilenia bólu stosuje się: paracetamol i infiltrację rany przy zastosowaniu znieczulenia miejscowego, NLPZ (chyba, że przeciwwskazane), znieczulenie miejscowe (dodanie słabego opioidu lub zastosowanie doraźnej dawki dożylnego silnego opioidu, jeśli konieczne).	b/d

*w publikacji przedstawiono również wytyczne odnośnie zastosowania silnych opioidów jednak zgodnie z przyjętym założeniem nie stanowią one przedmiotu niniejszego opracowania, w związku z czym nie były opisywane;

**dane o średniej jakości w oparciu, o które istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;

***dowody są wystarczające do oceny efektów zdrowotnych, jednak siła tych dowodów jest ograniczona poprzez ich ilość, jakość, wielkość populacji lub zgodność wyników włączonych badań; możliwość odniesienia wyników do rutynowej praktyki; lub pośredniość wyników (co najmniej 1 badanie o wysokiej jakości lub badanie trafności testu diagnostycznego o wystarczająco dużej próbie, 2 lub więcej badań o wysokiej jakości lub badania trafności testu diagnostycznego z określonymi niezgodnościami, co najmniej 2 spójne badania o niższej jakości lub badania trafności testu diagnostycznego, wiele badań zgodnych obserwacyjnych bez poważnych ograniczeń metodologicznych);

#dowody są niewystarczające do oceny wpływu leku na efekty zdrowotne z powodu ograniczonej liczby i siły badań, dużej i niewyjaśnionej rozbieżności wyników badań o wyższej jakości, znaczących ograniczeń metodologicznych, braków w łańcuchu dowodów naukowych lub brak informacji o ważnych efektach zdrowotnych;

##dowody zawierają spójne wyniki z dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań na reprezentacyjnej populacji, które bezpośrednio oceniają efekty zdrowotne (co najmniej 2 badania randomizowane wysokiej jakości o spójnych wynikach lub badania dotyczące trafności testu diagnostycznego);

###istnieją dowody naukowe co najmniej umiarkowanej jakości (ograniczona ilość dowodów), wskazujące, że szkody i koszty związane ze stosowaniem interwencji przewyższają korzyści;

^w oparciu o konsensus, stosowanie interwencji jest rekomendowane w odpowiedniej grupie chorych; koszty są nominalne i zasadniczo nie powoduje ona szkód;

^^rekomendacja A: wydana w oparciu o dane z badań RCT, rekomendacja B: wydana w oparciu o dane z nierandomizowanych badań z grupą kontrolną, badań kohortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych (najlepiej z badań przeprowadzonych w więcej niż 1 ośrodku lub grup badawczych), badań porównujących uzyskiwane wyniki w czasie w zależności od zastosowania lub nie zastosowania interwencji, istotne wyniki z niekontrolowanych badań eksperymentalnych; rekomendacja C: rekomendacja wydana w oparciu o konsensus ekspertów;

^^^wydana w oparciu o dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 (badanie nieanalityczne np. opisy przypadków, serie przypadków, opinie ekspertów) lub ekstrapolowane wyniki badań z poziomu 2+ (dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędów systematycznych i z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że wykazana zależność jest przyczynowa);

&wydana w oparciu o najlepszą praktykę kliniczną bazując na doświadczeniach klinicznych członów grupy eksperckiej przygotowującej wytyczne;

&&poziom dowodów: wystarczający – dowody są wystarczające do oceny efektu, jednak siła dowodów jest ograniczona ze względu na ich liczbę, jakość, wielkość lub spójność wyników włączonych badań, możliwość odniesienia do rutynowej praktyki klinicznej lub pośredniość porównania (co najmniej 1 badanie wyższej jakości o wystarczającej wielkości próby, 2 lub więcej badań wysokiej jakości, w których istnieje pewna niespójność, co najmniej 2 badania niższej jakości o spójnych wynikach lub wiele badań obserwacyjnych o spójnych wynikach bez znaczących ograniczeń metodologicznych); dobry – dowody z dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań o spójnych wynikach w reprezentatywnej populacji, które bezpośrednio oceniają efekty zdrowotne (co najmniej 2 badania wysokiej jakości o spójnych wynikach); korzyść: umiarkowana – w odniesieniu do oceny bólu, poprawa o średnio 10 do 20 punktów w 100 punktowej skali VAS lub jej ekwiwalentu, w odniesieniu do funkcjonowania pod względem parametrów specyficznych dla bólu pleców, średnia poprawa od 10 do 20 punktów w skali ODI (ang. *Oswestry Disability Index* – skala/kwestionariusz do oceny niepełnosprawności, która spowodowana jest dolegliwościami bólowymi części piersiowo-lędźwiowej kręgosłupa), 2 do 5 punktów w skali RDQ (ang. *The Roland-Morris Disability Questionnaire* - Kwestionariusz Niepełnosprawności Roland-Morris) lub ich ekwiwalentów; dla wszystkich wyników SMD (ang. *standardized mean difference* – standaryzowana średnia różnica) w zakresie od 0,5 do 0,8; mała - w odniesieniu do oceny bólu, poprawa o średnio 5 do 10 punktów w 100 punktowej skali VAS lub jej ekwiwalentu, w odniesieniu do funkcjonowania pod względem parametrów specyficznych dla bólu pleców, średnia poprawa od 5 do 10 punktów w skali ODI, 1 do 2 punktów w skali RDQ lub ich ekwiwalentów; dla wszystkich wyników SMD w zakresie od 0,2 do 0,5; siła rekomendacji: B – panel rekomenduje zastosowanie przez lekarzy interwencji u chorych, odnaleziono co najmniej wystarczające dowody, że interwencja poprawia efekty zdrowotne a korzyści z zastosowania interwencji umiarkowanie przewyższają szkody lub korzyści są małe jednak nie istnieją znaczące szkody, koszty lub obciążenia związane ze stosowaniem interwencji.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [58, 4, 25, 6, 7, 57, 26, 46, 47, 45, 55, 5, 27]

3.7.2. Rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 8 rekomendacji opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące leczenie bólu od umiarkowanego do silnego u osób dorosłych, spośród których 5 dotyczy finansowania tramadolu o przedłużonym uwalnianiu, a 3 finansowania produktu złożonego tramadol/paracetamol.

Dokumenty dotyczące finansowania tramadolu o przedłużonym uwalnianiu:

- Rekomendacje *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CEDAC, Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych):
 - z 2008 roku dotyczącą leczenia bólu umiarkowanego TRAM o przedłużonym uwalnianiu (Tridural[®]) [13];
 - z 2008 roku dotyczącą leczenia bólu umiarkowanego TRAM o przedłużonym uwalnianiu (Ralivia[®]) [14];
 - z 2007 roku dotyczącą finansowania TRAM o przedłużonym uwalnianiu (Zytram XL[®]) w leczeniu umiarkowanego bólu u dorosłych [12];
- Rekomendacje *Haute Autorite de Sante* (HAS, Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych):
 - z 2006 roku dotyczącą leczenia bólu od umiarkowanego do silnego TRAM (Tramadol Sanofi Aventis France[®]) [34];
 - z 2006 roku dotyczącą leczenia bólu od umiarkowanego do silnego TRAM o przedłużonym uwalnianiu (Tramadol contramid[®]) [33].

Dokumenty dotyczące finansowania produktu złożonego tramadol/paracetamol:

- Rekomendacja *Haute Autorite de Sante* (HAS, Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2007 roku dotyczącą leczenia bólu od umiarkowanego do silnego produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu (Zaldiar[®]) [35];
- Rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CEDAC, Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych) z 2007 roku

dotyczącą finansowania produktu złożonego z TRAM/PAR (Tramacet[®]) w leczeniu krótkookresowym (5 dni lub mniej) bólu silnego [11];

- Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2006 roku dotyczące leczenia objawowego bólu od umiarkowanego do silnego TRAM/PAR (Tramacet[®]) [56].

W odniesieniu do produktów leczniczych zawierających tramadol o przedłużonym uwalnianiu wszystkie wydane przez CEDAC rekomendacje były negatywne, w dokumentach tych wskazano, że produkty te nie przynoszą większych korzyści terapeutycznych niż tańsze leki przeciwbólowe u dorosłych chorych z umiarkowanym bólem, wymagających terapii przeciwbólowej trwającej kilka dni lub dłużej. Dwie rekomendacje HAS również dotyczące produktów leczniczych zawierających tramadol o przedłużonym uwalnianiu były pozytywne i rekomendowały jego finansowanie ze środków publicznych.

Spośród 3 rekomendacji dotyczących zastosowania produktu złożonego TRAM/PAR, dwie były negatywne a jako uzasadnienie wskazywano brak wystarczających dowodów, że TRAM/PAR przynosi więcej korzyści terapeutycznych niż tańsze leki. Należy podkreślić, że niniejsze rekomendacje wydane zostały w 2007 i 2006 roku, zatem nie opierają się na najnowszych badaniach klinicznych. Ponadto, głównie odnoszą się do różnicy w kosztach leków i porównywalnej skuteczności, bez uwzględnienia różnic w profilu bezpieczeństwa terapii. Zatem nie należy tych rekomendacji odnosić bezpośrednio do ocenianej interwencji. Dopiero aktualny pełny raport analizy technologii medycznej umożliwi wyciągnięcie wiarygodnych wniosków dla analizowanej terapii skojarzonej. Rekomendacja HAS była pozytywna i podtrzymano w niej decyzję o kontynuacji finansowania TRAM/PAR ze środków publicznych.

Szczegółowy opis znalezionych zagranicznych rekomendacji dotyczących TRAM o przedłużonym uwalnianiu i TRAM/PAR został przedstawiony poniżej.

Tabela 5.
Podsumowanie rekomendacji zagranicznych dotyczących finansowania TRAM i TRAM/PAR

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Tramadol o przedłużonym uwalnianiu			
CEDAC 2008 [13]	TRAM o przedłużonym uwalnianiu	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Tridural® nie jest rekomendowany do finansowania u dorosłych chorych z umiarkowanym bólem, wymagających terapii przeciwbólowej trwającej kilka dni lub dłużej. Nie wykazano wystarczających dowodów, że tramadol przynosi więcej korzyści terapeutycznych niż tańsze leki przeciwbólowe.
CEDAC 2008 [14]	TRAM o przedłużonym uwalnianiu	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Ralivia® nie jest rekomendowana do finansowania u dorosłych chorych z umiarkowanym bólem, wymagających terapii przeciwbólowej trwającej kilka dni lub dłużej. Nie wykazano wystarczających dowodów, że Ralivia® przynosi więcej korzyści terapeutycznych niż takie leki przeciwbólowe jak paracetamol, kodeina, produkt złożony kodeina/paracetamol oraz NLPZ. Ralivia® jest znacznie droższa niż paracetamol, kodeina, produkt złożony kodeina/paracetamol i NLPZ.
CEDAC 2007 [12]	TRAM o przedłużonym uwalnianiu	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Zytram XL® nie jest rekomendowany do finansowania u dorosłych chorych z umiarkowanym bólem, wymagających terapii przeciwbólowej trwającej kilka dni lub dłużej. Nie wykazano wystarczających dowodów, że Zytram XL® przynosi więcej korzyści terapeutycznych niż tańsze leki przeciwbólowe (produkty złożone kodeina/paracetamol i oksykodon/paracetamol oraz długodziałająca morfina i NLPZ).
HAS 2006 [34]	TRAM o przedłużonym uwalnianiu	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Tramadol Sanofi Aventis France® jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w leczeniu zamkniętym w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego, jako lek dostępny na receptę, dla którego wysokość refundacji wynosi 65%.
HAS 2006 [33]	TRAM o przedłużonym uwalnianiu	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Tramadol contramid® jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w leczeniu zamkniętym w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego, jako lek dostępny na receptę, dla którego wysokość refundacji wynosi 65%.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Produkty złożone TRAM 37,5 mg/ PAR 325 mg			
HAS 2007 [35]	TRAM 37,5 mg/PAR 325 mg	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymanie opinii o pozostawieniu produktu leczniczego Zalciar® na liście leków refundowanych dla pacjentów wymagających leczenia bólu od umiarkowanego do silnego (lek dostępny na receptę, wysokość refundacji wynosi 65%).
CEDAC 2007 [11]	TRAM 37,5 mg/PAR 325 mg	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Tramacet® nie jest rekomendowany do stosowania u chorych z ostrym bólem. Nie wykazano wystarczających dowodów, że Tramacet® przynosi więcej korzyści terapeutycznych niż tańsze leki stosowane w leczeniu ostrego bólu (porównania kosztów względem produktów złożonych kodeina/paracetamol i oksykodon/paracetamol oraz względem NLPZ).
SMC 2006 [56]	TRAM 37,5 mg/PAR 325 mg	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Tramacet® nie jest rekomendowany w leczeniu objawowego bólu umiarkowanego do silnego w ramach szkockiego NHS (ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia). Na podstawie badań klinicznych wykazano, że Tramacet® w porównaniu z innymi produktami złożonymi stosowanymi w leczeniu bólu charakteryzuje się zbliżoną skutecznością, przy czym dawka paracetamolu w innych produktach złożonych była niższa niż zwyczajowo stosowana w Wielkiej Brytanii. Terapia z zastosowaniem produktu leczniczego Tramacet® jest znacznie droższa niż terapia jego komponentami stosowanymi oddzielnie. Tygodniowa terapia z zastosowaniem produktu leczniczego Tramacet® jest znacznie droższa niż innymi lekami przeciwbólowymi takimi jak: ibuprofen 400 mg, paracetamol 1000 mg+tramadol 50 mg, paracetamol 1000 mg+tramadol 100 mg, paracetamol 1000 mg+kodeina 60 mg, paracetamol 500 mg/kodeina 30 mg.

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji zagranicznych

3.7.3. Wytyczne polskie

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii bólu:

- wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku dotyczące postępowania w bólach nowotworowych [50];
- zalecenia *Misiótek 2011*, dotyczące postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym [43];

- stanowisko *Dobrogowski 2009*, dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory [22];
- zalecenia *Dobrogowski 2008*, dotyczące leczenia bólu pooperacyjnego [23].

Dwa dokumenty, w których opisano polskie wytyczne dotyczą bólu nowotworowego. W obu publikacjach wskazuje się, że w ramach strategii terapeutycznej zastosowanie znajduje trójstopniowa drabina analgetyczna, zgodnie z zaleceniami której, leki wyższego stopnia są stosowane, gdy te niższego stopnia przestają być skuteczne. Spośród leków II stopnia wskazano 3 podstawowe leki: tramadol, kodeinę oraz dihydrokodeinę. Leki te stosowane są w połączeniu z lekami nieopiodowymi oraz koanalgetykami.

W dwóch pozostałych dokumentach opisano wytyczne leczenia bólu ostrego i pooperacyjnego. Wskazano w nich, że w bólu pooperacyjnym konieczne jest zastosowanie terapii multimodalnej, która zakłada stosowanie leków o różnych mechanizmach działania. Zastosowanie opiodów łącznie z analgetykami nieopiodowymi pozwala na zmniejszenie dawki opiodów, zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Spośród słabych opiodów wskazano na możliwość zastosowania tramadolu oraz kodeiny.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka wytycznych polskich dotyczących leczenia bólu

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/ populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
PUO 2011 [50]	Ból nowotworowy	<p>Założenia strategii leczenia przeciwbólowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analgetyki wyższego stopnia stosowane są kiedy słabsze przestają być skuteczne; • w leczeniu bólów stałych (ból podstawowy) leki powinny być podawane regularnie, zgodnie z ich właściwościami farmakologicznymi, w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego; • można zastosować zmianę opioidu na inny, który stosowany będzie w równoważnej dawce (tzw. „rotacja opioidów”) jeśli uprzednio stosowany utracił skuteczność lub nasiliły się działania niepożądane; • w przypadku występowania dodatkowych bólów (bole przebijające) można zastosować dodatkowo ratującą dawkę leku; • możliwe jest kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz przeciwbólowych i uzupełniających; • w trakcie terapii należy zapobiegać działaniom niepożądanym a w przypadku ich wystąpienia podjąć odpowiednie ich leczenie (przede wszystkim zaparcia); • przy współdziałaniu chorego należy wybrać najbardziej dogodną drogę podania leku; • konieczne jest jednoczesne zwalczanie wszystkich dolegliwości związanych z chorobą, zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki choremu oraz jego rodzinie i każdorazowe wyjaśnianie i uzyskiwanie akceptacji chorego dla planu terapii. <p>Spośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej wskazano następujące produkty lecznicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dihydrokodeina (o przedłużonym uwalnianiu), co 12 godz., dobową dawkę początkową 60-120 mg, dobową dawkę maksymalną 240 mg; • kodeina, co 4 godz., dobową dawkę początkową 30-60 mg, dobową dawkę maksymalną 240 mg; • tramadol (o przedłużonym uwalnianiu), co 12 lub 24 godz., dobową dawkę początkową 50-100 mg, dobową dawkę maksymalną 400 mg; • tramadol, co 4-6 godz., dobową dawkę początkową 50-100 mg; dobową dawkę maksymalną 400 mg. 	b/d
Misiólek 2011 [43]	Ból ostry i pooperacyjny	<p>Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu bólu pooperacyjnego są metamizol, paracetamol, NLPZ, słabe i silne opioidy oraz środki znieczulenia miejscowego, stosowane osobno lub w połączeniu z koanalgetykami. Leki mogą być stosowane jako monoterapia lub jako terapia multimodalna (wykorzystująca różne mechanizmy i miejsca działania leków).</p> <p>Należy wprowadzić system rejestracji bólu, skuteczności analgezji oraz rejestracji działań niepożądanych. Stosowanie leków przeciwbólowych zgodnie z ogólnie ustalonym przez lekarza schematem, utrudnia dostosowanie terapii do potrzeb chorego. Z kolei stosowanie leku w przypadku, gdy chory zgłasza potrzebę jego zastosowania z powodu wystąpienia bólu obarczone jest ryzykiem niedostatecznego leczenia.</p>	<p>Poziom A</p> <p>II poziom wiarygodności wg EBM*</p>

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
		Wybór drogi podania leku przeciwbólowego ma istotne znaczenie. Podkreślenia wymaga fakt, iż hipowolemia i wychłodzenie organizmu mogące wystąpić po operacji lub urazie powodują złą absorpcję leków podawanych domięśniowo lub podskórnio (może to powodować brak ich skuteczności pomimo podania właściwej dawki). W związku z powyższym szczególnie po rozległych zabiegach leki powinny być podawane w okresie pooperacyjnych drogą dożylną.	Poziom A
		Podstawową metodą terapii przeciwbólowej w okresie pooperacyjnym stanowi analgezja multimodalna, w oparciu przede wszystkim o NLPZ skojarzone z technikami znieczulenia miejscowego.	b/d
		Tramadol może nasilać depresję oddechową spowodowaną podaniem morfiny (poziom B), w związku z czym nie jest wskazane jego łączenie z morfiną ze względu na efekt intra-addytywny (poziom C).	Poziom B lub C
		Tramadol jest skuteczny w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.	Poziom D
		W skład analgezji multimodalnej wchodzi m.in. paracetamol z opioidami np. kodeiną, tramdolem i morfiną.	b/d
		Wykazano, że łączne stosowanie paracetamolu i tramadolu wykazuje wyższą skuteczność niż pojedyncze zastosowanie paracetamolu i kodeiny.	Poziom B
		Ketamina, lidokaina, amitryptylina i tramadol zmniejszają ból kikutu.	Poziom wiarygodności II
Dobrogowski 2009 [22]	Ból nowotworowy	W przypadku bólu nowotworowego zastosowanie znajdują następujące zasady: <ul style="list-style-type: none"> • lek oraz jego dawka powinny być dobierane indywidualnie do chorego; • wybór leku jest zależny od natężenia bólu wg „drabiny analgetycznej” <ul style="list-style-type: none"> ○ stopień I: analgetyki nieopiodowe ± koanalgetyki ± leki łagodzące działania niepożądane; ○ stopień II: słabe opioidy + analgetyki nieopiodowe ± koanalgetyki ± leki łagodzące działania niepożądane; ○ stopień III: silne opioidy + analgetyki nieopiodowe ± koanalgetyki ± leki łagodzące działania niepożądane; • w przypadku, gdy natężenie bólu się zwiększa należy przejść na wyższy szczebel drabiny analgetycznej, z wyjątkiem zmiany jednego silnego opioidu na inny nie należy podawać innego leku o podobnej sile działania; • jeśli nie ma przeciwwskazań leczenie bólu o łagodnym nasileniu powinno być rozpoczynane od stosowania paracetamolu i/lub NLPZ w zalecanych dawkach; • w przypadku występowania bólu o znacznym nasileniu chorzy powinni otrzymywać opioid, niezależnie od mechanizmu powstawania bólu; • lek powinien być zmieniany na silniejszy jeśli słabszy przestaje działać; • zalecane jest kojarzenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania; • jeśli jest to możliwe, wskazane jest podawanie leków doustnie, przy czym zalecana droga podania to 	b/d

Organizacja, rok wydania	Wskazanie/populacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
		<p>taka, która nie będzie przysparzała choremu trudności ani dodatkowego bólu.</p> <p>W leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu (4-6 punktów w skali NRS) zastosowanie znajdują leki z II stopnia drabiny analgetycznej. Stosowane są one w 2 sytuacjach: gdy leki z I stopnia drabiny analgetycznej nie są skuteczne oraz gdy chory zgłasza ból o umiarkowanym nasileniu. Razem z opioidem należy stosować analgetyki nieopiodowe a w razie potrzeby i/lub wskazań leki łagodzące działanie niepożądane. W Polsce na II stopniu drabiny analgetycznej stosuje się: tramadol, kodeinę i dihidrokodeinę.</p> <p>Kodeina: doustna o natychmiastowym uwalnianiu, dawka początkowa 20 mg co 4 godz., maksymalna dawka dobową 240 mg (<i>Paliative Care Formulary 3</i> dopuszcza dawkę 60 mg co 4 godz., jednak zaznacza, że równoważne dawki morfiny najprawdopodobniej w mniejszym stopniu powodują zaparcia).</p> <p>Tramadol: doustny o natychmiastowym uwalnianiu, dawka początkowa 25 do 50 mg co 8-4-6 godz., doustny o zmodyfikowanym uwalnianiu, dawka początkowa 50-100 mg co 12 godz., parenteralny. Dawka początkowa 25-50 mg co 6-8 godz.; maksymalna dawka dobową dla wszystkich dróg podania 400 mg (czasami w bólu spowodowanym nowotworem 600 mg).</p> <p>Dihydrokodeina, doustna o zmodyfikowanym uwalnianiu, dawka początkowa 60 mg co 12 godz., maksymalna dawka dobową 240 mg.</p>	
Dobrogowski 2008 [23]	Ból pooperacyjny	<p>Metodą stosowaną z wyboru jest analgezja multimodalna, ze względu na fakt, iż zakłada one łączenie leków o różnych mechanizmach działania, ponieważ połączenie takie wykazuje większą skuteczność przeciwbólową i mniej działań niepożądanych. W praktyce oznacza to stosowanie paracetamolu i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych z opioidami lub znieczulenia miejscowego w zależności od indywidualnych wskazań.</p> <p>Opioidy są najsilniejszymi analgetykami stosowanymi w bólu ostrym. W ramach postępowania przeciwbólowego w drodze miareczkowania zmierza się do osiągnięcia minimalnego skutecznego stężenia analgetyku w surowicy i jego utrzymywania przez cały okres leczenia. Opioidy stosowane są w ramach analgezji multimodalnej w okresie pooperacyjnym a ich zastosowanie łącznie z analgetykami nieopiodowymi (paracetamol, NLPZ) pozwala na zmniejszenie dawki opioidów o 40 do 50%. W związku z powyższym zmniejsza się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów takich jak senność, nudności, wymioty czy zawroty głowy.</p> <p>Spośród słabych opioidów w zaleceniach wymieniono tramadol, oraz tramadol w terapii skojarzonej z paracetamolem.</p> <p>Tramadol: dożylnie (ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów), doustnie (doustne stosowanie leku należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe); dawka od 50-100 mg co 6 godz.</p> <p>Tramadol w terapii skojarzonej z paracetamolem: doustnie, dawka paracetamol 375 mg + tramadol 37,5 mg, 4-6 razy na dobę.</p>	b/d

*ang. *evidence-based medicine* – medycyna oparta na dowodach
 Źródło: opracowanie własne na podstawie [43, 50, 23, 22]

3.7.4. Rekomendacje polskie

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez AOTM dotyczący finansowania słabych opioidów w leczeniu bólu:

- Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 27/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar®) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym [1].

Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar®) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym, w ramach wykazu leków refundowanych za odpłatnością 50% oraz ryczałtową w chorobach nowotworowych. Warunkiem pozytywnej rekomendacji było jednak obniżenie ceny do poziomu odpowiednika tramadolu o równoważnej mocy.

W uzasadnieniu do rekomendacji wskazano, że produkt Zaldiar® jest preparatem złożonym, składającym się z dwóch powszechnie dostępnych i stosowanych substancji przeciwbólowych, o udowodnionej efektywności klinicznej w zwalczaniu bólu, podobnej do innych dostępnych na rynku opcji terapeutycznych. Działania niepożądane, które powoduje są porównywalne do działań występujących po zastosowaniu innych preparatów tramadolu. Nie wykazano dodatkowych wartości takiej postaci farmaceutycznej preparatu w zakresie efektywności klinicznej, jakości życia lub bezpieczeństwa stosowania, które uzasadniałyby zdecydowanie wyższy koszt Zaldiaru® od innych preparatów zawierających tramadol.

4. Interwencja – produkt złożony z tramadolu i paracetamolu

Produkt leczniczy Padolten® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dnia 26.08.2010 roku. Jest produktem złożonym w postaci tabletek powlekanych zawierających 37,5 mg chlorowodorku tramadolu i 325 mg paracetamolu [16].

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. [60].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC, ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) Padolten® należy do grupy farmakoterapeutycznej: Tramadol, preparaty złożone, kod ATC: N02AX52 [16].

4.1. Działanie leku

Padolten® (produkt złożony z tramadolu i paracetamolu) należy do leków przeciwbólowych II stopnia według drabiny analgetycznej WHO. Tramadol to opioidowy lek przeciwbólowy o działaniu ośrodkowym. Jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwienie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje również działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Z kolei mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie jest znany i może obejmować zarówno działanie ośrodkowe, jak i obwodowe [16].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Padolten® jest zarejestrowany w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu u chorych, którzy wymagają zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem [16].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Padolten® należy przyjmować doustnie. Tabletki należy połknąć w całości popijając odpowiednią ilością wody. Tabletek nie należy rozkruszać ani żuć [16].

U osób w wieku wynoszącym co najmniej 12 lat dawka ustalana w zależności od stopnia nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie. Początkowa zalecana dawka wynosi 2 tabletki Padoltenu®. Dawka maksymalna to 8 tabletek, co odpowiada 300 mg tramadolu i 2 600 mg paracetamolu. Lek należy przyjmować w odstępach co najmniej 6 godzin. Padolten® należy przyjmować przez okres jedynie bezwzględnie konieczny. W przypadku konieczności długotrwałego stosowania należy bardzo uważnie i regularnie obserwować chorego (z przerwami w leczeniu, jeśli jest to możliwe).

U osób w wieku powyżej 75 lat należy stosować typowe dawki. Zaleca się podawanie leku w co najmniej 6 godzinnych odstępach. Lek przeciwwskazany u chorych z ciężką niewydolnością nerek ze względu na zawartość tramadolu. U chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek należy wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami do 12 godzin. Lek przeciwwskazany jest też u chorych z ciężkimi zaburzeniami wątroby. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby należy wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Padolten® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej populacji [16].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [3] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 18 [REDACTED] 19 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [54**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [61] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zakwalifikowano

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[Redacted text block]

Na podstawie powyższych informacji w analizie klinicznej zostaną uwzględnione [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że produkt złożony z tramadolu i paracetamolu nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.*, zatem produkty złożone z tramadolu i paracetamolu nie są finansowane ze środków publicznych.

Wnioskowanym sposobem finansowania produktu Padolten® będzie umieszczenie go na *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Lek najprawdopodobniej powinien być wydawany podobnie jak tramadol za odpłatnością 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz bezpłatnie w przypadku nowotworów złośliwych.

7.2. Sposób finansowania komparatorów

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Przegląd systematyczny

8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL⁴).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej i komparatorów przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

⁴ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library

8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 8.3.2 i 8.4.2.

8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ból) oraz interwencji badanej (tramadol i paracetamol). Nie zastosowano ograniczenia do komparatorów, metodyki ani punktów końcowych. Z bazy Cochrane Library uwzględniono dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (*Cochrane review* i *Other review*). W bazie Ovid zastosowano deskryptory zawężające wyszukiwanie do abstraktu [ab], słów kluczowych [kw], nazwy substancji czynnej [nm] – deskryptor uwzględniany jedynie dla słów kluczowych dotyczących interwencji i komparatora, tytułu [ti] oraz tytułu oryginalnego [ot]. W bazie Cochrane Library wyszukiwanie obejmowało wszystkie pola [All text]. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁵ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [54]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z bólem umiarkowanym do silnego;
- **interwencja:** produkt złożony z tramadolu i paracetamolu (37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w *Charakterystyką Produktu Leczniczego Padolten[®]* [16];
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁶ z lub bez metaanalizy), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

⁵ przeglądy spełniające kryteria Cooka []. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

⁶ przeglądy spełniające kryteria Cooka []. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 655 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 22 publikacje.

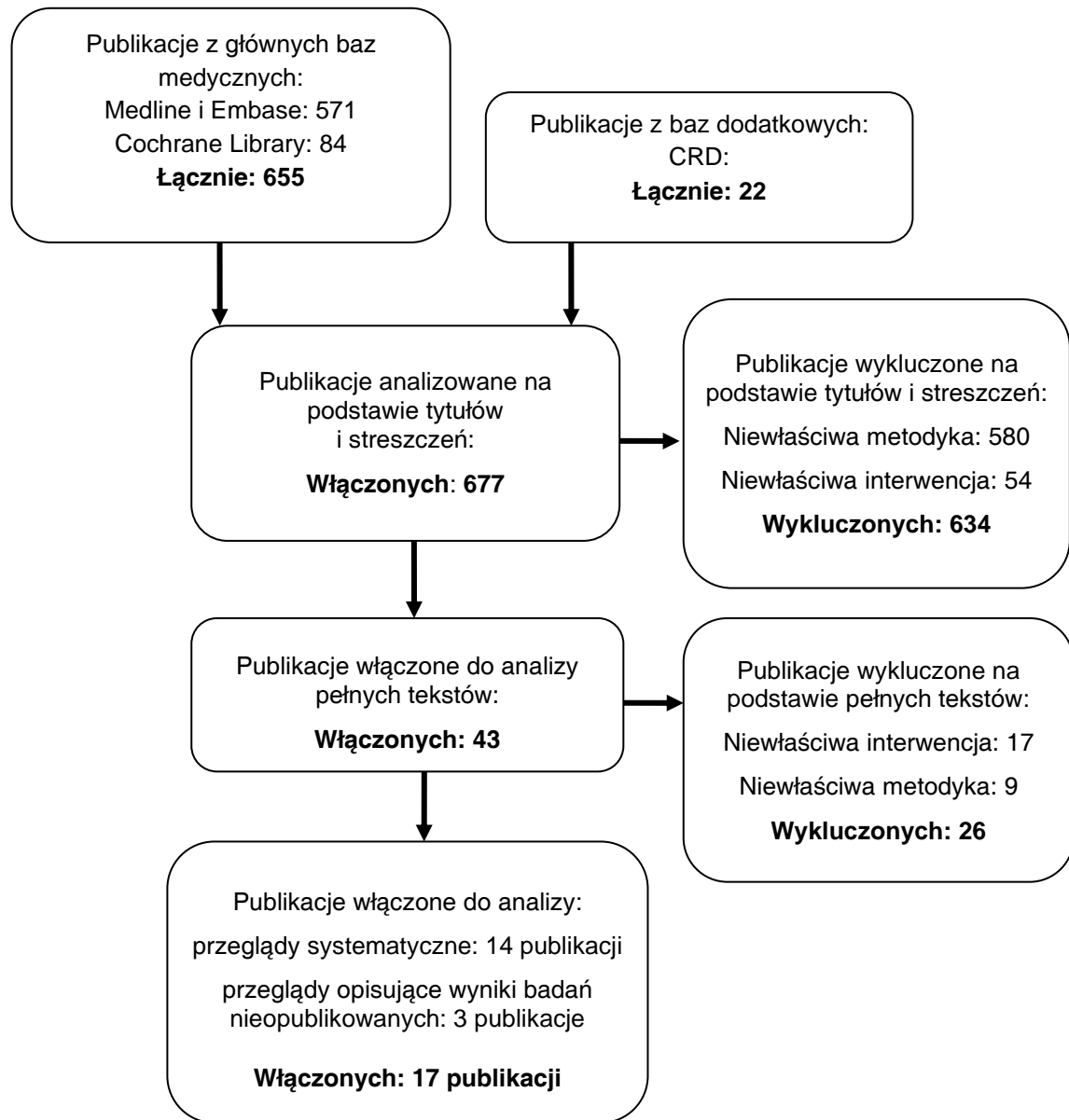
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 przeglądów systematycznych (14 publikacji: *Dhillon 2010* [71], *Cepeda 2009* [67], *Cepeda 2007* [68], *Whittle 2011* [82], *Whittle 2012* [83], *Chaparro 2012* [69], *Desphande 2010* [70], *Furlan 2011* [73], *Papaleontiou 2010* [79], *Furlan 2006* [74], *Moore 2005* [77], *Morlion 2011* [78], *Roskell 2011* [81], *Romano 2012* [80]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 8.7.1. a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 12.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeglądy te pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cooka odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Analiza została również uzupełniona o dane z 3 opracowań wtórnych (publikacje *Medve 2001* [76], *Edwards 2002* [72] oraz *McQuay 2003* [75]), w których analizowano wyniki 7 nieopublikowanych badań (do celów niniejszej analizy wyodrębniono wyniki dla porównania TRAM/PAR vs TRAM). Uwzględnienie tych publikacji pozwoli w znacznym stopniu ograniczyć systematyczny błąd publikacji (ang. *publication bias*).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-*

Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.11.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Z bazy Cochrane Library uwzględniono jedynie dane z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej interwencji badanej (tramadol)⁷, na stronach EMA i FDA, ze względu na bardzo dużą liczbę trafień wyszukiwanie ograniczono dodatkowo słowami kluczowymi dla populacji.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do

⁷



przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z bólem umiarkowanym do silnego;
- **interwencja:** produkt złożony z tramadolu i paracetamolu (37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w *Charakterystyką Produktu Leczniczego Padolten®* [16];
- **komparator:**

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content, likely representing a list of studies or a table of results. The redaction covers the majority of the text in this section.]

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, zmniejszenie nasilenia bólu, oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz obserwacyjne badania jednoramienne (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁸), eksperymentalne badania jednoramienne dla badań dotyczących bólu nowotworowego⁹; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodne z założonymi w rozdziale 6, inny niż wyżej wymieniony; kryterium tylko dla bezpośredniego porównania TRAM/PAR względem komparatorów, dla badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

⁸ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

⁹ Dla badań dotyczących bólu nowotworowego przyjęto szersze kryteria włączenia, ze względu na fakt, iż analiza na poziomie opracowań wtórnych pozwoliła stwierdzić, że opracowania takie są bardzo nieliczne i zbyt wąskie kryteria włączenia mogą sprawić, iż nie zostaną odnalezione badania w tej populacji

- badanie *Liu 2012* [92];
- badanie *Ho 2010* [91].

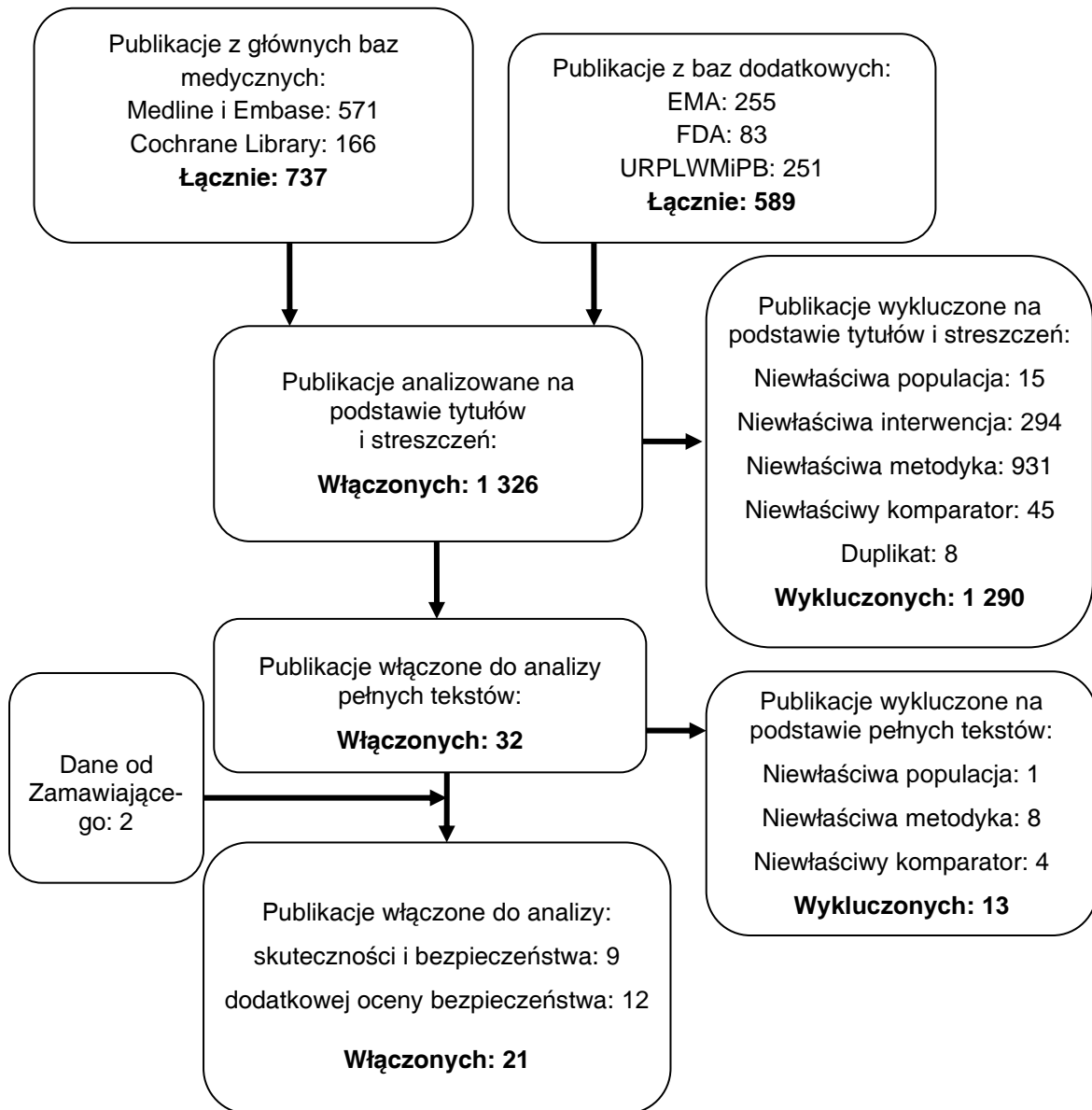
W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIpB odnaleziono 10 publikacji (w tym 6 Charakterystyk Produktów Leczniczych TRAM/PAR lub TRAM, 2 ostrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa wydane przez FDA oraz 2 zalecenia URPLWMIpB odnośnie zmian w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających tramadol), które zostaną uwzględnione w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, wszystkie zostały zakończone lecz nieopublikowane. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) dla okresu od 13.04.2010 r. do 31.08.2012r. oraz uzupełnienie przeglądu klinicznego (ang. *addendum to clinical overview*) obejmującego okres od 1.09.2008 r. do 31.12.2012 r., które zostały wykorzystane w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.11.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

8.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cooka [21]. W załączniku w rozdziale 12.10 (Tabela 94) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [39]. Badania jednoramienne oceniono zarówno w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [52, 63]. W załączniku 12.10 przedstawiono wzory skal (

Tabela 95, Tabela 96, Tabela 97).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [32] (wzór skali przedstawiono w załączniku 12.10, Tabela 98).

8.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zmniejszenia nasilenia bólu) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas wolny od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego

dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*) dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

8.7. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeглядów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 12 przeglądów systematycznych opublikowanych w 14 publikacjach.

Spośród zidentyfikowanych opracowań wyodrębniono przegląd systematyczny *Dhillon 2010* [71], którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji zastosowania terapii produktem złożonym tramadol/paracetamol w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego. Jest to przegląd, do którego włączano badania niezależnie od tego jakiego rodzaju bólu dotyczyły. Włączono do niego łącznie 26 publikacji dotyczących 21 badań klinicznych oraz 2 metaanaliz badań. Wszystkie włączone publikacje zostały wymienione w szczegółowej charakterystyce tego przeglądu, niemniej odnosiły się one m.in. do porównań TRAM/PAR względem



Pozostałe włączone do analizy przeglądy systematyczne dotyczyły:

- bólu towarzyszącego zapaleniu kości i stawów: *Cepeda 2009* [67] oraz publikacja *Cepeda 2007* [68];
- bólu towarzyszącego reumatoidalnemu zapaleniu kości i stawów: *Whittle 2011* [82] oraz publikacja *Whittle 2012* [83];
- bólu neuropatycznego: *Chaparro 2012* [69];
- przewlekłego bólu dolnej części pleców: *Romano 2012* [80], *Morlion 2011* [78], *Desphande 2007/2010 i* [70];
- bólu nienowotworowego (nie definiowano dokładnie przyczyny bólu): *Furlan 2011* [73]; *Papaleontiou 2010* [79]; *Furlan 2006* [74]; *Moore 2005* [77];
- bólu spowodowanego fibromialgią: *Roskell 2011* [81].

Z uwagi na fakt, iż do przeglądu *Dhillon 2010* włączono wszystkie badania dotyczące produktu złożonego tramadol/paracetamol, które zostały zidentyfikowane w ramach

pozostałych opracowań zdecydowano, że zostanie on uznany za najlepiej odzwierciedlający stan wiedzy na temat produktu złożonego TRAM/PAR i przede wszystkim na jego podstawie przedstawione zostaną wyniki włączonych do niego badań oraz wnioski wypracowane przez jego autorów. Do pozostałych przeglądów włączano również badania dotyczące terapii z zastosowaniem innych niż TRAM/PAR produktów o działaniu przeciwbólowym i bardzo często autorzy nie przedstawiali osobno wniosków dla badań dotyczących TRAM/PAR. Przegląd *Dhillon 2010* obejmuje przeszukanie baz danych do 21 lipca 2010 roku, w związku z czym dokonano również szczegółowej analizy przeglądów, w których przeszukania baz medycznych dokonano później (przeglądy *Chaparro 2012* i *Whittle 2012* wraz z publikacją *Whittle 2011*). W wyniku tej analizy wykazano, że do przeglądów tych nie włączono innych niż włączone w przeglądzie *Dhillon 2010* badań dotyczących terapii z zastosowaniem TRAM/PAR. Należy również podkreślić, że większość odnalezionych przeglądów dotyczy bólu o określonej etiologii, podczas gdy do przeglądu *Dhillon 2010* włączano badania niezależnie od źródła pochodzenia dolegliwości bólowych.

Szczegółową charakterystykę przeglądów przedstawiono w załączniku w rozdziale 12.7. Opracowano szczegółowe charakterystyki dla najnowszych przeglądów systematycznych, tj. *Dhillon 2010*, *Chaparro 2012*, *Romano 2012* oraz *Whittle 2012* (wraz z publikacją *Whittle 2011*), natomiast z uwagi na fakt, że pozostałe przeglądy zawierają badania włączone do opracowań poddanych szczegółowej analizie, ich charakterystyka została przedstawiona skrótowo, z uwzględnieniem najważniejszych informacji na ich temat (m.in. przeszukanymi bazami danych i zakresem czasowym objętego wyszukiwaniem, włączonymi do nich badaniami). Tabela, w której przedstawiono charakterystykę pozostałych przeglądów systematycznych również została zamieszczona w załączniku 12.7.

8.7.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

W poniższych tabelach zebrano wyniki i wnioski autorów wszystkich odnalezionych przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy. Wyniki i wnioski z przeglądu *Dhillon 2010* oraz przeglądów *Chaparro 2012*, *Romano 2012* i *Whittle 2012* (wraz z

publikacją *Whittle 2011*) przedstawiono szczegółowo (Tabela 8), natomiast te pochodzące z pozostałych opracowań zamieszczono w osobnej tabeli (Tabela 9) i potraktowano je uzupełniająco, ponieważ zawierają badania włączone do opracowań poddanych szczegółowej analizie oraz w większości przypadków ich autorzy mimo analizowania badań włączonych również do przeglądu *Dhillon 2010* nie wyodrębnili wnioskowania dla badań dotyczących TRAM/PAR (w tabeli zamieszczono odpowiednie uwagi).

W przeglądach wskazano, że produkt złożony TRAM/PAR jest lekiem skutecznym u dorosłych chorych w terapii bólu od umiarkowanego do silnego, niezależnie od jego etiologii. Skuteczność TRAM/PAR okazała się być wyższa w porównaniu do placebo oraz paracetamolu stosowanego w monoterapii. Natomiast w ujęciu ogólnym podobna lub lepsza od tramadolu oraz generalnie zbliżona do skuteczności ibuprofenu, gabapentyny lub stosowanych w stałych dawkach takich produktów złożonych jak hydrokodon/paracetamol, kodeina/paracetamol i kodeina/paracetamol/ibuprofen.

W odniesieniu do bezpieczeństwa z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, że produkt złożony TRAM/PAR nie powoduje innych zdarzeń niepożądanych poza tymi, które są charakterystyczne dla poszczególnych składowych leku. W porównaniu do aktywnych komparatorów profil bezpieczeństwa TRAM/PAR został uznany za porównywalny, niemniej zwrócono uwagę, że część zaburzeń występowała u chorych poddanych takiej terapii rzadziej niż u chorych przyjmujących interwencję kontrolną. Porównanie TRAM/PAR względem tramadolu oraz względem produktu złożonego hydrokodon/paracetamol wykazało, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była znacząco niższa w grupie TRAM/PAR. U chorych poddanych terapii TRAM/PAR stwierdzono także niższą częstość występowania takich zaburzeń jak nudności i zawrotów głowy dla porównania z TRAM w monoterapii, nudności i wymiotów dla porównania z produktem złożonym hydrokodon/paracetamol oraz zaparcia, wymioty, senność dla porównania z produktem złożonym KOD/PAR. Autorzy przeglądów wskazywali również na łagodny do umiarkowanego charakter obserwowanych zaburzeń. Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane we włączonych badaniach niezmiernie rzadko i

występowały u pojedynczych chorych. Większość zaburzeń miała również charakter przemijający i krótkotrwały.

Podsumowując, na podstawie analizy zgromadzonych przeglądów systematycznych można wnioskować, o udowodnionej skuteczności i stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa produktu złożonego TRAM/PAR.

Tabela 8.

Wyniki i wnioski autorów przeglądów systematycznych Chaparro 2012, Dhillon 2010, Romano 2012, Whittle 2012 (wraz z publikacją Whittle 2011)

Przeгляд systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
Chaparro 2012	<p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 21 badań, z czego tylko w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR (badanie <i>Freeman 2007</i> dotyczące porównania z PLC). Wśród pozostałych badań oceniano m.in. flufenazynę w skojarzeniu z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, gabapentynę w skojarzeniu z nortryptyliną lub pregabalina w skojarzeniu z opioidami. Wszystkie badania dotyczyły bólu neuropatycznego.</p> <p>W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu <i>Freeman 2007</i> w grupach równoległych, w którym oceniano produkt złożony TRAM/PAR, chorym w grupie kontrolnej podawano placebo. W badaniu udział wzięło 313 chorych, których średnia wieku w latach wynosiła 55,7. Wszyscy chorzy cierpieli na ból spowodowany neuropatią cukrzycową. Badanie trwało 66 dni.</p> <p>Średnie dzienne nasilenie bólu wskazywało na istotną statystycznie przewagę produktu złożonego TRAM/PAR. W grupie badanej istotnie statystycznie więcej chorych odczuło co najmniej 30% zmniejszenie nasilenia bólu.</p> <p>W grupie leczonej TRAM/PAR odsetek chorych, którzy zrezygnowali z uczestnictwa w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach. Najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były nudności, zawroty głowy oraz senność, odpowiednio 11,9%, 6,3% i 6,3%. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy przyjmującej placebo.</p>
Dhillon 2010	<p>Do przeglądu włączono łącznie 26 publikacji, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21 dotyczących badań klinicznych; • 2 dotyczące metaanaliz badań. <p>Wszystkie włączone badania dotyczyły terapii produktem złożonym TRAM/PAR, w których był on porównywany m.in. względem placebo, TRAM w monoterapii, produktów złożonych takich jak hydrokodon/PLC, KOD/PLC czy KOD/PAR/IBU(ibuprofen).</p> <p>Włączone badania odnosiły się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bólu pooperacyjnego (po zabiegach dentystycznych, ginekologicznych i ortopedycznych): 6 badań klinicznych oraz 2 metaanalizy badań; • bólu mięśniowo-szkieletowego (m.in. ból kostki, podostry ból dolnego odcinka pleców, zapalenie kości i stawów, fibromialgia): 11 publikacji (9 badań klinicznych); • bólu neuropatycznego (obwodowa neuropatia cukrzycowa): 2 badania kliniczne (3 publikacje); • bólu migrenowego: 1 badanie kliniczne; • stosowania TRAM/PAR w praktyce klinicznej: 1 badanie (3 publikacje). <p>Skuteczność</p> <p>Wskazano, że w wielu badaniach klinicznych produkt złożony TRAM/PAR zastosowany zarówno w pojedynczej dawce, jak również w dawce wielokrotnej był skuteczny w redukcji bólu u dorosłych chorych, u których ból wystąpił po niewielkich zabiegach, z bólem</p>

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
	<p>mięśniowo-szkieletowym (ostrym, podoстрыm lub przewlekłym), z bólem związanym z obwodową neuropatią cukrzycową lub bólem migrenowym. Jego skuteczność została również potwierdzona jako leku stosowanego dodatkowo u chorych, którzy doświadczyli umiarkowanego do silnego bólu mięśniowo-szkieletowego (np. w zapaleniu kości i stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów) pomimo stosowania NLPZ i/lub leków antyreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Ponadto, u chorych z bólem po zabiegu, ze zwichnięciem stawu skokowego lub podoстрыm bólem dolnej części pleców, skuteczność przeciwbólowa produktu złożonego TRAM/PAR była wyższa w porównaniu do paracetamolu stosowanego w monoterapii, w ujęciu ogólnym podobna lub lepsza od tramadolu oraz generalnie zbliżona do skuteczności ibuprofenu lub stosowanych w stałych dawkach takich produktów złożonych jak hydrokodon/paracetamol, kodeina/paracetamol i kodeina/paracetamol/ibuprofen.</p> <p>Dodatkowo, skuteczność przeciwbólowa TRAM/PAR nie różni się znacząco od gabapentyny stosowanej w leczeniu chorych z przewlekłym bólem związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W odniesieniu do bezpieczeństwa TRAM/PAR nie wykazano, żeby zastosowanie produktu złożonego wiązało się z występowaniem innych zdarzeń niepożądanych poza tymi, które są charakterystyczne dla tramadolu i paracetamolu. Profil bezpieczeństwa TRAM/PAR został uznany za zbliżony do profili bezpieczeństwa aktywnych komparatorów ocenianych we włączonych badaniach, niemniej częstość części zdarzeń niepożądanych była niższa u chorych poddanych terapii z zastosowaniem TRAM/PAR.</p> <p>W wyniku oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono żadnych ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów związanych z zastosowanym leczeniem (z wyjątkiem jednego chorego, u którego zastosowano terapię TRAM/PAR przez 1 tydzień jako dodatkową i odnotowano wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego w postaci dyskomfortu w klatce piersiowej, nudności i wymiotów oraz jednego chorego, u którego wystąpiły prawdopodobnie związane z leczeniem drgawki w czasie terapii trwającej 2 lata).</p> <p>W badaniach klinicznych wykazano, że najczęściej, tj. u powyżej 10% chorych poddanych terapii TRAM/PAR raportowano występowanie nudności, zawrotów głowy oraz senności. Spośród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u chorych w okresie obserwacji wynoszącym do 3 miesięcy, związanych, prawdopodobnie związanych lub z dużym prawdopodobieństwem związanych z leczeniem wskazano na nudności, zawroty głowy, wymioty, senność, zaparcia, ból głowy oraz suchość w jamie ustnej. Natomiast w długim okresie obserwacji (2 lata) zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia produktem TRAM/PAR miały charakter przemijający i cechowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej odnotowywano wystąpienie nudności, zawrotów głowy, senności, bólu głowy oraz zaparc.</p> <p>W badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • porównujących TRAM/PAR względem PLC wykazano wyższą częstość występowania w grupie badanej takich zdarzeń niepożądanych jak nudności, zawroty głowy, wymioty; • porównujących TRAM/PAR względem TRAM w monoterapii <ul style="list-style-type: none"> ○ w okresie obserwacji wynoszącym do 10 dni odnotowano istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie TRAM/PAR ($p < 0,02$); ○ nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zastosowania pojedynczych dawek leków; ○ w ujęciu ogólnym częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest porównywalna pomiędzy grupami, z wyjątkiem takich zaburzeń jak nudności i zawroty głowy, które odnotowywano istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych leczonych TRAM/PAR; • porównujących TRAM/PAR względem hydrokodon/paracetamol <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku zastosowania pojedynczych dawek leków <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadziej w grupie TRAM/PAR (34% vs 56%);

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane takie jak nudności i wymioty stwierdzono istotnie statystycznie rzadziej w grupie TRAM/PAR (odpowiednio 18% vs 36% i 12% vs 30%) ($p < 0,05$); ▪ nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zawrotów i bólów głowy <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku zastosowania dawek wielokrotnych częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie TRAM/PAR, jednak różnica nie była istotna statystycznie (43,2% vs 36,5%), ponadto nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do charakteru zaobserwowanych zaburzeń ; • porównujących TRAM/PAR względem kodeina/paracetamol <ul style="list-style-type: none"> ○ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem była zbliżona (71% vs 76%); ○ w ujęciu ogólnym nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do charakteru stwierdzonych zdarzeń; ○ część zdarzeń niepożądanych wystąpiła znamienne statystycznie rzadziej w grupie TRAM/PAR (zaparcia, wymioty, senność); • porównujących TRAM/PAR względem innych leków przeciwbólowych <ul style="list-style-type: none"> ○ kodeina/paracetamol/ibuprofen (10 mg/250 mg/200 mg): wykazano, że profile bezpieczeństwa porównywanych leków są zbliżone; ○ gabapentyna: brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.
<p>Romano 2012</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono łącznie 6 badań klinicznych, w tym 2 badania RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne) dotyczące porównania TRAM/PAR względem PLC. Wykazano, że zastosowanie produktu złożonego TRAM/PAR jest skuteczne w redukcji przewlekłego bólu dolnego odcinka pleców, mimo, że nie był on porównywany względem leków stosowanych w monoterapii. W związku z tym chorzy w grupach TRAM/PAR rzadziej przerywali leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia, niż chorzy w grupach otrzymujących PLC.</p> <p>W pierwszym z badań zarówno chorzy, jak i badacze, istotnie statystycznie częściej przyznawali ocenę dobrą bądź bardzo dobrą TRAM/PAR niż PLC. W drugim z badań zaobserwowano podobną tendencję.</p> <p>W obu badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa w grupie leczonej TRAM/PAR. W pierwszym z badań wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych m.in. takich jak nudności, senność czy zaparcia była znamienne statystycznie wyższa w grupie TRAM/PAR w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC. W drugim z badań odnotowano podobne wyniki.</p> <p>Pomimo wiadomych korzyści związanych ze stosowaniem terapii skojarzonej w leczeniu przewlekłego bólu dolnego odcinka pleców, liczba badań klinicznych jest ograniczona.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że terapia z zastosowaniem produktu złożonego jest bardziej skuteczna niż monoterapia a jej profil bezpieczeństwa jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa monoterapii.</p>
<p>Whittle 2011 oraz Whittle 2012</p>	<p>W czasie przeglądu odnaleziono łącznie 11 badań, z czego tylko w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR. W pozostałych badaniach oceniano m.in. kodeinę/paracetamol, propoksyfen i pentazocynę. Zmienne ciągłe podane w badaniach uwzględnionych w przeglądzie, nie były wystarczające, aby wykonać na ich podstawie metaanalizę.</p> <p>W badaniu <i>Lee 2006</i>, w którym oceniano produkt złożony TRAM/PAR, chorym w grupie kontrolnej podawano placebo. W badaniu udział wzięło 277 chorych, których średnia wieku w latach w grupie badanej wynosiła 51,5, a w grupie badanej 52. Wszyscy chorzy cierpieli na ból spowodowany reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badanie trwało 1 tydzień i przeprowadzono je w grupach równoległych.</p> <p>Metaanaliza wyników dotyczących ogólnej oceny leczenia według chorego była możliwa na podstawie 3 badań (w tym badania oceniającego TRAM/PAR). Na jej podstawie wykazano, że opioidy oceniano dobrze lub bardzo dobrze istotnie statystycznie częściej niż placebo.</p> <p>W przypadku metaanalizy wyników dotyczących zakończenia udziału w badaniu ze względu na nieodpowiedni efekt przeciwbólowy, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między</p>

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
	<p>grupami stosującymi opioidy a grupami kontrolnymi.</p> <p>W części z badań wykorzystano również Kwestionariusz Oceny Zdrowia (ang. <i>The Health Assessment Questionnaire</i>), za pomocą którego oceniano funkcjonowanie chorych. W badaniu oceniającym TRAM/PAR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla tej oceny.</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, na podstawie których była możliwa metaanaliza, wskazywały na istotne statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych, w których chorzy otrzymywali placebo niż w grupach otrzymujących opioidy (w tym TRAM/PAR). W czterech z badań, dla których możliwa była analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa, niemal u połowy chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.</p> <p>Przerwanie uczestnictwa w tych badaniach ze względu na zdarzenia niepożądane również występowało częściej w grupach badanych, jednak różnica między grupami w tym przypadku nie była istotna statystycznie.</p> <p>W badaniu <i>Lee 2006</i> wystąpiło 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (ból klatki piersiowej połączony z nudnościami i wymiotami). Objawy ustały dzień po przerwaniu leczenia. Nie wystąpił żaden zgon. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich badaniach odnalezionych w czasie przeglądu były nudności i wymioty, zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) lub oszołomienie (ang. <i>lightheadedness</i>).</p> <p>Wyniki dla prawdopodobieństwa osiągnięcia korzyści z leczenia bez szkody, uwzględnione na podstawie 3 badań (w których możliwa była taka analiza) nie były znamienne statystycznie.</p> <p>Na podstawie wyników dotyczących skuteczności jedynie z badania <i>Lee 2006</i>, średnie dzienne nasilenie bólu było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej TRAM/PAR niż w grupie przyjmującej placebo. Znamiennej statystycznie różnicy na korzyść TRAM/PAR odnotowano także dla średniego dziennego zmniejszenia nasilenia bólu.</p>

Źródło: opracowanie własne

Tabela 9.

Wyniki i wnioski autorów pozostałych przeglądów systematycznych

Publikacja	Wyniki	Wnioski autorów	Uwagi
Ból w zapaleniu kości i stawów			
<p>Cepeda 2009, Cepeda 2007</p>	<p>W badaniach, w których w grupie kontrolnej podawano PLC, różnica w nasileniu bólu była istotna statystycznie na korzyść grup badanych. Ponadto w grupach badanych odnotowano większe prawdopodobieństwo umiarkowanej poprawy w porównaniu do grup otrzymujących PLC. Wynik w skali WOMAC (ang. <i>The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i> – indeks określający jakość życia chorych na zapalenie stawów) również wskazywał na przewagę grup badanych pod względem zmniejszenia nasilenia bólu oraz innych objawów zapalenia kości i stawów. Zgodnie z wynikami badań, interwencje badane (TRAM i TRAM/PAR) były skuteczniejsze niż PLC, bez względu na czas leczenia. Zarówno w przypadku badań o dłuższym, jak i krótszym okresie obserwacji, TRAM lub TRAM/PAR w większym stopniu zmniejszały nasilenie bólu oraz były lepiej oceniane przez chorych niż PLC.</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach oceniających TRAM bądź TRAM/PAR były nudności, wymioty, zawroty głowy, zaparcia, senność, zmęczenie</p>	<p>Korzyści wynikające ze stosowania TRAM są porównywalne z korzyściami, które można uzyskać stosując PAR, jednak TRAM cechuje gorszy profil bezpieczeństwa. TRAM w porównaniu z TRAM/PAR wykazał podobną skuteczność oraz cechuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p>Badania uwzględnione w przeglądzie podzielono na te, w których porównywano aktywna interwencję z PLC oraz porównujące dwie aktywne interwencje. W związku z tym, w większości przypadków, wyniki dla tych badań przedstawiono w takim właśnie podziale, w sposób zbiorczy.</p>

Publikacja	Wyniki	Wnioski autorów	Uwagi
	oraz ból głowy. Nie odnotowano zdarzeń zagrażających życiu w grupach TRAM/PAR. Zdarzenia niepożądane odnotowano częściej w grupach badanych niż w grupach kontrolnych, a różnica ta była istotna statystycznie.		
Przewlekły ból dolnej części pleców			
Deshpande 2010	<p>U chorych stosujących opioidy (TRAM lub TRAM/PAR) odnotowano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu nasilenia bólu w porównaniu z chorymi stosującymi PLC, na korzyść grup TRAM i TRAM/PAR. Istotną statystycznie różnicę odnotowano także na korzyść TRAM i TRAM/PAR w przypadku poprawy sprawności chorych.</p> <p>W badaniach, w których stosowano TRAM lub TRAM/PAR odnotowano nudności oraz ból głowy. W badaniach oceniających TRAM/PAR odnotowano ponadto senność, zaparcia, suchość w jamie ustnej oraz zawroty głowy. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupach badanych.</p>	<p>Długoterminowe stosowanie opioidów w leczeniu przewlekłego bólu dolnej części pleców jest sporne. Badania oceniające ich zastosowanie w ograniczony lub nieodpowiedni sposób opisują populację oraz wyniki. Należy przeprowadzić kolejne badania o wysokiej jakości potwierdzające zasadność stosowania opioidów w tym wskazaniu.</p>	<p>W większości przypadków, wyniki dla badań oceniających TRAM i TRAM/PAR przedstawiono zbiorczo.</p>
Morilon 2011	<p>U chorych stosujących TRAM/PAR odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu w porównaniu do chorych otrzymujących PLC. Ponadto uzyskano lepsze wyniki oceniane w kwestionariuszem RDQ. Istotnie statystycznie większa liczba chorych przerwała uczestnictwo w badaniu ze względu na brak skuteczności leczenia w grupie PLC niż w grupie TRAM/PAR. Istotnie statystycznie częściej oceniano też TRAM/PAR niż PLC jako leczenie dobre lub bardzo dobre. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie TRAM/PAR niż w grupie PLC, były one także częściej powodem przerwania uczestnictwa w badaniu w grupie badanej niż kontrolnej.</p>	<p>Leczenie skojarzone jest często wskazane w leczeniu bólu przewlekłego dolnej części pleców, aby skutecznie leczyć zarówno ból nocycyptywny i neuropatyczny.</p>	<p>Brak</p>
Ból nienowotworowy*			
Furlan 2011	<p>W grupach leczonych opioidami nasilenie bólu było mniejsze niż w grupach otrzymujących placebo. O wyższej skuteczności opioidów w porównaniu z placebo może świadczyć również lepsze funkcjonowanie chorych w grupach badanych. W badaniach EERW* efekty leczenia były lepsze niż w przypadku badań nie-EERW (jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie). W przypadku punktu końcowego odnoszącego się do funkcjonowania chorych, korzystniejsze wyniki uzyskano w badaniach nie-EERW (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Odnotowano znaczne różnice w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych między badaniami nie-EERW i ERRW. W pierwszym typie badań odnotowano 26 typów zdarzeń niepożądanych (najczęstsze to nudności, zaparcia, senność, zawroty głowy, suchość skóry, świąt, wymioty, suchość w jamie ustnej,</p>	<p>Badania typu EERW prawdopodobnie nie wpływają na wyniki dotyczące skuteczności, jednak zaniżają wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa. Zarówno słabe, jak i silne opioidy są skuteczne w leczeniu bólu o pochodzeniu nocycyptywnym, i neuropatycznym.</p>	<p>Wyniki dla badań oceniających produkt złożony TRAM/PAR zostały przedstawione zbiorczo wraz z innym badaniami.</p>

Publikacja	Wyniki	Wnioski autorów	Uwagi
	ból głowy), natomiast w drugim jedynie 8 typów zdarzeń niepożądanych (w większości były to najczęstsze zdarzenia, które wystąpiły w badaniach nie-ERRW). W badaniach nie-ERRW występowanie nudności, zaparc, senności, zawrotów głowy, suchości skóry, swędzenia, świądu bądź wymiotów było zarówno istotne statystycznie, jak i istotne klinicznie. W badaniach typu EERW jedynie zaparcia były istotne klinicznie i statystycznie.		
Papaleontiou 2010	<p>W badaniach, w których stosowano opioidy, odnotowano znaczniejsze zmniejszenie nasilenia bólu w grupach badanych, w porównaniu z grupami kontrolnymi (placebo), a różnica ta była istotna statystycznie. W grupach leczonych opioidami odnotowano także lepsze wyniki odnoszące się do poprawy snu oraz jakości życia, jednak różnice te w porównaniu z grupami kontrolnymi nie były istotne statystycznie. U chorych leczonych opioidami zaobserwowano lekkie, ale istotne statystycznie pogorszenie sprawności umysłowej. W jednym z badań oceniającym TRAM/PAR odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu u chorych powyżej oraz poniżej 65 r.ż. Wykazano również istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w odniesieniu do poprawy sprawności fizycznej.</p> <p>25% chorych leczonych opioidami przerwało uczestnictwo w badaniu ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W przypadku chorych otrzymujących placebo z tego samego powodu zrezygnowało 8%. Taki sam odsetek zrezygnował z uczestnictwa w badaniu w grupach leczonych opioidami, ze względu na niewystarczającą skuteczność (w grupach kontrolnych ten odsetek wyniósł 16%).</p> <p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanyymi w grupach leczonych opioidami były zaparcia, nudności, zawroty głowy, senność. Zdarzenia te występowały rzadziej w grupach kontrolnych otrzymujących placebo. Nasilenie większości zdarzeń zostało ocenione jako łagodne bądź umiarkowane. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku. W jednym z badań oceniających TRAM/PAR, u chorych powyżej 65 r.ż. w grupie badanej, częściej niż u młodszych chorych występowały senność lub wymioty</p>	<p>Chorzy powyżej 65 r.ż. odnoszą korzyści z leczenia opioidami, podobnie jak chorzy poniżej 65 r.ż. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to nudności, zaparcia oraz zawroty głowy.</p>	<p>Część wyników dla badań oceniających TRAM/PAR została przedstawiona zbiorczo wraz z badaniami oceniającymi inne opioidy.</p>
Furlan 2006	<p>Metaanaliza wyników badań wykazała, że TRAM/PAR jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo. W przypadku punktów końcowych odnoszących się do sprawności chorych również wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TRAM/PAR w porównaniu z placebo. W przypadku raportowanych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupach leczonych opioidami niż w grupach przyjmujących placebo, występowały zaparcia, nudności, zawroty głowy,</p>	<p>Silne i słabe opioidy są skuteczniejsze niż placebo w leczeniu każdego rodzaju bólu nienowotworowego. Mimo dość krótkiego czasu trwania badań, ponad 1/3 chorych zrezygnowała z uczestnictwa.</p>	<p>Brak</p>

Publikacja	Wyniki	Wnioski autorów	Uwagi
	wymioty, suchość skóry, swędzenie i świąd.		
Moore 2005	<p>W grupach stosujących opioidy częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa niż w przypadku grup przyjmujących placebo. Przerwanie uczestnictwa w badaniu ze względu na brak skuteczności leczenia występowało częściej w grupach przyjmujących PLC niż w grupach leczonych opioidami. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. połowy chorych stosujących opioidy, a około 1/5 chorych przestało przyjmować opioidy ze względu na zdarzenia niepożądane. Zgłaszane zdarzenia niepożądane to nudności, wymioty, zaparcia, senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, świąd.</p>	<p>Badania randomizowane oceniające skuteczność opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego są zbyt krótkie, aby możliwa była zgodna ocena dot. bezpieczeństwa opioidów. Zgodnie z wynikami większych badań, u większości chorych stosujących opioidy wystąpi co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, ale tylko niewielka część chorych doświadczy takich zdarzeń niepożądanych jak suchość w jamie ustnej, nudności, zaparcia lub przerwie uczestnictwo w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Wyniki dla wszystkich badań przedstawiono zbiorczo.</p>
Ból spowodowany fibromialgią			
Roskell 2011	<p>Wyniki dla porównania bezpośredniego: W przypadku 30% oraz 50% redukcji bólu w badaniu porównującym produkt złożony TRAM/PAR z placebo, w grupie badanej zaobserwowano to zdarzenie zdecydowanie częściej niż w grupie kontrolnej (różnica była istotna statystycznie). W tym samym badaniu chorzy w grupie badanej częściej niż chorzy w grupie kontrolnej rezygnowali z uczestnictwa w badaniu ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Wyniki dla porównania pośredniego: uzyskano podobne wyniki, jak w przypadku porównania bezpośredniego (wszystkie różnice między grupami były istotne statystycznie).</p>	<p>Stosowanie opioidów jest skuteczniejsze w leczeniu bólu spowodowanego fibromialgią niż zastosowanie placebo.</p>	<p>Brak</p>

*nie definiowano dokładnie przyczyny bólu
ang. *enriched enrollment randomized withdrawal (EERW) study* – randomizowane badanie kontrolne, w których potencjalni uczestnicy przypisani są do określonego leku na pewien okres w otwartej fazie przed randomizacją
Źródło: opracowanie własne

8.7.2. Charakterystyka, wyniki i wnioski z przeglądów opisujących wyniki badań nieopublikowanych

Oprócz badań pierwotnych włączonych do analizy, uwzględnione zostały również opracowania wtórne *Medve 2001* [76], *Edwards 2002* [72] oraz *McQuay 2003* [75], w celu wykonania dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Opisane w tych publikacjach badania nie zostały odnalezione w czasie przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy, ponieważ nie zostały do tej pory opublikowane. Publikacja *Edwards 2002* została zaklasyfikowana jako przegląd systematyczny z metaanalizą. Publikację *McQuay 2003* można natomiast zakwalifikować jako dodatkową publikację do przeglądu *Edwards 2002* (dlatego też nie oceniano oddzielnie jej systematyczności). W opracowaniu *Edwards 2002* przedstawiono wyniki 7 nieopublikowanych badań (5 dotyczących leczenia bólu po usunięciu zębów oraz 2 dotyczące leczenia bólu pooperacyjnego, po operacji ginekologicznej i ortopedycznej). W analizie uwzględniono również publikację *Medve 2001*, która nie spełniała kryteriów systematyczności przeglądu literatury, jednak została uwzględniona w analizie, ponieważ przedstawiono w niej szersze wyniki dla 3 spośród 5 badań uwzględnionych w publikacjach *Edwards 2002* i *McQuay 2003*, które dotyczyły leczenia bólu po usunięciu zębów.

Cel

Podstawowym celem opracowań wtórnych *Medve 2001*, *Edwards 2002* i *McQuay 2003* była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu w pojedynczej dawce w porównaniu do placebo w leczeniu ostrego bólu po zabiegu usunięcia zębów lub bólu pooperacyjnego. Ponadto porównywano także badany schemat z ibuprofenem, paracetamolem i tramadolem.

Metodyka

W opracowaniach *Edwards 2002* i *McQuay 2003* wykorzystano dane indywidualnych chorych (IPD, ang. *individual patient data*) z siedmiu nieopublikowanych badań

randomizowanych, podwójnie zaślepionych, w których oceniano produkt złożony z tramadolu i paracetamolu. Dane te zostały dostarczone przez ośrodek badawczy *The R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute*. Dodatkowo, w opracowaniu *Edwards 2002* przeprowadzono przegląd systematyczny, w którym nie odnaleziono dodatkowych badań. O systematyczności przeprowadzonego przeglądu świadczy spełnienie 4 z 5 kryteriów Cooka, tj.

- sprecyzowane pytanie badawcze: tak (m.in. ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRAM/PAR; ocena, czy stosowanie produktu złożonego wykazuje przewagę nad stosowaniem jedynie jego składowych);
- przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: tak; *tramadol, acetaminophen, random**, *placebo, pain, analgesi**; wyszukiwanie przeprowadzono w bazie Medline (publikacje do kwietnia 2000);
- predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: nie;
- krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: tak¹¹ (w opracowaniu podano informację, że dokonano oceny wiarygodności badań zgodnie z 5-punktową skalą Jadad; wyniki tej oceny nie zostały jednak zamieszczone w publikacji);
- ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: tak (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zdarzenia niepożądane).

Publikacja *Medve 2001* jest opracowaniem wtórnym jednak nie została przez autorów opisana jako systematyczny przegląd literatury. Nie można stwierdzić na jakiej podstawie autorzy włączyli wybrane 3 publikacje ani czy ich wyszukiwanie było systematyczne dlatego też nie można jej uznać za przegląd systematyczny.

Populacja

We wszystkich siedmiu badaniach włączonych do analizy w przeglądzie *Edwards 2002* (wraz z publikacją *McQuay 2003*) oceniano produkt złożony TRAM/PAR u dorosłych chorych w następujących rodzajach bólu:

¹¹ Pomimo ograniczonych informacji odnośnie krytycznej oceny wiarygodności badań przyznano publikacji punkt

- ból po usunięciu zębów (1 376 chorych);
- ból pooperacyjny (407 chorych):
 - ból po operacji ortopedycznej;
 - ból po operacji ginekologicznej.

W przypadku badań dotyczących leczenia bólu po usunięciu zębów włączano chorych powyżej 16 r.ż., natomiast w przypadku badań dotyczących leczenia bólu po operacji ginekologicznej włączano chorych w wieku 18-48 lat, a po operacji ortopedycznej w wieku 20-83 lat. Wszyscy chorzy odczuwali ból o nasileniu silnym bądź umiarkowanym.

W publikacji *Medve 2001* przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia dla 3 spośród 5 badań dotyczących leczenia bólu po usunięciu zębów. W badaniach tych, chorzy odczuwali ból co najmniej 5. stopnia w 10-punktowej w wizualnej skali analogowej po usunięciu co najmniej 2 trzecich zębów trzonowych po jednej stronie, wraz z koniecznością usunięcia kości. Masa ciała chorych nie mogła przekroczyć 100 kg, a zdrowie fizyczne powinno być w normie. W przypadku kobiet zastosowano dodatkowe kryteria włączenia:

- wiek pomenopauzalny;
- przebyty chirurgiczny zabieg sterylizacji;
- brak ciąży;
- akceptowalna forma antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie leków i urządzeń medycznych w ramach badań klinicznych w czasie 30 dni przed badaniem;
- przyjmowanie leków przeciwbólowych innych niż leki znieczulające o krótkotrwałym działaniu przed operacją i w czasie operacji;
- przyjmowanie NLPZ w czasie 3 dni przed badaniem;
- drgawki w wywiadzie;
- nadużywanie substancji uzależniających w wywiadzie;

- stosowanie leków mogących obniżać próg drgawkowy (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory monoaminooksydazy, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki uspokajające);
- nadwrażliwość bądź przeciwwskazania do stosowania tramadolu, paracetamolu lub ibuprofenu.

Interwencja badana i kontrolna

W analizowanych badaniach oceniano produkt złożony TRAM/PAR w dwóch dawkach, w zależności od rodzaju bólu: ból po usunięciu zębów – dawka 75 mg/650 mg (w publikacjach *Edwards 2002* ani *McQuay 2003* nie podano bardziej szczegółowych informacji odnośnie dawkowania jednak na podstawie danych z publikacji *Medve 2001* można wnioskować, że stosowano jednorazowo podwójną dawkę TRAM/PAR 37,5/325 mg); ból pooperacyjny – dawka 112,5 mg/975 mg. W każdym z badań chorzy otrzymali pojedynczą dawkę leku.

Do schematów stosowanych w leczeniu bólu po usunięciu zębów należały:

- TRAM/PAR 75 mg/650 mg (340 chorych);
- placebo (339 chorych);
- ibuprofen 400 mg (339 chorych);
- tramadol 75 mg (337 chorych);
- paracetamol 650 mg (340 chorych).

Do schematów stosowanych w leczeniu bólu pooperacyjnego należały:

- TRAM/PAR 112,5 mg/975 mg (101 chorych);
- placebo (100 chorych);
- tramadol 112,5 mg (98 chorych);
- paracetamol 975 mg (100 chorych).

W analizowanych w przeglądach badaniach uwzględniono takie komparatory dla TRAM/PAR jak: ibuprofen, paracetamol, tramadol oraz placebo. Na potrzeby analizy przedstawiono jednak dane wyłącznie dla interwencji badanej (TRAM/PAR) oraz dla założonego komparatora (TRAM).

Okres obserwacji i skale pomiaru

Zanim podano badany lek nasilenie bólu było umiarkowane lub silne w czasie oceny początkowej. Chorzy przyjęli doustnie jeden z badanych leków w jednej dawce. Czas obserwacji we wszystkich badaniach wynosił od 6 do 8 godz., natomiast chorzy dokonywali oceny nasilenia bólu przed podaniem leku, pół godziny po podaniu leku, godzinę po podaniu leku, a następnie co godzinę do momentu ukończenia 8. godz. po zabiegu. O tych samych porach chory oceniał także stopień zmniejszenia nasilenia bólu, po przyjęciu leku. Dokonywał także ogólnej oceny leczenia po 8 godz. leczenia lub po zastosowaniu leczenia doraźnego.

Do oceny nasilenia bólu wykorzystano 4-stopniową skalę (brak bólu, ból łagodny, ból umiarkowany, ból silny). Do oceny zmniejszenia nasilenia bólu zastosowano 5-stopniową skalę (nasilenie nie zmniejszyło się, nieznaczne zmniejszenie nasilenia, niewielkie zmniejszenie nasilenia, znaczne zmniejszenie nasilenia, całkowite zmniejszenie nasilenia). Leczenie ogółem chorzy mogli określić jako słabe, umiarkowane, dobre, bardzo dobre, doskonałe.

Bezpieczeństwo monitorowano w tym samym czasie (maksymalnie 8 godz.). Nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych mogło zostać ocenione jako łagodne lub umiarkowane bądź silne.

W publikacji *McQuay 2003* nie przedstawiono dodatkowych wyników ponad te uwzględnione z publikacji *Edward 2002*, dlatego też w poniższych rozdziałach autorzy niniejszej analizy nie odwołują się do wyników z tej publikacji. W przypadku bólu po usunięciu zębów w poniższych podrozdziałach będą uwzględnione wyniki z publikacji *Edwards 2002* (5 badań dla tej populacji chorych) oraz dodatkowo wyniki z publikacji *Medve 2001* (dla 3 spośród 5 badań uwzględnionych w publikacji *Edwards 2002*).

8.7.2.1. Ocena skuteczność TRAM/PAR względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

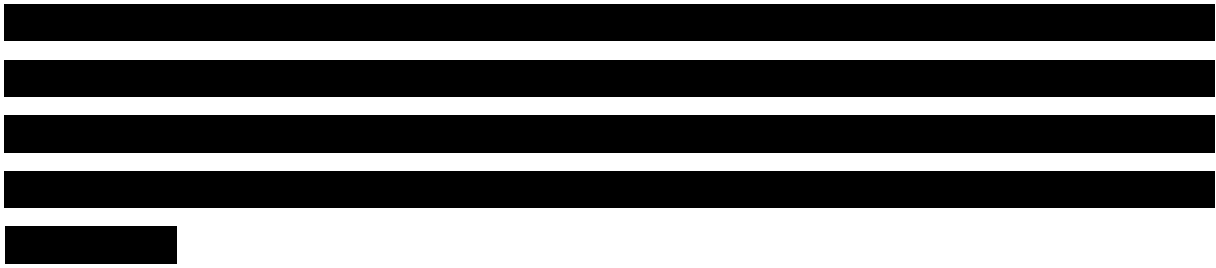
Tabela 10.

Zmniejszenie nasilenia bólu, nasilenie bólu oraz ogólna ocena leczenia (wg chorego) dla bólu pooperacyjnego na podstawie publikacji *Edwards 2002*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*50% maksymalnego TOTPAR
 Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]



Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmniejszenie nasilenia bólu, nasilenie bólu oraz ogólna ocena leczenia (wg chorego) dla bólu po usunięciu zębów na podstawie publikacji *Edwards 2002*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**50% maksymalnego TOTPAR

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Ogólna ocena leczenia (wg chorego) dla bólu po usunięciu zębów na podstawie publikacji Medve 2001

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*stopniowanie skali: 1 – słaba, 2 – umiarkowana, 3 – dobra, 4 – bardzo dobra, 5 – doskonała
 Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli

Tabela 13.
Sumarycznie zmniejszenie nasilenia bólu oraz suma różnic w nasileniu bólu, dla bólu po usunięciu zębów na podstawie publikacji Medve 2001

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Tabela 14.
Szacowany czas do zmniejszenia nasilenia bólu [min] po usunięciu zębów na podstawie publikacji Medve 2001

[Redacted]	+	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	■
		[Redacted]	■	[Redacted]	■		
[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	■

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczano w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Czas trwania zmniejszenia nasilenia bólu (czas do przyjęcia leku doraźnego) [godz.] po usunięciu zębów na podstawie publikacji Medve 2001

[Redacted]	+	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	■
		[Redacted]	■	[Redacted]	■		
[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	■

Źródło: opracowanie własne

8.7.2.2. Ocena bezpieczeństwa TRAM/PAR względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Występowanie zdarzeń niepożądanych w leczeniu bólu po usunięciu zębów w czasie 6-8 godzin na podstawie publikacji na podstawie publikacji *Edwards 2002* oraz *Medve 2001*

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne



Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Występowanie zdarzeń niepożądanych w leczeniu bólu pooperacyjnego w czasie 6-8 godzin na podstawie publikacji *Edwards 2002*

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

8.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

BÓL NIENOWOTWOROWY

TRAM/PAR vs [redacted] SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie *Sawaddiruk 2010*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo TRAM/PAR względem [redacted] badaniu podjęcie do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W badaniu uczestniczyli chorzy z ostrym bólem pooperacyjnym. Okres obserwacji wynosił 48 godzin. W grupie badanej chorzy stosowali TRAM/PAR w łącznej dawce 75 mg tramadolu oraz 650 mg paracetamolu. W grupie kontrolnej u chorych stosowano [redacted]



TRAM/PAR ██████████ SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE

Do porównania TRAM/PAR vs ██████████ 3 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie (*Rawal 2011, Perrot 2006, Fricke 2004*). Hipoteza badawcza w każdym z badań zakładała wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Zostały one zakwalifikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jakość wszystkich badań została oceniona na 5 punktów w skali Jadad (na możliwe do uzyskania 5 punktów). Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany i wynosił 6 godzin w badaniu *Fricke 2004*, 2 dni w badaniu *Rawal 2011* oraz 10 dni w badaniu *Perrot 2006*.

Badania różniły się też pod względem populacji, która w nich uczestniczyła. W badaniu *Rawal 2011* uczestniczyli chorzy z bólem spowodowanym zabiegiem chirurgicznym w obrębie ręki. W badaniu *Perrot 2006* brali udział chorzy z podostrym bólem pleców o co najmniej umiarkowanym nasileniu, z kolei w badaniu *Fricke 2004* uczestniczyli chorzy po zabiegu usunięcia zębów.

W każdym z badań w grupie badanej stosowano TRAM/PAR w dawce 37,5 mg tramadolu i 375 mg paracetamolu, natomiast w grupie kontrolnej ██████████

BADANIA JEDNORAMIENNE – SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PRAKTYCZNE TRAM/PAR

Do analizy włączono również 3 publikacje, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo praktyczne TRAM/PAR.

Dwie z nich (*Mejjad 2011* oraz *Serrie 2011*) to jednoramienne prospektywne badania obserwacyjne, z kolei trzecia (*Tavassoli 2009*) to analiza wyników z bazy *French Pharmacovigilance System*.

Wiarygodność badań *Mejjad 2011* oraz *Serrie 2011* oceniono na 6 gwiazdek w skali NOS oraz odpowiednio na 6 i 5 punktów spośród 8 możliwych do uzyskania w skali NICE. Zakwalifikowano je do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił około miesiąca, przy czym średni czas trwania obserwacji w badaniu *Serrie 2011* był o około 10 dni krótszy. W badaniu *Mejjad 2011* uczestniczyli chorzy w wieku co

najmniej 65 lat, z kolei badanie *Serrie 2011* obejmowało szerszą populację uwzględniając chorych w wieku powyżej 12 lat. W obu badaniach nasilenie bólu chorych było umiarkowane do silnego.

W badaniach tych stosowano TRAM/PAR w dawce 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu. Średnia liczba przyjmowanych dziennie tabletek wynosiła 3,9 i 4,6.

W badaniu *Tavassoli 2009* przedstawiono dane odnośnie zdarzeń niepożądanych TRAM/PAR, które odnotowano we Francji w latach 2003 do 2006. W okresie tym dla TRAM/PAR dane dostępne były dla 655 746 pacjento-lat. Ze względu na specyfikę publikacji nie określono w niej szczegółowych informacji odnośnie populacji ani sposobu dawkowania leku.

BÓL NOWOTWOROWY

BADANIA JEDNORAMIENNE – SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE

Do analizy włączono również 2 eksperymentalne badania jednoramienne (*Liu 2012*, *Ho 2010*), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TRAM/PAR u chorych na nowotwory. Badania zostały ocenione na 5 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE oraz na cztery (badanie *Liu 2012*) i sześć (badanie *Ho 2010*) gwiazdek w skali NOS. W badaniu *Liu 2012* uczestniczyli chorzy pochodzenia chińskiego ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem okrężnicy, odbytnicy lub żołądka, którzy otrzymali chemioterapię opartą na oksaliplatynie i doświadczyli z tego powodu łagodnego do umiarkowanego bólu neuropatycznego. W badaniu *Ho 2010* uczestniczyli natomiast chorzy na nowotwór leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych lub silnych opioidów, u których TRAM/PAR zastosowano jako terapię nowotworowego bólu przebijającego. Okres obserwacji w badaniach był bardzo krótki i wynosił 24 godziny w badaniu *Liu 2012* oraz około 60 minut w badaniu *Ho 2010*.

W badaniu *Liu 2012* TRAM/PAR stosowano co 6 godzin, natomiast w badaniu *Ho 2010* stosowano 1 lub 2 tabletki TRAM/PAR (nie przekraczając jednocześnie 2 dawek TRAM/PAR) w zależności od rodzaju opioidów stosowanych na stałe.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.8).

Tabela 18.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
BÓL NIENOWOTWOROWY							
Badania eksperymentalne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego)							
TRAM/PAR vs ██████████							
Sawaddiruk 2010	RCT, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Okres obserwacji kończył się wraz z ukończeniem przez chorych badania w momencie, gdy w ciągu 48 godzin od przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego nie doszło do wystąpienia zdarzeń niepożądanych ograniczających leczenie.	Chorzy z ostrym bólem pooperacyjnym, w dobrej kondycji fizycznej (I-II stopniem wg klasyfikacji ASA*), po planowanym zabiegu chirurgicznym górnej kończyny z blokadą splotu ramiennego (z dojścia nadobojczykowego) wykonanym w szpitalu Maharaj Nakorn Chiang Mai.	Grupa badana: N=87 Grupa kontrolna: N=93	<u>TRAM/PAR</u> (łącznie dawka 75 mg/650 mg) Dawkowanie: W ramach znieczulenia pooperacyjnego po zabiegu chirurgicznym podawano produkt złożony TRAM/PAR	<u>TRAM+PAR</u> (100 mg tramadolu, 1000 mg paracetamolu) Dawkowanie: W ramach znieczulenia pooperacyjnego po zabiegu chirurgicznym
						Blokada splotu ramiennego (z dojścia nadobojczykowego): lidokaina 2% 15 ml i lidokaina 2% z adrenaliną 10 ml. Ponadto chorzy, u których wynik na skali VRS był wyższy niż 3, otrzymywali dożylnie morfinę.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
TRAM/PAR vs █████							
Rawal 2011	RCT, podwójnie zaślepione z maskowaniem, wieloośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad 5/5	Okres obserwacji: 2 dni (dzień zabiegu oraz dzień po zabiegu) + wizyta kontrolna drugiego dnia po zabiegu)	Chorzy dorośli od 18 do 75 r.ż. w dobrej kondycji fizycznej (I lub II stopień w skali ASA), ze stanem patologicznym struktur kostnych lub więzadeł ręki wymagający interwencji chirurgicznej.	Grupa badana: N=128 Grupa kontrolna: N=128	<u>TRAM/PAR</u> (1 dawka: 37,5 mg/ 325 mg) Dawkowanie: I podanie leku miało miejsce w chwili przyjęcia do szpitala, II podanie leku nastąpiło na sali pooperacyjnej. W domu chory przyjmował 1 dawkę badanego leku co 6 godz., dodatkowa dawka leku badanego mogła być przyjęta w razie niewystarczającego działania przeciwbólowego stałej dawki (najwcześniej po 30 min od przyjęcia stałej dawki). Maksymalna dozwolona dawka dobową to 8 tabl. TRAM/PAR.	<u>TRAM</u> (1 dawka: 50,0 mg) Dawkowanie: I podanie leku miało miejsce w chwili przyjęcia do szpitala, II podanie leku nastąpiło na sali pooperacyjnej. W domu chory przyjmował 1 dawkę leku co 6 godz., dodatkowa dawka leku mogła być przyjęta w razie niewystarczającego działania przeciwbólowego stałej dawki (najwcześniej po 30 min od przyjęcia stałej dawki). Maksymalna dozwolona dawka dobową to 8 kaps. TRAM.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
						<p>Leczenie wspomagające: inne leczenie przeciwbólowe niż to przewidziane w badaniu było zabronione. Jeżeli chorzy chcieli przerwać udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku wystarczającej skuteczności analgetycznej, to dozwolone było przyjmowanie doraźne 50 mg diklofenaku (maksymalna dawka dobową: 150 mg). Leczenie chorób towarzyszących mogło odbywać się przy zastosowaniu stałych dawek leków na 30 dni przed operacją. W celu objawowego leczenia nudności i wymiotów stosowano metoklopramid w dawce od 10 do maksymalnie 30 mg na dobę.</p> <p>W dniu zabiegu chorzy otrzymali jako premedykację 1-3 mg midazolamu dożylnie, ponadto był on stosowany w celu utrzymania sedacji w czasie operacji (maksymalna łączna dawka nie mogła przekraczać 7,5 mg). W celu miejscowego znieczulenia chorym podano: 3 mg/kg m.c. lidokainy albo 3 mg/kg m.c. prylokainy.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
Perrot 2006	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad 5/5	Okres obserwacji: 10 dni: 3. dnia chorzy zgłaszali się na wizytę; ostatnia wizyta wraz z ostateczną oceną odbywała się 10. dnia (nawet jeśli chory ukończył badanie wcześniej);	Chorzy w wieku minimum 18 lat, w dobrym stanie zdrowia w ocenie lekarza, z podostrym bólem dolnej części pleców o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 40 mm w 100-mm skali VAS) bez objawów radikulopatii od 10-42 dni przed włączeniem do badania	Grupa badana: N=59 Grupa kontrolna: N=60	<u>TRAM/PAR</u> (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: Podczas pierwszych dwóch dni badania (przed 2. wizytą) zalecano zastosowanie 4 dziennych dawek leku. Następnie (w razie potrzeby) chorzy mogli stopniowo zwiększać dzienną dawkę leku aż do uzyskania odpowiedniego efektu przeciwbólowego, do 8 dawek/dobę (maksymalna dawka dobową produktu złożonego TRAM/PAR wynosi 300 mg/2600 mg) Średnia dawka dobową TRAM/PAR wyniosła $4,39 \pm 1,02$ jednostek.	<u>TRAM</u> (50 mg) Dawkowanie: Podczas pierwszych dwóch dni badania (przed 2. wizytą) zalecano zastosowanie 4 dziennych dawek leku. Następnie (w razie potrzeby) chorzy mogli stopniowo zwiększać dzienną dawkę leku aż do uzyskania odpowiedniego efektu przeciwbólowego, do 8 dawek/dobę (maksymalna dawka dobową TRAM wynosi 400 mg). Średnia dawka dobową TRAM stosowanego w monoterapii wyniosła $4,34 \pm 0,96$ jednostek.
Fricke 2004	RCT, podwójnie zaślepienie, IIA, <i>superiority</i>	Jadad 5/5	Okres obserwacji: 6 godzin	Chorzy w wieku od 18 – 75 r.ż., z zaplanowanym zabiegiem usunięcia co najmniej 2 górnych lub dolnych zatrzymanych trzecich zębów	Grupa badana: N=153 Grupa kontrolna: N=152	<u>TRAM/PAR</u> (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: po zabiegu podawano TRAM/PAR o całkowitej dawce: 75 mg/650 mg (najczęściej 145 min po zabiegu usunięcia zębów).	<u>TRAM</u> (50 mg) Dawkowanie: po zabiegu podawano TRAM, o całkowitej dawce: 100 mg (najczęściej 145 min po zabiegu usunięcia zębów).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
				trzonowych (łącznie z usunięciem kości co najmniej dwóch zębów trzonowych), z bólem o nasileniu ocenianym na: 2-3 w 4-stopniowej skali Likerta i na minimum 50 mm na 100 mm w skali VAS, w ciągu 5 godz. po zabiegu usunięcia zęba.		<p>Leczenie dodatkowe: Przed zabiegiem chorym podano lidokainę i epinefrynę 0,01 mg/ml oraz podtlenek azotu.</p> <p>Ponadto chorzy w obu grupach mogli przyjąć lek stosowany doraźnie, inny niż lek zawierający tramadol lub paracetamol w każdym momencie okresu obserwacji. Zalecano jednak chorym, aby odczekali co najmniej 1 godz. od przyjęcia badanego leku oraz do momentu powrotu bólu do wartości początkowej.</p>	
Badania obserwacyjne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego)							
TRAM/PAR							
Mejjad 2011	Obserwacyjne; jednoramienne prospektywne; wieloośrodkowe; IVC	NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** NICE: 6/8	Okres obserwacji wynosi 1 miesiąc TRAM/PAR przyjmowano średnio przez 27,9 ± 15,3 dnia.	Chorzy w wieku powyżej 65 r.ż., z bólem o nasileniu umiarkowanym do silnego, z decyzją internisty o przepisaniu TRAM/PAR	N=2663	TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: średnia liczba przyjmowanych tabletek: 3,9 ± 1,4 tabl./dobę.	n/d
						Leczenie wspomagające: W razie konieczności istniała możliwość doraźnego zastosowania środka przeciwbólowego.	
Serrie 2011	Obserwacyjne; jednoramienne prospektywne; wieloośrodkowe; IVC	NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** NICE: 5/8	Okres obserwacji wynosi 1 miesiąc, TRAM/PAR przyjmowano średnio przez 16,6 ± 9,8 dnia	Chorzy w wieku powyżej 12 r.ż., z bólem o nasileniu umiarkowanym do silnego, z decyzją internisty o przepisaniu TRAM/PAR	N=5108	TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: średnia liczba przyjmowanych tabletek: 4,6 ± 1,5	n/d
						Leczenie wspomagające: W razie konieczności istniała możliwość doraźnego zastosowania środka przeciwbólowego.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
Tavassoli 2009	Analiza wyników z bazy <i>French Pharmacovigilance System</i>	n/d	Dane dla okresu od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2006	Chorzy stosujący TRAM/PAR	Raportowano dane dla 655 746 pacjento-lat.	TRAM/PAR	n/d
Badanie eksperymentalne jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego)							
Liu 2012	Eksperymentalne; jednoramienne; jednośrodkowe	NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** NICE: 5/8	Okres obserwacji obejmował ocenę skuteczności (nasilenia bólu) wykonywanej przed przyjęciem TRAM/PAR oraz co 6 godzin w czasie 24 godziny po jego zastosowaniu	Chorzy pochodzenia chińskiego zdiagnozowanym gruczolakorakiem okrężnicy, odbytnicy lub żołądka, którzy otrzymali chemioterapię opartą na oksaliplatynie i doświadczyli z tego powodu łagodnego do umiarkowanego bólu neuropatycznego	Grupa badana N=96	TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: 1 tabl. co 6 godz. p.o.	n/d
Leczenie wspomagające: chorzy z problemem kontroli bólu lub obecnością bólu przebijającego mieli możliwość stosowania doraźnego leczenia analgetycznego wraz z dawką TRAM/PAR. Chorzy mieli możliwość kontynuowania przyjmowania dotychczas stosowanych nieopiodowych leków przeciwbólowych (bez zmiany dawki i częstości stosowania tych leków) podczas terapii za pomocą produktu złożonego TRAM/PAR.							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAM/PAR)	Komparator (TRAM±PAR)
Ho 2010	Eksperymentalne jednoramienne; jednoośrodkowe	<p>NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>NICE: 5/8</p>	Okres obserwacji obejmował pomiar nasilenia bólu, wykonywany na początku ataku przebijającego bólu, a następnie w 10, 30 i 60 min po pierwszym pomiarze	Chorzy z przebijającym bólem nowotworowym (wynik w skali VAS: minimum 40 mm na 100 mm), leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych opioidów (kodeiny, tramadolu) lub silnych opioidów (morfiny, fentanylu) przez przynajmniej 72 godz. przed rozpoczęciem badania oraz pozostanie przy tej dawce w czasie badania.	Grupa badana: N=59	<p><u>TRAM/PAR</u> (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: zależności od przyjmowanej dawki dobowej oraz rodzaju opioidów. Stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 tabl. TRAM/PAR, u chorych przyjmujących tramadol (≤ 300 mg/dobę p.o.), kodeinę (≤ 400 mg/dobę p.o.), morfinę (< 60 mg/dobę p.o.); 2 tabl. TRAM/PAR, u chorych przyjmujących morfinę (60-120 mg/dobę p.o.), fentanyl (25-50 μg/godz. p.o.). <p>Podawano maksymalnie 2 dawki TRAM/PAR ze względu na toksyczność paracetamolu.</p>	n/d

* ang. *American Society of Anesthesiologists* – skala stanu fizycznego opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologiczne
Źródło: opracowanie własne

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu bólu.

W przypadku punktów końcowych, na podstawie których nie jest możliwe wnioskowanie o skuteczności/bezpieczeństwie analizowanej interwencji z powodu ograniczonych danych oraz gdy autorzy badania w takiej sytuacji nie wskazali istotności statystycznej (lub p-wartości) danych nie uwzględniano w analizie.

Analizie poddano punkty końcowe oceniające: nasilenie bólu, zmniejszenie nasilenia bólu, odpowiedź na leczenie, ocenę terapii oraz stosowanie leczenia doraźnego.

Według Cochrane Handbook [36] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych w badaniach punktów końcowych (Tabela 19, Tabela 20) oraz ich definicje (Tabela 21).

Tabela 19.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach *Sawaddiruk 2010*, *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004*, włączonych do analizy

Punkt końcowy	<i>Sawaddiruk 2010</i>	<i>Rawal 2011</i>	<i>Perrot 2006</i>	<i>Fricke 2004</i>
Nasilenie bólu	Oceniano w skali VRS od 0-6 godz., 6-12 godz., 12-18 godz., 18-24 godz., 24-30 godz., 30-48 godz., 30-48 godz. po zabiegu.	Oceniano w skali NRS 10 min. po rozluźnieniu opaski uciskowej, wieczorem w dniu zabiegu oraz wieczorem w pierwszym dniu po zabiegu.	Oceniano po 10 dniach	Oceniano różnicę w nasileniu bólu w skali Likerta po 30 min. oraz w godzinach: 1, 2, 3, 4, 5, 6 oraz SPID* w skali Likerta od 0 do 3 godz., od 3 do 6 godz. oraz od 0 do 6 godz.
Zmniejszenie nasilenia bólu	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Oceniano po 10 dniach.	Oceniano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 12 punktów z 24 możliwych do uzyskania po 6 godz.; zmniejszenie nasilenia bólu w skali Likerta oraz PRID** po 30 min. oraz w godzinach 1, 2, 3, 4, 5, 6; TOTPAR*** oraz SPRID# od 0 do 3 godz., od 3 do 6 godz. oraz od 0 do 6 godz.; czas do wystąpienia odczuwalnego i znaczącego zmniejszenia nasilenia bólu (Kaplan-Meier).
Stosowanie leczenia doraźnego	Oceniano od 0-6 godz., 6-12 godz., 12-18 godz., 18-24 godz., 24-30 godz., 30-48 godz., 30-48 godz. po zabiegu.	Oceniano w czasie ok. 48 godz.	Nie oceniano.	Oceniano leczenie przeciwbólowe oraz przeciwwymiotne w czasie 6 godz. oraz czas do przyjęcia leczenia doraźnego (Kaplan-Meier).
Ocena terapii	Nie oceniano.	Oceniana przez chorego w skali VRS wieczorem w dniu zabiegu oraz wieczorem w dniu po zabiegu.	Oceniana przez chorego: satysfakcja z leczenia w skali VRS oraz skuteczność leczenia w 4-stopniowej skali; oceniana przez lekarza: poprawa kontroli bólu w skali VRS. Oceny po 10 dniach.	Oceniana przez chorego w skali Likerta po 6 godz.

Punkt końcowy	<i>Sawaddiruk 2010</i>	<i>Rawal 2011</i>	<i>Perrot 2006</i>	<i>Fricke 2004</i>
Odpowiedź na leczenie	Nie oceniano.	Oceniano w czasie ok. 48 godz.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 48 godz. od zabiegu chirurgicznego	Oceniano w czasie ok. 48 godz.	Oceniano w czasie 10 dni. Tolerancję oceniano w 4-stopniowej skali.	Oceniano w czasie 6 godz.

*ang. *sum of pain intensity differences* – suma różnic nasilenia bólu;

** ang. *pain relief and pain intensity difference* – łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu

*** ang. *total pain relief* – sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu

#ang. *sum of pain relief and pain intensity differences* – sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu

Źródło: opracowanie własne

Tabela 20.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach *Serrie 2011, Mejjad 2011, Tavassoli 2009, Liu 2012* oraz *Ho 2010*, włączonych do analizy

Punkt końcowy	<i>Serrie 2011</i>	<i>Mejjad 2011</i>	<i>Tavassoli 2009</i>	<i>Liu 2012</i>	<i>Ho 2010</i>
Nasilenie bólu	Oceniano w skali NRS (także w podziale na grupy wiekowe oraz w podziale ze względu na czas odczuwania bólu) po 30 dniach.	Oceniano w skali NRS po 30 dniach.	Nie oceniano.	Oceniano w skali VAS po 24 godz.	Oceniano nasilenie bólu w skali VAS po 10 min., 30 min. oraz po 60 min; nasilenie bólu w skali VAS w chwili odczucia jego zmniejszenia po 60 min.
Zmniejszenie nasilenia bólu	Oceniano w skali VRS (także w podziale na grupy wiekowe oraz w podziale ze względu na czas odczuwania bólu) po 30 dniach.	Oceniano zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS po 30 dniach.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Oceniano czas do zmniejszenia bólu w czasie 60 min. oraz zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS o więcej niż 30% oraz o nie więcej niż 30% po 10 min., 30 min. oraz po 60 min.
Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu	Nie oceniano.	Oceniana przez chorego w skali VRS po 30 dniach.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.

Punkt końcowy	<i>Serrie 2011</i>	<i>Mejjad 2011</i>	<i>Tavassoli 2009</i>	<i>Liu 2012</i>	<i>Ho 2010</i>
Jakość snu	Oceniano w skali VRS (także w podziale na grupy wiekowe oraz w podziale ze względu na czas odczuwania bólu) po 30 dniach.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Ocena terapii	Oceniana przez chorych w skali VRS (także w podziale na grupy wiekowe oraz w podziale ze względu na czas odczuwania bólu) po 30 dniach.	Oceniana przez chorego w skali VRS po 30 dniach.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Stosowanie leczenia doraźnego	Oceniano po 30 dniach.	Oceniano po 30 dniach.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 30 dni.	Oceniano w czasie 30 dni.	Oceniano dla okresu od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2006	Oceniano w czasie 24 godz.	Oceniano w czasie 60 min.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 21.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Definicja
Nasilenie bólu	
<i>Sawaddiruk 2010</i>	Oceniane w skali VRS (0-10): 0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy do wyobrażenia.
<i>Rawal 2011</i>	Oceniane przez chorego w skali NRS (0-10): 0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy do wyobrażenia.
<i>Perrot 2006</i>	Oceniane na podstawie skali VAS (0-100): 0- brak bólu, 100 – ból najsilniejszy do wyobrażenia.
<i>Fricke 2004</i>	Różnica w nasileniu bólu suma różnic w nasileniu bólu (SPID) definiowana jako suma różnic dla cogodzinnych pomiarów nasilenia bólu
<i>Serrie 2011</i>	Oceniane w skali NRS (0-10): 0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy do wyobrażenia.
<i>Mejjad 2011</i>	

Badanie	Definicja
<i>Liu 2012</i>	W badaniu nie zdefiniowano dokładnie skali VAS, ale najprawdopodobniej nasilenie bólu oceniano w 11-stopniowej skali, przy czym podano informację, że stopnie 1-3 oznaczają ból łagodny, 4-6 oznaczają ból umiarkowany.
<i>Ho 2010</i>	Oceniane w skali NRS (0-10): 0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy do wyobrażenia.
Zmniejszenie nasilenia bólu	
<i>Perrot 2006</i>	Oceniane w porównaniu do nasilenia bólu przed włączeniem do badania na podstawie 5-punktowej skali VRS: całkowite, istotne, umiarkowane, niewielkie, brak. W badaniu podano również wyniki dla odpowiedniego nasilenia bólu, które definiowano jako umiarkowane, istotne bądź całkowite zmniejszenie nasilenia bólu.
<i>Fricke 2004</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 12 punktów (spośród 24 możliwych do uzyskania), Sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID) – definiowany jako suma codziennych pomiarów zmniejszenia nasilenia bólu i nasilenia bólu – wyniki dla zakresów czasu; Łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu (PRID) – oceniany w każdym punkcie pomiaru Sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu TOTPAR – definiowane jako suma wyników dla zmniejszenia nasilenia bólu; Zmniejszenie nasilenia bólu oceniano także na podstawie skali Likerta (0-4): 0 – brak zmniejszenia nasilenia bólu, 1 – małe, 2 – niewielkie, 3 – duże, 4 – całkowite. Chorzy używali dwóch różnych stoperów do określenia czasu, po jakim wystąpiło zauważalne zmniejszenie nasilenia bólu i znaczące zmniejszenie nasilenia bólu.
<i>Serrie 2011</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu oceniano w 5-stopniowej skali VRS: brak, niewielkie, umiarkowane, znaczne, całkowite.
<i>Mejjad 2011</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu oceniano w 4-stopniowej skali VRS: brak, małe, umiarkowane, całkowite.
<i>Ho 2010</i>	Oceniane w skali VAS (0-100): 0- brak bólu, 100 – ból najsilniejszy do wyobrażenia.
Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu w ocenie chorego	
<i>Mejjad 2011</i>	Oceniana na podstawie 7-stopniowej skali VRS: bardzo znaczne pogorszenie, znacznie pogorszenie, minimalne pogorszenie, brak zmian, minimalna poprawa, znaczna poprawa, bardzo znaczna poprawa.
Ocena terapii	
<i>Rawal 2011</i>	Satysfakcja chorego z terapii w 4-stopniowej skali VRS: 0 – słaba, 1 – umiarkowana, 2 – dobra, 3 – doskonała.
<i>Perrot 2006</i>	Satysfakcja chorego z terapii w 4-stopniowej skali VRS: leczenie bardzo satysfakcjonujące, satysfakcjonujące, niesatysfakcjonujące, bardzo niesatysfakcjonujące. W ramach oceny satysfakcji z leczenia chorzy oceniali zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii. Skuteczność terapii w ocenie chorego w 4-stopniowej skali VRS: doskonała, dobra, średnia, żadna. Poprawa kontroli bólu w ocenie lekarza w 5-stopniowej skali VRS: bardzo dobra, dobra, słaba, bardzo słaba, brak zmian.
<i>Fricke 2004</i>	Ogólna ocena terapii przez chorego w skali Likerta (1-5): 1 – słaba, 2 – umiarkowana, 3 – dobra, 4 – bardzo dobra, 5 – doskonała.

Badanie	Definicja
Serrie 2011	Ogólna ocena terapii w 4-stopniowej skali VRS: chory całkowicie usatysfakcjonowany, usatysfakcjonowany, nieusatysfakcjonowany, całkowicie nieusatysfakcjonowany.
Mejjad 2011	Satysfakcja chorego z terapii w 4-stopniowej skali VRS: brak satysfakcji, chory nieusatysfakcjonowany, usatysfakcjonowany, całkowicie usatysfakcjonowany.
Odpowiedź na leczenie	
Rawal 2011	Odpowiedź na leczenie opierano na satysfakcji z leczenia, którą odnotowano w 4-stopniowej skali VRS. Na wystąpienie odpowiedzi na leczenie wskazywano, jeżeli satysfakcja chorego określona była jako wynik 2 lub 3 w skali VRS oraz jeśli chory nie stosował leczenia doraźnego bądź dodatkowych leków znieczulających przed północą w pierwszym dniu po operacji.
Jakość snu	
Serrie 2011	Oceniana w 5-stopniowej skali VRS: zdecydowane pogorszenie, pogorszenie, w normie, poprawa, zdecydowana poprawa. Poprawę snu definiowano również jako poprawę o co najmniej jeden stopień w porównaniu do wartości początkowych.
Profil bezpieczeństwa	
Sawaddiruk 2010	Jeśli zdarzenie zagrażało życiu, wymagało hospitalizacji lub spowodowało trwałą lub znaczną niepełnosprawność, uznawano je za ciężkie (nawet po zastosowaniu leczenia doraźnego).
Rawal 2011	Oceniane zgodnie z klasyfikacją MedDRA (wersja 6.0); do analizy bezpieczeństwa włączano dokumentację zdarzeń niepożądanych, ocenę sedacji po zabiegu oraz przed wypisem oraz pomiary parametrów życiowych na początku badania, po zabiegu oraz przed wypisem.
Perrot 2006	Lekarze oceniali charakter, stopień ciężkości, nasilenie oraz potencjalny związek z leczeniem każdego zdarzenia niepożądanego przy wykorzystaniu standardowych form i definicji. Dokumentowali także sposób przeciwdziałania tym zdarzeniom, a także wyniki tego przeciwdziałania. W analizie bezpieczeństwa uwzględniano parametry życiowe oraz tolerancję leczenia ocenianą w 4-stopniowej skali: tolerancja bardzo dobra, dobra, zła, bardzo zła.
Fricke 2004	Zdarzenia niepożądane były zgłaszane przez chorych bądź raportowane za pomocą kwestionariuszy. Zdarzenia odnotowywano nawet po zastosowaniu leczenia doraźnego. Zdarzenie uznano za ciężkie, gdy prowadziło do zgonu, zagrażało życiu, wymagało hospitalizacji lub spowodowało trwałą lub znaczną niepełnosprawność. Badacz oceniał związek każdego zdarzenia niepożądanego z zastosowanym leczeniem (niezwiązany, wątpliwy, możliwy, prawdopodobny, bardzo prawdopodobny). Określał także jego stopień nasilenia (łagodny, umiarkowany, znaczący) oraz stopień ciężkości.
Serrie 2011	Informacje o zgłaszanych zdarzeniach niepożądanych przesyłano do francuskiego Wydziału ds. bezpieczeństwa leków (ang. <i>Drug Safety Department</i>).
Mejjad 2011	Oceniano związek z leczeniem oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Informacje o zgłaszanych zdarzeniach niepożądanych przesyłano do francuskiego Wydziału ds. bezpieczeństwa leków (ang. <i>Drug Safety Department</i>).

Źródło: opracowanie własne

8.8.1. Ocena homogeniczności

Potencjalne metaanalizy mogły zostać wykonane dla badań randomizowanych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TRAM/PAR względem ██████████ badania *Rawal 2011, Perrot 2006, Fricke 2004*). Wstępna analiza ich homogeniczności wykazała jednak znaczące różnice pod względem populacji w nich uczestniczącej. Ponadto ze względu na różnice pod względem okresów obserwacji nie zidentyfikowano punktów końcowych o wspólnym okresie obserwacji co sprawiło, iż wykonanie metaanaliz nie było możliwe.

W związku z powyższym nie przeprowadzono szczegółowej oceny homogeniczności badań.

8.9. Ból nienowotworowy

8.9.1. Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR względem

██████████

Oceny skuteczności produktu złożonego TRAM/PAR w porównaniu z ██████████
██████████ w leczeniu bólu nienowotworowego dokonano na podstawie następujących punktów końcowych z badania *Sawaddiruk 2010*:

- nasilenie bólu w skali VRS (ocena od 0-6 godz., 6-12 godz., 12-18 godz., 18-24 godz., 24-30 godz., 30-48 godz., 30-48 godz. po zabiegu);
- spożycie morfiny (ocena od 0-6 godz., 6-12 godz., 12-18 godz., 18-24 godz., 24-30 godz., 30-48 godz., 30-48 godz. po zabiegu).

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.9.1.1. Nasilenie bólu

██
██
██
██
██
██
██
██
██
██

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Ocena nasilenia bólu w skali VRS (0-10) na podstawie badania *Sawaddiruk 2010*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*dane z badania
 Źródło: opracowanie własne

8.9.1.2. Spożycie morfiny

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Całkowita dawka morfiny po zabiegu [mg] na podstawie badania *Sawaddiruk 2010*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*dane z badania
Źródło: opracowanie własne

8.9.2. Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR względem [Redacted]

Skuteczność TRAM/PAR w porównaniu z [Redacted] oceniono na podstawie 3 badań *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, *Fricke 2004*. Oceny dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

Nasilenie bólu

- nasilenie bólu w skali VAS (*Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- nasilenie bólu w skali NRS (*Rawal 2011*):
 - dla ocenianego punktu końcowego porównywano średnie wyniki uzyskane w każdej z grup; ocena 10 min. po rozluźnieniu opaski

uciskowej, wieczorem w dniu zabiegu oraz wieczorem w pierwszym dniu po zabiegu;

- oceniano u jakiego odsetka chorych ból nie występował, a u jakiego nasilenie bólu nie było wyższe niż 3 punkty; ocena w dniu zabiegu, wieczorem w dniu zabiegu oraz wieczorem w pierwszym dniu po zabiegu;
- różnica w nasileniu bólu (PID) w skali Likerta (*Fricke 2004*, ocena po 30 min. oraz w godzinach: 1, 2, 3, 4, 5, 6);
- suma różnic w nasileniu bólu (SPID) w skali Likerta (*Fricke 2004*, ocena od 0 do 3 godz., od 3 do 6 godz. oraz od 0 do 6 godz.).

Zmniejszenie nasilenia bólu

- zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS (*Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 12 punktów z 24 możliwych do uzyskania (*Fricke 2004*, ocena po 6 godz.);
- zmniejszenie nasilenia bólu w skali Likerta (*Fricke 2004*, ocena po 30 min. oraz w godzinach 1, 2, 3, 4, 5, 6);
- sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu – TOTPAR (*Fricke 2004*, ocena od 0 do 3 godz., od 3 do 6 godz. oraz od 0 do 6 godz.);
- sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu – SPRID (*Fricke 2004*, ocena od 0 do 3 godz., od 3 do 6 godz. oraz od 0 do 6 godz.);
- czas do wystąpienia odczuwalnego i znaczącego zmniejszenia nasilenia bólu (*Fricke 2004*, wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera);
- łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu - PRID (*Fricke 2004*, ocena po 30 min. oraz w godzinach 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Odpowiedź na leczenie

- odpowiedź na leczenie (*Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.).

Ocena terapii

- ogólna ocena terapii przez chorego w skali Likerta (*Fricke 2004*, ocena po 6 godz.);
- satysfakcja z terapii oceniana przez chorego (*Rawal 2011*, ocena wieczorem w dniu zabiegu oraz w pierwszym dniu po zabiegu; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- skuteczność terapii oceniana przez chorego w 4-stopniowej skali (*Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- poprawa kontroli bólu w ocenie lekarza w skali VRS (*Perrot 2006*, ocena po 10 dniach).

Stosowanie leczenia doraźnego

- stosowanie leczenia przeciwbólowego lub przeciwwymiotnego (*Fricke 2004*, ocena po 6 godz.; *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
- czas do przyjęcia leczenia doraźnego (*Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.; *Fricke 2004*, wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR oraz parametr RD (bez względu na to, czy parametr OR był istotny statystycznie), a w przypadku, gdy RD był istotny statystycznie NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. zmniejszenie nasilenia bólu), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego umiarkowane zmniejszenie nasilenia bólu w 5-stopniowej skali VRS parametr OR wyniósł [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. stosowanie leczenia doraźnego przed ukończeniem badania) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla tego punktu końcowego (stosowanie leczenia doraźnego przed ukończeniem badania) parametr OR wyniósł [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.9.2.1. Ocena nasilenia bólu

[Redacted text block]

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Nasilenie bólu w skali VAS (0-100) na podstawie badania Perrot 2006

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Nasilenie bólu oceniano także w badaniu [Redacted]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 25.
Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania *Rawal 2011*

T	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania *Rawal 2011*

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Różnica w nasileniu bólu (PID) w skali Likerta (0-3) na podstawie badania Fricke 2004

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Suma różnic nasilenia bólu (SPID) w skali Likerta na podstawie badania *Fricke 2004*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.9.2.2. Zmniejszenie nasilenia bólu

[Redacted text block]

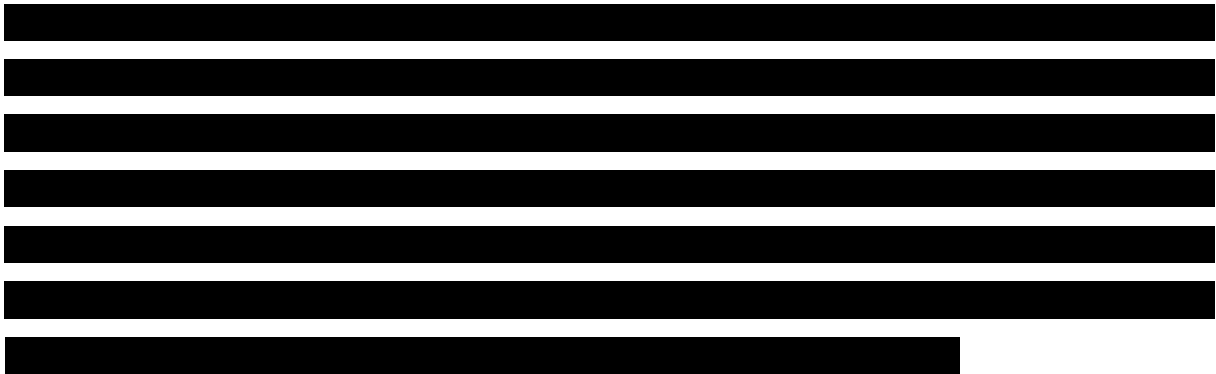
[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu lub jego brak (ocena w podstawie 5-stopniowej skali VRS) na podstawie badania *Perrot 2006*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										



Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 12 punktów (spośród 24 możliwych do uzyskania) na podstawie badania *Fricke 2004*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Zmniejszenie nasilenia bólu w skali Likerta (0-4*) na podstawie badania *Fricke 2004*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (TOTPAR) na podstawie badania Fricke 2004

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID) na podstawie badania Fricke 2004

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Czas do wystąpienia odczuwalnego i znaczącego zmniejszenia nasilenia bólu [min.] na podstawie badania *Fricke 2004*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 35.

Łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu (PRID) na podstawie badania *Fricke 2004*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.9.2.3. Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

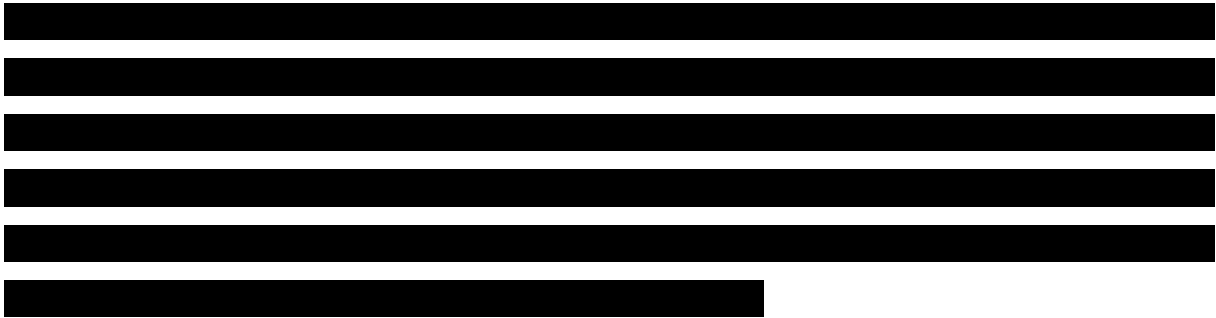
Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Rawal 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.2.4. Ocena terapii



Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Ogólna ocena terapii przez chorego w skali Likerta (1-5) na podstawie badania *Fricke 2004*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

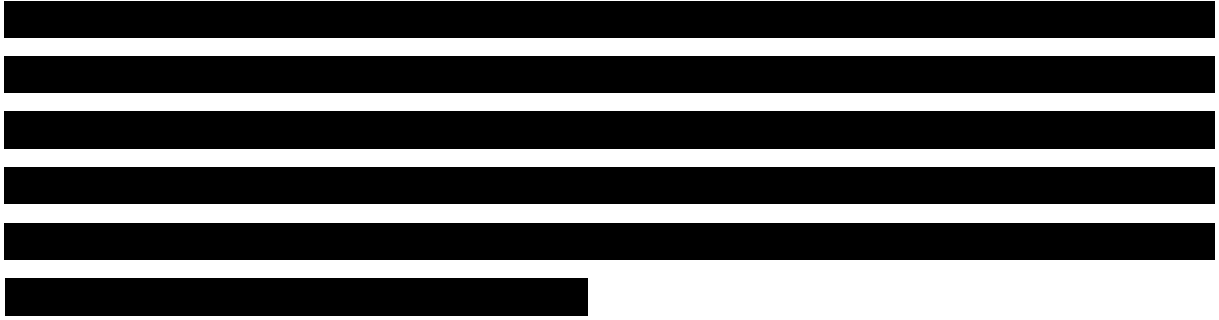
[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Satisfakcja z terapii oceniana przez chorego na podstawie badań *Rawal 2011* i *Perrot 2006*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Skuteczność terapii oceniana przez chorego w 4-stopniowej skali na podstawie badania *Perrot 2006*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Poprawa kontroli bólu w ocenie lekarza w 5-stopniowej skali VRS na podstawie badania Perrot 2006

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 41.
Stosowanie doraźnego leczenia przeciwbólowego lub przeciwwymiotnego na podstawie badań *Rawal 2011* i *Fricke 2004*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Dane w szczegółowy sposób przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Czas do przyjęcia leczenia doraźnego na podstawie badań *Rawal 2011* i *Fricke 2004*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.9.3. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej TRAM/PAR względem [Redacted]

Skuteczność eksperymentalna produktu złożonego TRAM/PAR leczeniu bólu nienowotworowego została oceniona na podstawie badań *Sawaddiruk 2010*, *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004*.

Ocena skuteczności eksperymentalnej TRAM/PAR została oceniona na podstawie punktów końcowych oceniających nasilenie bólu oraz zmniejszenie nasilenia bólu. Ponadto skuteczność interwencji analizowano na podstawie oceny leczenia i satysfakcji chorych z leczenia, a także na podstawie odpowiedzi na leczenie. W analizie uwzględniono także punkty końcowe odnoszące się do stosowania dodatkowych leków oraz poprawy kontroli bólu według lekarza.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania TRAM/PAR względem ██████████ oceniono według zaleceń GRADE [32].

Badania *Sawaddiruk 2010*, *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004* są badaniami randomizowanymi, opisanymi jako podwójnie zaślepione. W każdym z badań opisano sposób randomizacji oraz metodę zaślepienia. Okresy obserwacji w badaniach były wystarczające, aby zaobserwować wystąpienie określonych punktów końcowych (krótki okres obserwacji w badaniach nie był kryterium, ograniczającym jakość danych ze względu na fakt, iż efekt terapeutyczny (przeciwbólowy) TRAM/PAR następuje szybko i w przypadku bólu o etiologii uwzględnionej w badaniach dłuższe okresy obserwacji nie wydają się być uzasadnione). W żadnym z badań nie odnotowano znacznej utraty chorych. Nie zaobserwowano również istotnych uchybień metodologicznych w żadnym z badań. W związku z powyższym jakość danych z tych badań oceniono jako wysoką.

Jedynym istotnym ograniczeniem, jakie odnotowano, było przedstawienie części wyników w badaniach *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004* wyłącznie na wykresach, co wiązało się z koniecznością odczytania wyników z wykresów i dane te obarczone są określoną niepewnością. Do tych wyników należą:

- satysfakcja z terapii oceniana przez chorego w badaniu *Rawal 2011*;
- odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu lub jego brak w badaniu *Perrot 2006*;
- satysfakcja z terapii oceniana przez chorego w badaniu *Perrot 2006*;
- zmniejszenie nasilenia bólu w badaniu *Fricke 2004*;
- różnica w nasileniu bólu w badaniu *Fricke 2004*;

- łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu w badaniu *Fricke 2004*.

Dla tych punktów końcowych jakość danych została oceniona jako średnia.

Wagę wszystkich punktów końcowych oceniono jako krytyczną, ponieważ każdy z nich ma kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji we wskazaniu, którego dotyczy analiza. Co więcej, punkty te mają szczególne znaczenie dla chorego oraz bezpośrednio związane są z jego jakością życia, gdyż ból może uniemożliwiać lub utrudniać codzienne funkcjonowanie chorego.

TRAM/PAR vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44).

Tabela 43.
Podsumowanie skuteczności dla porównania TRAM/PAR względem ██████████

██████████		██████████		██████████		██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████								
██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████
	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████
	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████
	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████
	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.9.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR względem

Bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR porównano z [REDACTED] [REDACTED] (badanie *Sawaddiruk 2010*) w leczeniu bólu nienowotworowego o umiarkowanym lub silnym nasileniu.

Oceny dokonano na podstawie następujących punktów końcowych (ocena po 48 godz. po zabiegu):

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zaburzenia układu nerwowego:
 - ból głowy;
 - zawroty głowy;
 - uderzenia gorąca;
- zaburzenia żołądka i jelit:
 - nudności i wymioty;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
 - świąd.

Według Cochrane Handbook [36] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR oraz parametr RD (bez względu na to, czy parametr OR był istotny statystycznie), a w przypadku, gdy parametr RD był istotny statystycznie obliczano również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. nudności i wymioty w czasie 48 godz.) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności nie zawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Wartość parametru OR

[Redacted text block]

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Analiza częstości występowania zdarzeń w obrębie poszczególnych kategorii zaburzeń została przedstawiona w poniższych podrozdziałach.

8.9.4.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Sawaddiruk 2010

8.9.4.2. Zaburzenia układu nerwowego

[Redacted text block]

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania Sawaddiruk 2010

8.9.4.3. Zaburzenia żołądka i jelit

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania Sawaddiruk 2010

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.9.4.4. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[Redacted text block]

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania *Sawaddiruk 2010*

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.9.5. Ocena bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR [redacted]

Bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR porównano z [redacted] [redacted] (badania *Fricke 2004*, *Rawal 2011*, *Perrot 2006*) w leczeniu bólu nienowotworowego o umiarkowanym lub silnym nasileniu.

Bezpieczeństwo TRAM/PAR w porównaniu z TRAM w monoterapii oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane:
 - zdarzenia niepożądane ogółem (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.; badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane (badanie *Fricke 2004* ocena po 6 godz.; badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.; badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
- liczba zdarzeń niepożądanych przypadająca na chorego (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaniem badanego leku:
 - zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przypuszczalnie, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z zastosowaną terapią (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.);

- zdarzenia niepożądane przypuszczalnie związane z zastosowaną terapią (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.; badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie mogące mieć związek z zastosowanym leczeniem (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
- zdarzenia niepożądane o pewnym związku z zastosowaną terapią (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
 - utrata apetytu (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- zaburzenia układu nerwowego:
 - ogółem (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
 - ból głowy (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - zawroty głowy (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.; *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - uderzenia gorąca (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.);
 - senność (badanie *Rawal 2011*, ocena po 48 godz.; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- zaburzenia żołądka i jelit:
 - ogółem (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.);
 - nudności (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.; *Rawal 2011*, ocena po 48 godz.; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - wymioty (badanie *Fricke 2004*, ocena po 6 godz.; *Rawal 2011*, ocena po 48 godz.; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - zaparcia (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - suchość w jamie ustnej (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
 - świąd (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - nadpotliwość (badanie *Rawal 2011*, ocena po ok. 48 godz.; *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);

- zaburzenia wyników badań diagnostycznych:
 - zaburzenia skurczowego ciśnienia krwi (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - zaburzenia rozkurczowego ciśnienia krwi (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
 - zaburzenia tętna (badanie *Perrot 2006*, ocena po 10 dniach);
- tolerancja.

Według Cochrane Handbook [36] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane¹² ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W przypadku, gdy w badaniach przedstawiano wyniki dla liczby zdarzeń niepożądanych bez uwzględnienia informacji dotyczącej liczby chorych, u których one wystąpiły wyniki przedstawiano jedynie opisowo bez uwzględnienia ich w tabelach. Wynikało to z faktu, że na ich podstawie nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej.

W badaniach *Fricke 2004* oraz *Rawal 2011* przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w którejkolwiek z grup u co najmniej 5% chorych. Natomiast w badaniu *Perrot 2006* przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane o przypuszczalnym związku z zastosowanym leczeniem.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR oraz parametr RD (bez względu na to, czy parametr OR był istotny statystycznie), a w przypadku, gdy parametr RD był istotny statystycznie obliczano również NNT lub NNH. Dla

¹² Jako działania niepożądane określano te zdarzenia, dla których związek ze stosowaną terapią był pewny, w przypadku pozostałych zdarzeń stosowano określenia zdarzenia niepożądane

zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. nudności w czasie 6 godz.) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności nie zawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Wartość parametru OR wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Analiza częstości występowania zdarzeń w obrębie poszczególnych kategorii zaburzeń została przedstawiona w poniższych podrozdziałach.

8.9.5.1. Zdarzenia niepożądane

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych (zestawienie obejmuje wyłącznie liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia, nie obejmuje natomiast liczby zdarzeń).

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 50.
Liczba zdarzeń niepożądanych przypadająca na chorego na podstawie badania Perrot 2006

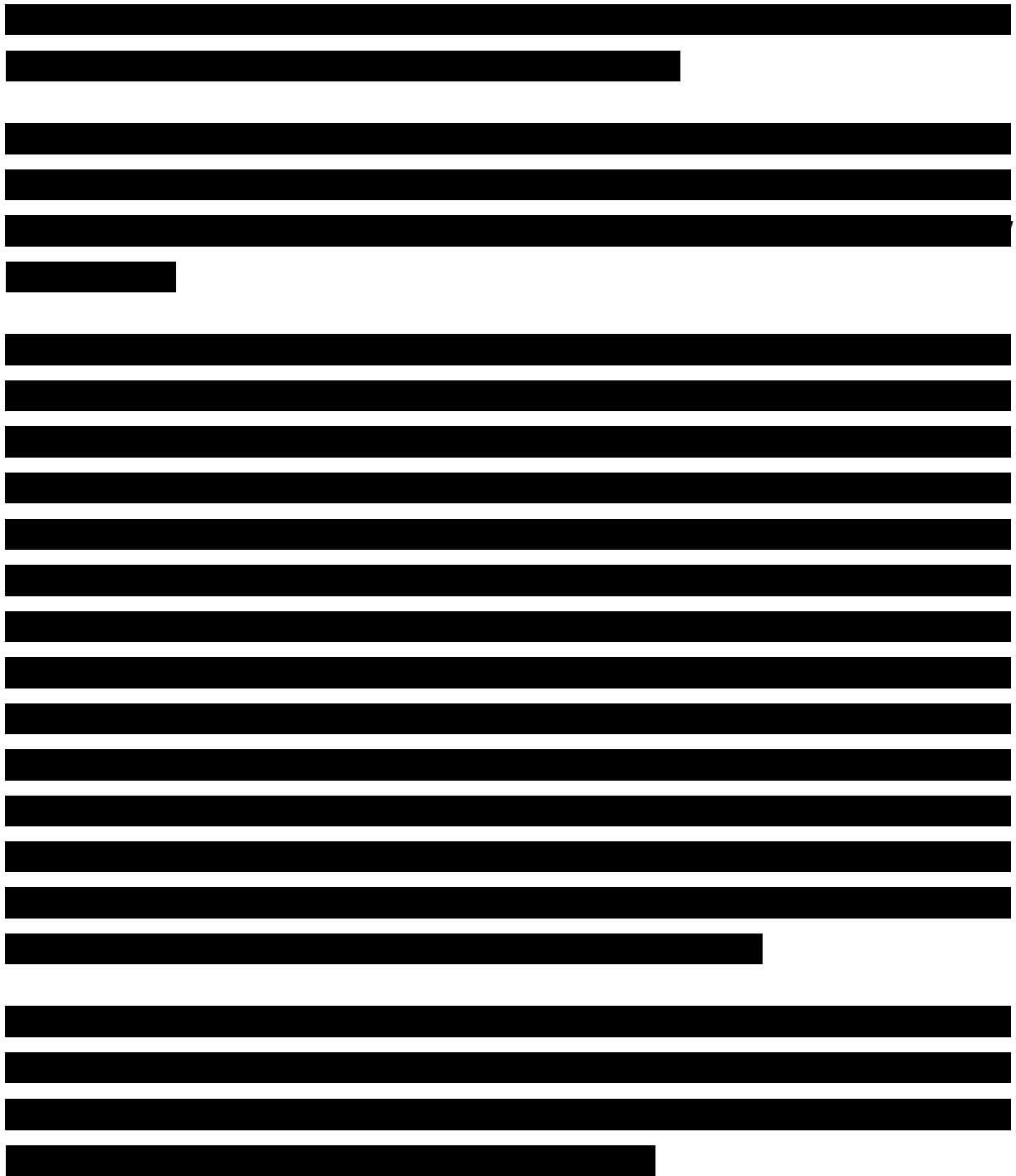
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8.9.5.2. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaniem badanego leku

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych (zestawienie obejmuje wyłącznie liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia, nie obejmuje natomiast liczby zdarzeń).

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych

z zastosowanym leczeniem na podstawie badań *Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006*

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.9.5.3. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 52.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badań Perrot 2006

8.9.5.4. Zaburzenia układu nerwowego

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 53.
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań
 Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.9.5.5. Zaburzenia żołądka i jelit

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zamieszczono omówione wyniki.

Tabela 54.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.9.5.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe dane zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań Rawal 2011, Perrot 2006

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.9.5.7. Badania diagnostyczne

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dane zostały zamieszczone w poniższej tabeli

Tabela 56.
Zmiana parametrów życiowych względem wartości początkowych na podstawie badania *Perrot 2006*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]

8.9.5.8. Tolerancja

[Redacted text block]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Tolerancja terapii oceniana przez chorego w 4-stopniowej na podstawie badania *Perrot 2006*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

8.9.6. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR względem [REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa produktu złożonego TRAM/PAR w porównaniu do terapii [REDACTED] zostało przeprowadzona na podstawie badania *Sawaddiruk 2010*. Natomiast bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR [REDACTED] zostało ocenione na podstawie randomizowanych badań klinicznych: *Fricke 2004*, *Rawal 2011*, *Perrot 2006*.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach: *Fricke 2004*, *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, *Sawaddiruk 2010* włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego TRAM/PAR oceniono według zaleceń GRADE [32]. Szczegółowy opis tej oceny zamieszczono w rozdziale 8.9.3.

Jakość danych została oceniona jako wysoka. Waga wszystkich punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższych tabelach przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 58.
Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TRAM/PAR względem ██████████

██████████	██████████	██████████		██████████		██████████		██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████									
██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████									
██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									

Tabela 59.
Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TRAM/PAR względem ██████████

██████████	██████████	██████████		██████████		██████████		██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-

-



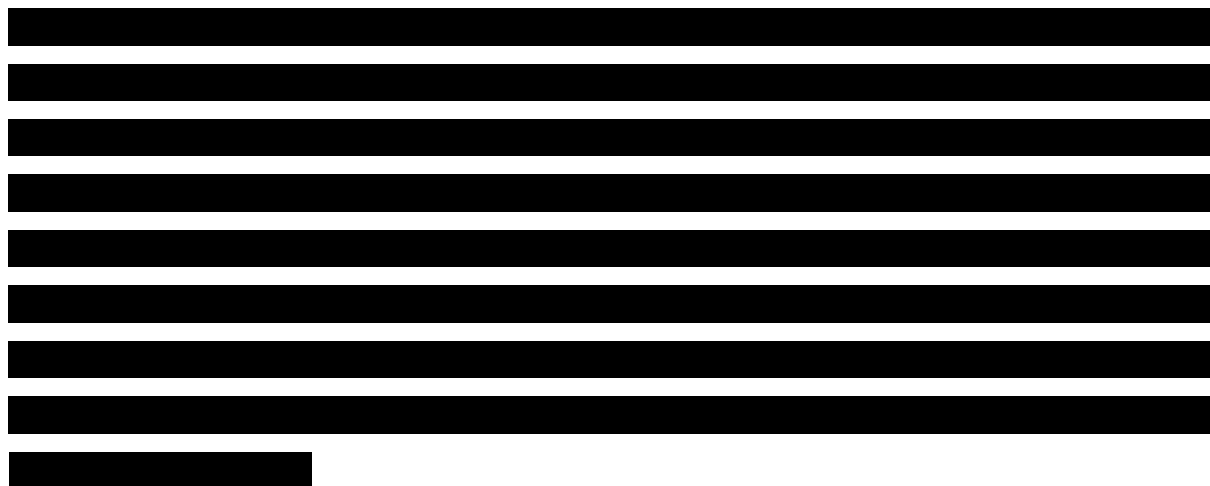
8.9.7. Ocena skuteczności praktycznej TRAM/PAR

W badaniu *Serrie 2011* autorzy zamieścili informację, że dla zmiennych ciągłych podano średnie i SD. Natomiast zgodnie z informacjami zamieszczonymi przy wykresach podawano średnią oraz SEM.

W przypadku rozbieżności między odsetkami a liczbą chorych podanymi w badaniu zdecydowano, że w analizie zostaną uwzględnione jedynie odsetki chorych. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że dane podane w publikacji oraz w poniższej analizie skuteczności, nie są precyzyjne. Uznano jednak, że odsetki chorych są bardziej miarodajne niż liczba chorych.

Dla wyników dotyczących skuteczności przyjęto, że całkowita liczba chorych wynosi 5 108, zamieszczano jednak informacje z publikacji na temat liczby chorych, dla których wyniki są nieznane.

8.9.7.1. Ocena nasilenia bólu



Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania *Serrie 2011*

█	█	█	█	█
				█
█				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Nasilenia bólu w skali NRS (0-10) w podziale na grupy wiekowe na podstawie badania Serrie 2011

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) w podziale ze względu na czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania *Serrie 2011*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

8.9.7.2. Zmniejszenie nasilenia bólu

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Ocena zmniejszenia nasilenia bólu w 5-stopniowej skali VRS w podziale ze względu na grupy wiekowe i czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania *Serrie 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.7.3. Jakość snu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Jakość snu w 5-stopniowej skali VRS na podstawie badania *Serrie 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Poprawa jakości snu w 5-stopniowej skali VRS w podziale ze względu na grupy wiekowe oraz czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania Serrie 2011

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8.9.7.4. Ogólna ocena leczenia według chorego

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Ogólna ocena leczenia według chorego w 4-stopniowej skali VRS w podziale ze względu na grupy wiekowe oraz czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania *Serrie 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

8.9.7.5. Stosowanie leczenia doraźnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Stosowanie doraźnego leczenia przeciwbólowego na podstawie badania *Serrie 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.8. Ocena skuteczności praktycznej TRAM/PAR w podgrupie chorych w wieku wynoszącym co najmniej 65 lat

Na podstawie badania *Mejjad 2011* dokonano również oceny skuteczności praktycznej TRAM/PAR w podgrupie chorych w wieku wynoszącym co najmniej 65 lat. W badaniu tym oceniano nasilenie bólu, zmniejszenie nasilenia bólu, całkowitą kliniczną zmianę odczucia bólu w ocenia chorego, satysfakcję z leczenia oraz stosowanie leczenia doraźnego w czasie 1 miesiąca.

Ocenę skuteczności zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

8.9.8.1. Ocena nasilenia bólu

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania *Mejjad 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[Redacted text block]

8.9.8.2. Zmniejszenie nasilenia bólu

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu lub jego brak (ocena w podstawie 4-stopniowej skali VRS) na podstawie badania *Mejjad 2011*

[Redacted text block]

8.9.8.3. Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu w ocenie chorego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu w ocenie chorego (ocena na podstawie 7-stopniowej skali VRS) na podstawie badania *Mejjad 2011*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8.9.8.4. Satysfakcja chorego leczenia

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73.

Satysfakcja z terapii oceniana przez chorego (ocena w 4-stopniowej skali VRS) na podstawie badania *Mejjad 2011*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.8.1. Stosowanie leczenia doraźnego

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Stosowanie leczenia przeciwbólowego na podstawie badania *Mejjad 2011*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.9. Ocena bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Występowanie zdarzeń niepożądanych w czasie 30 dni na podstawie badania
Serrie 2011

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Mejjad 2011

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.9.11. Ocena bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR na podstawie *French Pharmacovigilance Database*

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Zdarzenia niepożądane raportowane od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2006 przez *French Pharmacovigilance Database*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.9.12. Podsumowanie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR

Ocena skuteczności praktycznej TRAM/PAR została wykonana w oparciu o wyniki dwóch jednoramiennych badań obserwacyjnych *Serrie 2011* (wyniki dla populacji ogólnej) i *Mejjad 2011* (wyniki dla populacji chorych w wieku co najmniej 65 lat). Ocena bezpieczeństwa praktycznego obejmowała wyniki obu badań a dodatkowo uwzględniono również dane z badania *Tavassoli 2009*, w którym przedstawiono wyniki odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w ramach *French Pharmacovigilance Database*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego TRAM/PAR oceniono według zaleceń GRADE [32].

Jakość danych z badań *Serrie 2011* i *Mejjad 2011* oceniono jako średnią. Podstawą do takiej oceny jest ich metodyka (badania obserwacyjne), dla której wyjściową oceną jest jakość niska. W badaniach nie zidentyfikowano dodatkowych czynników

mogących obniżyć jakość wyników. Są to badania na dużej i reprezentatywnej próbie, w których okres obserwacji jest wystarczający, aby zaobserwować wystąpienie punktów końcowych. Jakość badania *Tavassoli 2009* również została oceniona jako niska, ponieważ badanie przedstawia dane odnośnie bezpieczeństwa terapii w praktyce klinicznej, dotyczy dużej próby chorych i długiego okresu obserwacji. Ograniczeniem badania jest mało informacji odnośnie szczegółów dotyczących metodyki jego przeprowadzenia, stosowanej interwencji jednak jest to związane ze specyfiką danych rejestrowych i nie powinno stanowić podstawy do obniżenia jego jakości.

Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną, ponieważ każdy z nich ma kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji we wskazaniu, którego dotyczy analiza.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.10. Ból nowotworowy

W przypadku badania *Ho 2010* analizowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w zmniejszaniu nasilenia bólu przebijającego, natomiast w badaniu *Liu 2012* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w zmniejszaniu bólu neuropatycznego spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory.

8.10.1. Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR

Ocenę skuteczności w przypadku bólu u chorych na nowotwory wykonano na podstawie 2 badań jednoramiennych (*Ho 2010* oraz *Liu 2012*).

8.10.1.1. Nasilenie i zmniejszenie nasilenia bólu

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 78.
Czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego na podstawie badania Ho 2010

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
			[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

Szczegółowe dane zamieszczano w tabeli poniżej.

Tabela 79.
Nasilenie bólu u chorych na nowotwory w skali VAS na podstawie badań Liu 2012 i Ho 2010

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80.
Zmniejszenie nasilenia bólu nowotworowego na podstawie badania *Ho 2010* i *Liu 2012*

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

8.10.2. Ocena bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 81.
Występowanie zdarzeń i działań niepożądanych w leczeniu bólu nowotworowego na podstawie badania Ho 2010 i Liu 2012

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.10.3. Podsumowanie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa klinicznego TRAM/PAR w bólu nowotworowym

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego została oceniona na podstawie wyników 2 jednoramiennych badań eksperymentalnych (badania Liu 2012 i Ho 2010). W przypadku badania Ho 2012 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w zmniejszaniu nasilenia bólu przebijającego natomiast w badaniu Liu 2012 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w zmniejszaniu bólu neuropatycznego spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy badań oceniono według zaleceń GRADE [32]. Jakość danych z badań Liu 2012 i Ho 2010 została oceniona jako niska. Podstawę do takiej oceny stanowi ich metodyka

(jednoramienne badania eksperymentalne). Z badań nie utracono chorych oraz nie zidentyfikowano innych ograniczeń mogących dodatkowo zmniejszać jakość danych.

Wszystkim analizowanym w badaniach punktom końcowym, zarówno w ramach analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa przyznano wagę krytyczną, ponieważ mają kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej terapii.

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

8.11. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych TRAM/PAR oraz TRAM oraz ostrzeżeniach o stosowaniu tych leków

Uzupełniającą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono łącznie na podstawie 10 dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Padolten[®]* [84];
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Poltram[®]* (tramadol w kapsułkach) [86];
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Poltram Retard[®]* (tramadol o przedłużonym uwalnianiu) [85];
- Informacje opracowane przez FDA dotyczące przepisywania produktu złożonego Ultracet[®] [87];
- Informacje opracowane przez FDA dotyczące przepisywania produktu Ultram[®] (tramadol w kapsułkach) [88];
- Informacje opracowane przez FDA dotyczące przepisywania produktu Ultram ER[®] (tramadol o przedłużonym uwalnianiu) [89];
- Ostrzeżenie dotyczące stosowania produktu Ultracet[®] [94];
- Ostrzeżenie dotyczące stosowania produktu Ultram[®] [95];
- Polska wersja zalecanych przez Grupę Roboczą ds. Monitorowania Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych (PhVWP, ang. *Pharmacovigilance Working Party*) zmian w ChPL i ulotce, dotyczących produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tramadol [102, 98].

Wyżej wymienione dokumenty dotyczące produktu złożonego TRAM/PAR zawierały także informacje dotyczące bezpieczeństwa jedynie dla tramadolu bądź jedynie dla paracetamolu. W związku z tym poniższa uzupełniająca analiza bezpieczeństwa przedstawiona jest w zbliżony sposób.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.11.1. Podsumowanie

[Redacted content]

8.12. Uzupelniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego (tramadol/paracetamol – TRAM/PAR) uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR 13.04.2010 r. do 31.08.2012 r.) oraz uzupełnienia przeglądu klinicznego (ang. *addendum to clinical overview*) obejmującego okres od 1.09.2008 r. do 31.12.2012 r. Dane z powyższych dokumentów dotyczą zaburzeń występujących na skutek stosowania analizowanego produktu złożonego, przedstawionych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W raporcie o bezpieczeństwie dla okresu od 13.04.2010 r. do 31.08.2012 r. opisano medycznie potwierdzone działania niepożądane w podziale ze względu na ich ciężkość: ciężkie/inne niż ciężkie (ang. *serious/ nonserious*), jak również w podziale na opisane i nieopisane działania niepożądane (ang. *listed i unlisted*).

Dane z PSUR 13.04.2010 do 31.08.2012r.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane z uzupełnienia przeglądu klinicznego (1.09.2008-31.12.2012 r.)

W powyższym dokumencie przedstawiono skumulowane dane, dotyczące zgłoszonych w okresie od 1.09.2008 r. do 31.12.2012 r. oraz od daty pierwszej rejestracji w 24.09.2006 r. ciężkich oraz innych niż ciężkie działań niepożądanych, pochodzących ze spontanicznie zgłaszanych przypadków.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wniosek

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of 15 horizontal black bars]

9. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- część wyników w badaniach *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004* przedstawiono wyłącznie na wykresach, przez co cechują się one określoną niepewnością;
- nie odnaleziono badań porównujących TRAM/PAR względem terapii skojarzonych TRAM+nieopiodowy lek przeciwbólowy, innych niż TRAM+PAR;
- wyniki z badania *Serrie 2011* przedstawiono w analizie jedynie w postaci odsetków, gdyż istniało duże prawdopodobieństwo, że zamieszczone w publikacji liczby chorych są nieprecyzyjne;
- w badaniu *Serrie 2011* autorzy wskazali, że dla zmiennych ciągłych dane przedstawiono jako średnie i SD, jednak zgodnie z informacjami zamieszczonymi na wykresach podawano średnią oraz SEM;
- badanie *Mejjad 2011* dotyczy jedynie podgrupy grupy chorych, jaką są osoby starsze (powyżej 65 r.ż.);
- do badania *Liu 2012* kwalifikowano chorych z bólem od łagodnego do umiarkowanego, nie podano informacji u jakiej części chorych był ból o nasileniu łagodnym a u jakiej o nasileniu umiarkowanym, zatem badanie to może częściowo nie spełniać kryterium populacji;
- dla oceny skuteczności TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego uwzględniono jedynie wyniki dwóch eksperymentalnych badań jednoramiennych, nie zidentyfikowano natomiast badań dla porównania względem komparatorów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PRAKTYCZNE TRAM/PAR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

BÓL NOWOTWOROWY

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE TRAM/PAR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Załączniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

T		T	T		T	
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T
	L	T	T	T	T	T

T		+	-		-	
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	-

T						

[Redacted text block]

12.1. Sposób finansowania komparatorów

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	Pacjent	Wiek	Płeć	Waga	Ciepłota ciała	Ciężar bólu	Ciężar bólu
	[REDACTED]	+	-	-	-	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	+	-	-	-	[REDACTED]	-

T	L	P	T	T	T	L	P

T	Pacjent	Wiek	Płeć	Waga	Ciepłota ciała	Ciężar bólu	Ciężar bólu
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	L	P	T	T	T	L	P

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-
	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 88

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Health - Related Quality of Life in Patients With Rheumatic Diseases Taking Tramadol 37,5 mg/Acetaminophen 325 mg Tablets; Multicenter, Open-label, Prospective, Observational Study	NCT00642837	Zakończone nieopublikowane	Janssen Korea, Ltd., Korea	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	Ocena poprawy w zakresie jakości życia u chorych stosujących TRAM/PAR doustnie przez 10 do 14 tygodni	Wrzesień 2007	Maj 2008
A Double-blind Comparative Study of JNS013 in Patients With Post-tooth-extraction Pain	NCT00737048	Zakończone nieopublikowane	Janssen Pharmaceutical K.K.	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TRAM/PAR względem TRAM oraz PAR u chorych po zabiegu usunięcia zęba	Marzec 2008	Wrzesień 2008
Ultracet in the Treatment of the Pain of Fibromyalgia	NCT00766675	Zakończone nieopublikowane	Johnson & Johnson Taiwan Ltd	Eksperymentalne, jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRAM/PAR w leczeniu bólu u chorych z fibromialgią	Maj 2008	Marzec 2009
A Study of a Long-term Administration of JNS013 in Patients With Chronic Pain	NCT00736957	Zakończone nieopublikowane	Janssen Pharmaceutical K.K.	Eksperymentalne, jednoramienne	Długookresowa (52 tyg.) ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRAM/PAR w leczeniu bólu przewlekłego słabo kontrolowanego przez NLPZ	Kwiecień 2008	Październik 2009

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2013r.

12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 89.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak/nie (nie odnaleziono danych odnośnie zachorowalności dotyczących występowania bólu nienowotworowego, zarówno przewlekłego jak i ostrego), rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 5, 7.2, 12.2
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ○ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ○ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ○ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ○ metodyki badań 	Tak, rozdziały 8, 12.9
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdziały 8.7, 12.7, 12.8
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 8.9.1, 8.9.2, 8.9.3, 8.9.4, 8.9.5, 8.9.6
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria	Tak, rozdział 8.4.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	selekcji badań pierwotnych do przeglądu	
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 8.3.1, 8.4.1, 12.5, 12.6
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 8.2, 8.3.3, 8.4.3, 12.11
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 8.8, 12.9
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.9
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.9
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.9
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 8.8, 12.9
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.9
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.9
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.9
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 8.9, 8.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdziały 8.11, 8.12

Źródło: opracowanie własne

12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 90.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	(Tramadol OR "K-315" OR "K 315" OR "K315" OR "cg 315e" OR "cg315e" OR "e 381" OR "e 382" OR "e381" OR "e382" OR "u 26225a" OR "u26225a"). ab,kw,nm,ot,ti.	7248
#2	(Acetaminophen OR Acetaminophen OR Hydroxyacetanilide OR Paracetamol OR Acetamidophenol OR "cp 500" OR cp500). ab,kw,nm,ot,ti.	41854
#3	(pain* OR affliction OR cheiragra OR chiragra OR "physical suffering*" OR ache* OR throe OR sore*). ab,kw,ot,ti.	1036148
#4	#1 AND #2 AND #3	872
#5	remove duplicates from 4	571

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 07.03.2013 r.

Tabela 91.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
#1	(Tramadol OR "K-315" OR "K 315" OR "K315" OR "cg 315e" OR "cg315e" OR "e 381" OR "e 382" OR "e381" OR "e382" OR "u 26225a" OR "u26225a") [All text]	1 404
#2	(Acetaminophen OR Acetaminophen OR Hydroxyacetanilide OR Paracetamol OR Acetamidophenol OR "cp 500" OR cp500) [All text]	3 974
#3	(pain* OR affliction OR cheiragra OR chiragra OR "physical suffering*" OR ache* OR throe OR sore*) [All text]	65 882
#4	#1 AND #2 AND #3	252*

*w tym 73 zakładka *Cochrane review*, 11 zakładka *Other review*, 166 zakładka *CENTRAL*, 2 zakładka *Economic evaluations*

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 07.03.2013 r.

12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 92.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Tramadol AND (acetaminophen OR paracetamol)	22
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Tramadol AND pain	255
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Tramadol AND pain	83
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Tramadol AND (acetaminophen OR paracetamol)	54
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	Tramadol AND (acetaminophen OR paracetamol)	9
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	tramadol	251

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 07.03.2013 r.

12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

<i>Chaparro 2012</i> [69]				
METODYKA				
<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): CENTRAL, Medline, EMBASE oraz przeszukanie ręczne referencji z innych przeglądów i rejestrów badań (9 kwietnia 2012 r.)</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 21;</p> <p>Sponsor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • źródło wewnętrzne: UK Cochrane Centre, UK. UK sabbatical residence for IG; • źródła zewnętrzne: Canadian Institutes of Health Grant #MCT-94187 and #MSH-55041 to IG, Canada; IASP J.J. Bonica Trainee Fellowship to LC, USA 				
CEL PRZEGLĄDU				
Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji stosowania terapii złożonej u chorych z bólem neuropatycznym.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, podwójnie zaślepiene; • dotyczące porównania terapii złożonej z 2 lub 3 leków względem placebo i/lub co najmniej jednego aktywnego komparatora; • badania przeprowadzone na populacji dorosłych chorych z bólem neuropatycznym; <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 				
BADANIE	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
<i>Agrawal 2009</i>	nitrogliceryna w aerozolu 0,4 mg + walproinian sodu 20 mg/kg/d	PLC + nitrogliceryna w aerozolu; walproinian sodu + PLC; PLC+PLC	Bolesna neuropatia cukrzycowa	83
<i>Freeman 2007</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC		313
<i>Gilron 2005b</i>	morfina o przedłużonym działaniu 30 mg bid + PLC (tabletki wykonane z laktozy) tid następnie gabapentyna 400 mg + PLC (tabletki wykonane z laktozy) (maks. 3600 mg), następnie morfina o przedłużonym działaniu 15 mg+ gabapentyna 300 mg tid, następnie okres placebo, w którym podawano lorazepam 0,2 mg bid + lorazepam 0,1 mg tid (w całym okresie trwania badania dozwolone stosowanie gabapentyny)		Bolesna neuropatia cukrzycowa/ neuralgia poopryszczkowa	57
<i>Gilron 2009</i>	nortryptylina 10 mg bid + PLC (tabletki wykonane z laktozy), następnie gabapentyna 400 mg tid+ PLC			56

Chaparro 2012 [69]				
	(tabletki wykonane z laktazy) ; gabapentyna 400 mg tid+ nortryptylina (maks. dawka nortryptyliny 100 mg/d)			
<i>Gomez-Perez 1985</i>	nortryptylina 10 mg + flufenazyna 0,5 mg; następnie PLC		Bolesna neuropatia cukrzycowa	24
<i>Gomez-Perez 1996</i>	nortryptylina 10 mg + flufenazyna 0,5 mg; następnie karbamazepina 100-600 mg			16
<i>Hanna 2008</i>	oksykodon CR* 5-80 mg bid	PLC		338
<i>Lynch 2003</i>	amitryptylina 1%, ketamina 0,5%	amitryptylina 1% + ketamina 0,5%; PLC	Bolesna neuropatia cukrzycowa/ neuralgia poopryszczkowa/ uraz nerwu obwodowego	21
<i>Lynch 2005</i>	amitryptylina 2%, ketamina 1%	amitryptylina 2% + ketamina 1%; PLC		92
<i>Tonet 2008</i>	ketamina 10 mg tid + amitryptylina 25 mg/d + karbamazepina 600 mg/d	PLC + amitryptylina 25 mg/d + karbamazepina 600 mg/d	Bolesna neuropatia cukrzycowa/ neuralgia poopryszczkowa/ uraz nerwu obwodowego/ zespół złożonego bólu miejscowego	30
<i>Zin 2010</i>	oksykodon a następnie pregabalina 75-600 mg	PLC a następnie pregabalina 75-600 mg	Bolesna neuropatia cukrzycowa/ neuralgia poopryszczkowa	62
<i>Graf-Radford 2000</i>	amitryptylina 12,5-200 mg, flufenazyna 1-3 mg	amitryptylina 12,5-200 mg + flufenazyna 1-3 mg; PLC (glikopirolan)	Neuralgia poopryszczkowa	50
<i>Barton 2010</i>	baklofen 10 mg + amitryptylina 40 mg + ketamina 20 mg (w postaci żelu)	PLC (w postaci żelu)	Neuropatyczny ból nowotworowy	208
<i>Caraceni 2004</i>	gabapentyna 600-1800 mg	PLC		121
<i>Mercadante 2002</i>	amitryptylina 25 mg przez 3 dni a następnie 50 mg przez kolejne 4 dni	PLC		16
<i>Khoromi 2007</i>	morfina o przedłużonym działaniu 15-90 mg bid	nortryptylina 25-100 mg; morfina o przedłużonym działaniu, średnia dawka 49 mg bid + nortryptylina, średnia dawka 55 mg; benzotropina („aktywne placebo”)	Przewlekła rwa kulszowa	55
<i>Amr 2010</i>	ketamina 80 mg i.v. + gabapentyna 300 mg	sól fizjologiczna i.v. + gabapentyna 300 mg	Uraz kręgosłupa	40
<i>Lopez-D'alexandro 2011</i>	kwas alfa liponowy 600 mg/d, następnie gabapentyna 300 mg/d; następnie kwas alfa liponowy + gabapentyna	3 cykle PLC (mieszanina skrobia-celuloza, 100 mg/d)	Zespół pieczenia jamy ustnej	120

Chaparro 2012 [69]				
<i>McCleane 2000</i>	doksepina 3,3%, kapsaicyna 0,025%	doksepina 3,3% + kapsaicyna 0,025%; PLC	Przewlekły ból neuropatyczny	200
<i>McCleane 2003</i>	morfina 20 mg a następnie L-365, 260 30 mg	morfina 20 mg a następnie L-365, 260 120 mg; PLC		44
<i>Eichenberger 2008</i>	kalcytonina 200 IE	ketamina racemiczna 0,4 mg/kg; kalcytonina 200 IE+ketamina racemiczna 0,4 mg/kg; sól fizjologiczna	Przewlekłe bóle fantomowe kończyn	20
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności TRAM/PAR; • ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia TRAM/PAR 				

*ang. *controlled-release* – kontrolowane uwalnianie

Źródło: opracowanie własne

Dhillon 2010 [71]				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Nie; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, EMBASE, AdisBase (od 1980 r. – 21 lipca 2010); dodatkowo dokonano przeglądu referencji i analizy danych nieopublikowanych;</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 26 (21 badań, w tym 2 metaanalizy badań);</p> <p>Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TRAM/PAR u dorosłych chorych z bólem od umiarkowanego do silnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po zabiegach operacyjnych dentystrycznych, w obrębie jamy brzusznej, ortopedycznych lub w obrębie ręki; • mięśniowo-szkieletowym; • związanym z cukrzycową neuropatią obwodową; • związanym z migreną. 				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące chorych poddanych terapii TRAM/PAR; • selekcja badań na podstawie opisu ich metodyki: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane były duże, dobrze kontrolowane badania z odpowiednią metodyką w zakresie analizy statystycznej; ○ badania dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 				
BADANIE	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
Ból pooperacyjny				
<i>Fricke 2002</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	hydrokodon/paracetamol 10 mg/650 mg, PLC	Po zabiegu dentystrycznym	200
<i>Fricke 2004</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	hydrokodon/paracetamol 10 mg/650 mg; tramadol 50 mg, PLC		456
<i>Jung 2004</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg;	kodeina/paracetamol/ ibuprofen 10 mg/250 mg/200 mg		128
<i>Bourne 2005</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	kodeina/paracetamol 30 mg/300 mg, PLC	Po zabiegu ortopedycznym	153
<i>Smith 2004</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	kodeina/paracetamol 30 mg/300 mg, PLC	Po zabiegu ortopedycznym i w obrębie jamy brzusznej	305

Dhillon 2010 [71]				
<i>Rawal 2004</i> (abstrakt konferencyjny)	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	tramadol 50 mg	Po zabiegu w obrębie ręki	261
<i>Edwards 2002,</i> (metaanaliza 7 nieopublikowanych badań RCT)	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	tramadol 37,5 mg, paracetamol 325 mg, ibuprofen 200 mg, PLC	Po zabiegu dentystrycznym	1 376 (5 badań)
		tramadol 37,5 mg, paracetamol 325 mg, PLC	Po zabiegach ginekologicznych i ortopedycznych	407 (2 badania)
<i>Medve 2001</i> (metaanaliza 3 badań RCT)	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	tramadol 37,5 mg, paracetamol 325 mg, ibuprofen 200 mg, PLC	Po zabiegu dentystrycznym	1 197
Ból mięśniowo-szkieletowy				
<i>Hewitt 2007</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	hydrokodon/paracetamol 7,5 mg/650 mg, PLC	Ból kostki	596
<i>Perrot 2006</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	tramadol 50 mg	Podostry ból dolnego odcinka pleców	99
<i>Mullican 2001</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	kodeina/paracetamol 30 mg/300 mg	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców i zapalenie kości i stawów	462
<i>Alwine 2000</i> (kontynuacja badania <i>Mullican 2001</i>)	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	kodeina/paracetamol 30 mg/300 mg		311
<i>Peloso 2004</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców	336
<i>Ruoff 2003</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC		318
<i>Bennett 2003</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Fibromialgia	313
<i>Lee 2006</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Reumatoidalne zapalenie stawów	267
<i>Emkey 2004</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Zapalenie kości i stawów	306
<i>Silverfield 2002</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Zaostrzenie zapalenia kości i stawów (<i>flare</i>)	308
<i>Rosenthal 2004</i> (podgrupa chorych z badania <i>Silverfield 2002</i>)	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC		113
Ból neuropatyczny				
<i>Freeman 2007</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Dystalna symetryczna obwodowa neuropatia cukrzycowa kończyn dolnych	311
<i>Cha 2009</i> (abstrakt konferencyjny; NCT00634543)	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	gabapentyna		139

Dhillon 2010 [71]				
Bóle migrenowe				
<i>Silberstein 2005</i>	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	PLC	Migrenowy ból głowy	305
Badania obserwacyjne (praktyka kliniczna)				
<i>ELZA</i> (<i>Serrie 2008, Serrie 2009</i> oraz do oceny bezpieczeństwa publikacja <i>Tavassoli 2009</i>)	tramadol/paracetamol		Praktyka kliniczna we Francji (chorzy w większości z bólem mięśniowo-szkieletowym)	1158 lekarzy, 5495 chorych
Dodatkowe informacje				
<p>Powyżej wymieniono jedynie badania włączone przez autorów przeglądu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, nie wskazano natomiast publikacji wykorzystanych przez autorów opracowania do opisu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyki i farmakodynamiki produktu złożonego tramadol/paracetamol; • dawkowania i sposobu przyjmowania leku; • umiejscowienia produktu złożonego tramadol/paracetamol w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego. 				
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> • właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne TRAM/PAR; • ocena skuteczności; • ocena bezpieczeństwa; • ocena efektywności praktycznej <p>W przeglądzie przedstawiono ponadto dane na temat dawkowania i sposobu przyjmowania leku oraz umiejscowienia produktu złożonego tramadol/paracetamol w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego.</p>				

Źródło: opracowanie własne

Romano 2012 [80]				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: nie; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: tak; <p>Klasyfikacja AOTM: IB;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Embase, PubMed/Medline, Google Scholar, Scopus, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews, przeglądarki internetowe Google i Yahoo oraz referencje z przeglądanych badań (1990 r. – 2011 r.)</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 6</p> <p>Sponsor: b/d</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii skojarzonych w porównaniu z placebo bądź monoterapią w leczeniu przewlekłego bólu dolnej części pleców.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w j. angielskim bądź zawierające abstrakt w j. angielskim; • publikacje dotyczące wyników leczenia przewlekłego bólu dolnego odcinka pleców; • publikacje dotyczące leczenia terapią skojarzoną (składającą się z dwóch lub więcej leków) w porównaniu z monoterapią bądź placebo. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 				
BADANIE	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
<i>Romano 2009</i>	celekoksyb 3-6 mg/kg/d + PLC	pregabalina 1 mg/kg/d przez 1. tydzień, następnie 2-4 mg/kg/d + PLC; celekoksyb 3-6 mg/kg/d + pregabalina 1 mg/kg/d przez 1. tydzień, następnie 2-4 mg/kg/d	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców spowodowany wypadnięciem dysku, spondylozą lędźwiową i/lub zwężeniem kanału kręgowego	108
<i>Gatti 2009</i>	oksykodon 5 mg + paracetamol 325 mg/8 godz.	produkt złożony: oksykodon/paracetamol 5 mg/325 mg	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców o nasileniu umiarkowanym do silnego (ból kości i stawów, ból nonyceptywny, ból neuropatyczny)	150
<i>Pota 2007</i>	buprenorfina 3x/d 35 µg/ml, następnie buprenorfina 35 µg/ml + pregabalina 150 mg	buprenorfina 3x/d 35 µg/ml, następnie buprenorfina 35 µg/ml + placebo	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców	22
<i>Khoromi 2007</i>	morfina 15-90 mg	nortryptylina 25-100 mg;	Radikulopatia	61

Romano 2012 [80]				
		morfina 15-90 mg + nortryptylina 25-100 mg; placebo	odcinka lędźwiowego (ból neuropatyczny)	
<i>Peloso 2004</i>	tramadol/paracetamol 37,5-300 mg/325-2600 mg	placebo	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców (ból nonyceptywny)	336
<i>Ruoff 2003</i>	tramadol/paracetamol 37,5-300 mg/325-2600 mg	placebo	Przewlekły ból dolnego odcinka pleców	318
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności; • ocena profilu bezpieczeństwa. 				

Whittle 2011, 2012 [82, 83]
METODYKA
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą (opis przeglądu został opracowany na podstawie dwóch publikacji)</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): OVID Medline (1950 r. – maj 2010 r.), Embase (1980 r. – maj 2010 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library, abstrakty z American College of Rheumatology (ACR) i European League Against Rheumatism (EULAR) z lat 2008-2009, nie stosowano ograniczeń dotyczących języka, w którym opublikowano badania;</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 11</p> <p>Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>
CEL PRZEGLĄDU
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa opioidów w leczeniu bólu spowodowanego reumatoidalnym zapaleniem kości i stawów.
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy powyżej 18 r.ż.; • reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa; • badania oceniające opioidy¹³ (w szczególności tramadolu) lub analgetyki opioidopodobne bez względu na drogę podania, postać leku (o natychmiastowym uwalnianiu oraz o przedłużonym uwalnianiu) lub odstęp między dawkami (np. na żądanie bądź w regularnych odstępach); • interwencja kontrolna: <ul style="list-style-type: none"> ○ placebo ○ inny opioid; ○ nieopiodowy lek przeciwbólowy (w tym NLPZ, paracetamol, neuromodulatory, leki przeciwdepresyjne); ○ ten sam opioid, który stosowano jako interwencja badana, ale podawany inną drogą, w innej postaci bądź w innych odstępach; • badania randomizowane lub quasi-randomizowane z grupą kontrolną (RCT lub CCT*); <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja kontrolna: leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby lub biologiczne lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; • ból pooperacyjny; • badania nieoceniające bólu; • badania, w których nie była możliwa analiza wyników jedynie dla chorych na zapalenie stawów (w przypadku, gdy populacja w badaniu była mieszana, np. chorzy cierpiący na zapalenie stawów oraz

¹³ Ze względu na brak zgodności odnośnie klasyfikacji słabych i silnych opioidów, w przeglądzie przyjęto następujący podział: słabe opioidy (kodeina, tramadol, dekstropropoksyfen, pentazocyna, tylidyna) i silne opioidy (morfina, oksykodon, metadon, fentanyl, hydromorfon, buprenorfina, diamorfina)

Whittle 2011, 2012 [82, 83]				
chorzy cierpiący na inny rodzaj bólu);				
<ul style="list-style-type: none"> • badania w języku innym niż możliwy do przetłumaczenia przez członków 3e <i>Initiative multinational panel</i>. 				
BADANIE	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
Lee 2006	tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	277
Brunnmuller 2004	tylidyna/halokson 50-150 mg/4-12 mg	placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	19
Glowinski 1999	kodeina/paracetamol/diklofenak/ placebo 30 mg/500 mg/50 mg	Diklofenak/PLC	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów, co najmniej umiarkowany	60
Boureau 1991	kodeina/paracetamol 30 mg/500 mg	placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	40
Moran 1991	morfina o przedłużonym uw alnianiu 10-60 mg	placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	20
Saarialho-Kere 1988	propoksyfen/(amitryptylina) 130 mg/(25 mg)	indometacyna placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	16
Hardlin 1979	1. propoksyfen 65 mg 2. pentazocyna 50 mg 3. kodeina 65 mg	1. paracetamol 650 mg 2. aspiryna 65 mg 3. placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	30
Huskisson 1974	1. propoksyfen/ paracetamol 65 mg/650 mg 2. pentazocyna 50 mg 3. kodeina/aspiryna 16 mg/1 mg	1. paracetamol 1g 2. aspiryna 600 mg 3. placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	78
Nuki 1973	pentazocyna 25 mg	placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	40
Hill 1970	kodeina/aspiryna/fenacetyna 16 mg/500 mg/500 mg	1. Saridon® 2. placebo	ból spowodowany reumatoidalnych zapaleniem stawów	40
Bedi 1969	propoksyfen 50 mg (wszyscy chorzy przyjmowali aspirynę 500 mg lub dekstropropoksyfen/aspiryna 50 mg/500 mg	placebo	Ból umiarkowany- silny spowodowany reumatoidalnym zapaleniem stawów	51
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności; • ocena jakości życia; • ocena profilu bezpieczeństwa. 				

*ang. *clinical controlled trial* – kontrolowane badanie kliniczne

Źródło: opracowanie własne

Tabela 93.
Charakterystyka pozostałych przeglądów systematycznych

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
Ból w zapaleniu kości i stawów			
Cepeda 2009, Cepeda 2007 [67, 68]	Ocena skuteczności analgetycznej, wpływu na sprawność fizyczną chorego, czasu działania leku oraz bezpieczeństwa tramadolu lub produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu chorych z bólem spowodowanym przez zapalenie kości i stawów.	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do sierpnia 2005 r.), Medline (1996 r. – do trzeciego tygodnia sierpnia 2005 r.), Embase (1980 r. – do 15 września 2005 r.), baz danych Lilacs (1982 r. do 29 sierpnia 2005 r.)	TRAM w porównaniu z PLC: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Babul 2004</i> • <i>Fleischmann 2004</i> • <i>Malonne 2004</i> TRAM/PAR w porównaniu z PLC: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Emkey 2004</i> • <i>Silverfield 2004</i> Pozostałe badania: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bianchi 2003</i> (TRAM vs PAR) • <i>Wilder-Smith 2001</i> (TRAM vs DKOD (dihydrokodeina)) • <i>Schnitzer 1999</i> (TRAM + NAP (naproksen) vs NAP + PLC) • <i>Pavelka 1998</i> (TRAM vs DIK (dikolfenak)) • <i>Bird 1995</i> (TRAM vs PEN (pentazocyna)) • <i>Jensen 1994</i> (TRAM vs DEKS)
Przewlekły ból dolnej części pleców			
Deshpande 2010 [70]	Ocena skuteczności opioidów w leczeniu przewlekłego bólu dolnej części pleców.	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do maja 2006), CINAHL (1982 r. – maj 2006 r.), PsycINFO (1967 r. – maj 2006 r.), Embase (1980 r. – maj 2007), Medline (1966 r. – maj 2007).	TRAM/PAR w porównaniu z PLC: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Peloso 2004</i> • <i>Ruoff 2003</i> Pozostałe badania: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Schnitzer 2000</i> (TRAM vs PLC) • <i>Jamison 1998</i> (NAP vs OKS (oksykodon) vs MOR (morfina) + OKS)
Morilon 2011 [78]	Przegląd metod leczenia farmakologicznego bólu spowodowanego przewlekłym bólem dolnej części pleców	PubMed (autorzy określili, że zakres wyszukiwania obejmował ostatnie 10 lat, przy czym data publikacji przeglądu to 2010 r.) oraz	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Katz 2003</i> (rofekoksyb – różne dawki vs PLC) • <i>Katz 2004</i> (rofekoksyb – różne dawki vs PLC) • przegląd <i>Reolofs 2008</i> (NLPZ – 65 włączonych)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
	(ból nocyceptywny lub neuropatyczny).	referencje w przeglądanych publikacjach	badań)) <ul style="list-style-type: none"> • przegląd <i>Deshpande 2007</i> (opioidy) • <i>Kalso 2007</i> (fentanyl vs MOR) • <i>Wasan 2005</i> (MOR vs PLC) • <i>Wasan 2006</i> (MOR vs PLC) • <i>Hale 2007</i> (OKS vs PLC) • <i>Katz 2007</i> (OKS vs PLC) • metaanaliza <i>Peniston i Gould 2009</i> (OKS vs PLC) • <i>Allan 2005</i> (fentanyl vs MOR) • <i>Hale 2005</i> (OKS ER vs OKS CR) • <i>Khoromi 2007</i> (MOR vs nortryptylina+MOR vs nortryptylina) • <i>Ghould 2009</i> (OKS vs PLC) • metaanaliza <i>Noble 2010</i> (opioidy – 26 włączonych badań) • metaanaliza <i>Furlan 2006</i> (opioidy – 41 włączonych badań) • <i>Schnitzer 2000</i> (TRAM – różne dawki vs PLC) • metaanaliza <i>Salerno 2002</i> (leki przeciwdepresyjne – 9 włączonych badań) • przegląd <i>Staiger 2003</i> (leki przeciwdepresyjne – 7 włączonych badań) • przegląd <i>Urquhart 2008</i> (leki przeciwdepresyjne – 10 włączonych badań) • <i>Katz 2005</i> (bupropion vs PLC) • <i>Sklijarevski 2009</i> (duloksetyna – różne dawki vs PLC) • <i>Sklijarevski 2010</i> (duloksetyna vs PLC) • <i>Sklijarevski 2008</i> (duloksetyna – różne dawki vs PLC) • <i>Sklijarevski 2010a</i> (duloksetyna – różne dawki vs PLC) • <i>Dickens 2000</i> (paroksetyna vs PLC) • <i>Remmers 2000</i> (pregabalina vs PLC) • <i>Yaksi 2007 2007</i> (gabapentyna + standardowe leczenie vs standardowe leczenie) • <i>Levendoglu 2004</i> (gabapentyna vs PLC) • <i>Khoromi 2005</i> (topiramet vs difenhydramina)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Levin i Moseikin 2009</i> (lidokaina+diklofenak vs diklofenak) • <i>Gimble 2003</i> (lidokaina + lek przeciwbólowy) • <i>Keitel 2001</i> (plastry rozgrzewające Capsicum vs PLC) • <i>przegląd Van Tudler 2003</i> (leki zwiotczające – 30 badań włączonych)) • <i>Matsudaira 2009</i> (limaprost vs etodolak) • <i>Tafazal 2007</i> (donosowa kalcytonina łososiowa vs PLC) • <i>Waikakul i Waikakul 2000</i> (metylokobalamina vs interwencja kontrolna – b/d) • <i>Gatti 2009</i> (pregabalina vs oksykodon vs oksykodon +pregabalina) • <i>Gatti 2009a</i> (oksykodon +paracetamol vs oksykodon +paracetamol + gabapentyna) • <i>Pota 2007</i> (buprenorfina + pregabalina vs buprenorfina + PLC) • <i>Ruoff 2003</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Peloso 2004</i> (TRAM/PAR vs PLC)
Ból nienowotworowy			
Furlan 2011 [73]	<p>Porównanie wyników badań randomizowanych, z których przed randomizacją wykluczono chorych potencjalnie mogących nie odpowiadać na leczenie lub mogących nie tolerować badanego leku (badania EERW) względem badań, w których nie wykonywano takiego wykluczenia (badania non-EERW). Drugorzędowym celem przeglądu było porównanie słabych względem silnych opioidów, podgrup ze względu na typ bólu oraz</p>	<p>Medline (1960 r. – lipiec 2009 r.), Embase (1988 r. – lipiec 2009), CENTRAL, referencje w przeglądanych publikacjach</p>	<p>Ból neuropatyczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Norrbrink i Lundeberg 2009</i> (TRAM vs PLC) • <i>Frank 2008</i> (DKOD vs nabilon) • <i>Khoromi 2007</i> (MOR vs nortryptylina vs MOR/nortryptylina) • <i>Simpson 2007</i> (fentanyl vs PLC) • <i>Giltron 2005</i> (MOR vs MOR/gabapentyna vs gabapentyna) • <i>Boureau 2003</i> (TRAM vs PLC) • <i>Gimbel 2003</i> (OKS vs PLC) • <i>Watson 2003</i> (OKS vs PLC) • <i>Raja 2002</i> (MOR lub metadon vs nortryptylina lub dezypramina vs PLC) • <i>Harke 2001</i> (MOR vs PLC) • <i>Huse 2001</i> (MOR vs PLC)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
	ocena skuteczności opioidów względem placebo.		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sindrup 1999</i> (TRAM vs PLC) • <i>Watson i Babul 1999</i> (OKS vs PLC) • <i>Harati 1998</i> (TRAM vs PLC) • Ból spowodowany zapaleniem kości i stawów: • <i>Beaulieu 2009</i> (TRAM vs DIK) • <i>Schein 2008</i> (TRAM vs PLC – różne dawki) • <i>Thorne 2008</i> (TRAM vs PLC) • <i>Burch 2007</i> (TRAM vs PLC) • <i>Kosinski 2007</i> (TRAM vs PLC – różne dawki) • <i>Gana 2006</i> (TRAM vs PLC – różne dawki) • <i>Kivits 2006</i> (oksymorfon – różne dawki vs PLC) • <i>Langford 2006</i> (fentanyl vs PLC) • <i>Chindalore 2005</i> (OKS vs OKS/naltrekson – różne dawki vs PLC) • <i>Markenson 2005</i> (OKS vs PLC) • <i>Matsumoto 2005</i> (oksymorfon – różne dawki vs PLC) • <i>Zautra 2005</i> (OKS vs PLC) • <i>Babul 2004</i> (TRAM vs PLC) • <i>Emkey 2004</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Caldwell 2002</i> (MOR – różne dawki vs PLC) • <i>Silverfield 2002</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Fleischmann 2001</i> (TRAM vs PLC) • <i>Peloso 2000</i> (KOD vs PLC) • <i>Roth 2000</i> (OKS – różne dawki vs PLC) • <i>Caldwell 1999</i> (OKS/PAR vs OKS vs PLC) • <i>Schnitzer 1999</i> (TRAM/NAP vs PLC) • <i>Pavelka 1998</i> (TRAM vs DIK) • <i>Roth 1998</i> (TRAM vs PLC) • <i>Kjaersgaard-Andersen 1990</i> (KOD/PAR vs PAR) • <i>Parr 1989</i> (DEKS/PAR vs DIK) • <i>Vlok i Van Vuren 1987</i> (KOD/IBU/PAR vs IBU) • <i>Salzman i Brobyn 1983</i> (propoksyfen vs suprofen) • Ból reumatoidalny: • <i>Lee 2006</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Glowinski i Boccard 1999</i> (KOD/PAR vs DIK/PLC)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Boureau i Boccard 1991</i> (KOD vs PLC) • <i>Moran 1991</i> (MOR vs PLC) Ból mięśniowo-szkieletowy: • <i>Ma 2008</i> (OKS vs PLC) • <i>Ruoff 1999</i> (TRAM vs PLC – różne dawki) • <i>Moulin 1996</i> (MOR vs PLC) Ból pleców • <i>Vorsanger 2008</i> (TRAM vs PLC – różne dawki) • <i>Hale 2007</i> (oksymorfon vs PLC) • <i>Portenoy 2007</i> (fentanyl vs PLC) • <i>Webster 2006</i> (OKS vs OKS/naltrekson – różne dawki vs PLC) • <i>Peloso 2004</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Ruoff 2003</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Schnitzer 2000</i> (TRAM vs PLC) • <i>Jamison 1998</i> (OKS/MOR vs OKS/NAP) Ból spowodowany fibromialgią: • <i>Bennet 2003</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Russel 2000</i> (TRAM vs PLC) Ból pooperacyjny • <i>Wu 2008</i> (MOR vs meksyletyna vs PLC) Inne rodzaje bólu: • <i>Landau 2007</i> (buprenorfina vs PLC) • <i>Maier 2002</i> (MOR vs PLC) • <i>Sheather-Reid i Cohen 1998</i> (KOD vs IBU vs PLC) • <i>Arkininstall 1995</i> (KOD vs PLC) • <i>Gobel i Stadler 1995</i> (TRAM vs klomipramina +/- lewomepromazyna)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
<p>Papaleontiou 2010 [79]</p>	<p>Podsumowanie istniejących dowodów odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa oraz nadużywania bądź nieprawidłowego stosowania opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego u starszych chorych.</p>	<p>Medline (Ovid), PubMed, MD Consult, CINAHL i bazy Cochrane Controlled Trial, referencje w przeglądanych publikacjach (od 1 stycznia 1980 do 1 lipca 2009)</p>	<p>Ból spowodowany zapaleniem kości i stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Karlsson i Berggren 2009</i> (buprenorfina vs TRAM – różne dawki) • <i>Beaulieu 2008</i> (TRAM – różne dawki vs DIK) • <i>Choquette 2008</i> (fentanyl) • <i>Burch 2007</i> (TRAM vs PLC) • <i>Choi 2007</i> (TRAM/PAR – dwuramienne; różne dawki) • <i>Hale 2007</i> (hydromorfon vs OKS) • <i>Vorsanger 2007</i> (TRAM vs PLC) • <i>Kivitz 2006</i> (OKS vs PLC) • <i>Langford 2006</i> (fentanyl vs PLC) • <i>Sasaki 2007</i> (MOR – różne dawki) • <i>Markenson 2005</i> (OKS vs PLC) • <i>Loet 2005</i> (fentanyl) • <i>Kjaersgaard-Andersen 1990</i> (KOD/PAR vs PAR) • <i>Zatura 2005</i> (OKS vs PLC) • <i>Matsumoto 2005</i> (oksymorfon vs OKS vs PLC) • <i>Babul 2004</i> (TRAM vs PLC) • <i>Emkey 2004</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Mallone 2004</i> (TRAM vs PLC) • <i>Mongin 2004</i> (TRAM – różne dawki) • <i>Rosenthal 2004</i> (TRAM/PAR + NLPZ vs PLC + NLPZ) • <i>Caldwell 2002</i> (MOR – różne dawki vs PLC) <i>Peloso 2000</i> (KOD vs PLC) • <i>Silverfield 2002</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Fleischmann 2001</i> (TRAM vs PLC) • <i>Schnitzer 1999</i> (TRAM/NAP vs PLC/NAP) • <i>Roth 2000</i> (OKS – różne dawki vs PLC) • <i>Roth 1998</i> (TRAM vs PLC) • <i>Salzman i Brobyn 1983</i> (propoksyfen vs suprofen) <p>Reumatoidalne zapalenie stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Berliner 2007</i> (fentanyl) • <i>Ytterberg 1998</i> (KOD vs OKS vs KOD/OKS) <p>Ból pleców:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Peniston i Gould 2009</i> (fentanyl vs OKS vs PLC)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ringe 2002</i> (fentanyl) <p>Ból neuropatyczny</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hanna 2008</i> (OKS/gabapentyna vs gabapentyna/PLC) • <i>Boureau 2003</i> (TRAM vs PLC) • <i>Watson 2003</i> (OKS vs PLC – benzotropina) • <i>Raja 2002</i> (MOR lub metadon vs nortryptylina lub dezypramina) • <i>Watson i Babul 1998</i> (OKS vs PLC) <p>Ból neuropatyczny lub nieneuropatyczny</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gatti 2009</i> (OKS/PAR) • <i>Mariconti i Collini 2008</i> (TRAM) • <i>Franco i Seoane 2002</i> (fentanyl)
<p>Furlan 2006 [74]</p>	<p>Porównanie skuteczności opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego z innymi lekami oraz z placebo; określenie, który z rodzajów bólu nienowotworowego lepiej odpowiada na leczenie opioidami; ocena najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów.</p>	<p>Przegląd do maja 2005 r.: Medline (1960 r. – maj 2005), Embase (1988 r. – maj 2005 r.), the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register – CENTRAL, ACP Journal Club, DARE, referencje w przeglądanych publikacjach.</p>	<p>Ból neuropatyczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Boureau 2003</i> (TRAM vs PLC) • <i>Gimbel 2003</i> (OKS vs PLC) • <i>Watson 2003</i> (OKS vs PLC) • <i>Raja 2002</i> (MOR lub metadon vs nortryptylina lub dezypramina) • <i>Harke 2001</i> (MOR vs PLC) • <i>Sindrup 1999</i> (TRAM vs PLC) • <i>Harati 1998</i> (TRAM vs PLC) • <i>Watson i Babul 1998</i> (OKS vs PLC) • <i>Gobel 1995</i> (TRAM vs klomipramina +/- lewomepromazyna) <p>Ból pooperacyjny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Huse 2001</i> (MOR vs PLC) <p>Ból spowodowany zapaleniem kości i stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Babul 2004</i> (TRAM vs PLC) • <i>Emkey 2004</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Caldwell 2002</i> (MOR – różne dawki vs PLC) • <i>Silverfield 2002</i> (TRAM/PAR vs PLC) • <i>Fleischmann 2001</i> (TRAM vs PLC) • <i>Peloso 2000</i> (KOD vs PLC)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
			<ul style="list-style-type: none"> • Roth 2000 (OKS vs PLC) • Caldwell 1999 (OKS/PAR vs OKS vs PLC) • Schnitzer 1999 (TRAM/NAP vs NAP/PLC) • Roth 1998 (TRAM vs PLC) • Pavelka 1998 (TRAM vs DIK) • Kjaersgaard-Andersen 1990 (KOD/PAR vs PAR) • Vlok 1987 (KOD/IBU/PAR vs IBU) • Parr 1989 (DEKS/PAR vs DIK) • Salzman i Brobyn 1989 (propoksyfen vs suprofen) <p>Ból mięśniowo-szkieletowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruoff 1999 (TRAM vs PLC) • Moulin 1996 (MOR vs PLC) <p>Ból pleców:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peloso 2004 (TRAM/PAR vs PLC) • Ruoff 2003 (TRAM/PAR vs PLC) • Schnitzer 2000 (TRAM vs PLC) • Jamison 1998 (OKS/MOR vs OKS/NAP) <p>Ból reumatoidalny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glowinski 1999 (KOD/PAR vs PLC) • Boureau 1991 (KOD/PAR vs PLC) • Moran 1991 (MOR vs PLC) <p>Ból spowodowany fibromialgią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bennet 2003 (TRAM/PAR vs PLC) • Russel 2000 (TRAM vs PLC) <p>Inne rodzaje bólu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maier 2002 (MOR vs PLC) • Sheather-Reid 1998 (KOD vs IBU vs PLC) • Arkinstall 1995 (KOD vs PLC)
<p>Moore 2005 [77]</p>	<p>Ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego.</p>	<p>Medline (1966 r. – sierpień 2004 r.), Embase (1980 r. – sierpień 2004 r.), Cochrane Library (do sierpnia 2004 r.), Oxford Pain Relied Data-Base (1950 r. – 1994)</p>	<p>Ból spowodowany zapaleniem stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adler 2002 (TRAM 1x/dzień vs TRAM) • Caldwell 2002 (MOR – różne dawki vs PLC) • Silverfield 2002 (TRAM/PAR vs PLC) • Peloso 2000 (KOD vs PLC) • Roth 2000 (OKS vs PLC)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cadwell 1999</i> (OKS CR vs OKS IR* vs OKS/PAR vs PLC) • <i>Schnitzer 1999</i> (TRAM vs PLC) • <i>Roth 1998</i> (TRAM vs PLC) • <i>Jensen 1994</i> (TRAM vs DKS (dekstropoksyfen)) • <i>Boissier 1992</i> (DKS/PAR vs KOD/PAR) • <i>Doak 1992</i> (KOD vs PLC vs IBU/KOD vs IBU) • <i>Lloyd 1992</i> (DKOD vs DKS/PAR) • <i>Boureau 1991</i> (KOD/PAR vs PLC) • <i>Kjaersgaard-Andersen 1990</i> (KOD/PAR vs PAR) • <i>Parr 1989</i> (DKS/PAR vs DIK) • <i>Anonymous 1972</i> (DKOD vs PEN) <p>Ból mięśniowo-szkieletowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mullican 2001</i> (TRAM/PAR vs KOD/PAR) • <i>Schnitzer 2000</i> (TRAM vs PLC) • <i>Hale 1999</i> (OKS CR vs OKS IR) • <i>Ruoff 1999</i> (TRAM – różne dawki) • <i>Muller 1998</i> (KOD/PAR vs TRAM) • <i>Scorge 1997</i> (TRAM SR** vs TRAM) • <i>Moulin 1996</i> (MOR vs benzotropina) • <i>Arkinstall 1995</i> (KOD vs PLC) • <i>Thurel 1991</i> (KOD/PAR vs DKS/PAR) • <i>Orö 1984</i> (meptazinol vs DKS/PAR) <p>Ból neuropatyczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Raja 2002</i> (MOR lub metadon vs nortryptylina lub dezypramina) • <i>Harke 2001</i> (karbamezapina vs PLC; MOR SR vs PLC) • <i>Sindrup 1999</i> (TRAM SR vs PLC) • <i>Harati 1998</i> (TRAM vs PLC) • <i>Watson 1998</i> (OKS CR vs PLC) <p>Inne rodzaje bólu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Maier 2002</i> (MOR SR vs PLC) • <i>Petrone 1999</i> (TRAM różne dawki) • <i>Rauck 1994</i> (TRAM vs KOD/PAR)

Publikacja	Cel	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Włączone badania
Ból spowodowany fibromialgią			
Roskell 2011 [81]	Porównanie skuteczności leków stosowanych w leczeniu bólu spowodowanego fibromialgią, ocena przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane.	Medline (PubMed), Embase (Dialog), Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL, American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, National Fibromyalgia Research Association (do lutego 2009 r.)	TRAM/PAR vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bennet 2003</i> Duloksetyna vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ruszel 2008</i> • <i>Arnold 2005</i> Fluoksetyna vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Arnold 2002</i> • <i>Goldenberg 1996</i> (vs leki przeciwdepresyjne) • <i>Wolfe 1994</i> Gabapentyna vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Arnold 2007</i> Milnacipran (różne dawki) vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mease 2009</i> • <i>Clauw 2008</i> • <i>Gendreau 2005</i> Pramipeksol vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Holman i Myers 2005</i> Pregabalina (różne dawki) vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Arnold 2008</i> • <i>Mease 2008</i> • <i>Crofford 2005</i> Amitriptylina vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Heymann 2001</i> • <i>Carette 1995</i> • <i>Scudds 1988</i> • <i>Carette 1986</i> Amitriptylina/ Cyklobenzapryna vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Carette 1994</i> Cyklobenzapryna vs PLC <ul style="list-style-type: none"> • <i>Quimby 1989</i> • <i>Bennet 1988</i>

*IR, ang. *immediate-release* – natychmiastowe uwalnianie

**SR, ang. *sustained-release* – przedłużone uwalnianie

Źródło: opracowanie własne

12.7. Charakterystyka przeglądów badań nieopublikowanych

<i>McQuay 2003, Edwards 2002, Medve 2001</i> [72, 75, 76]			
METODYKA			
<p>Edwards 2002 (przeгляд systematyczny z metaanalizą) wraz z dodatkową publikacją McQuay 2003 oraz publikacją nie będącą przeglądem systematycznym Medve 2001 uwzględniająca wyniki trzech spośród 7 badań włączonych do przeglądu Edwards 2002</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu Edwards 2002, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Nie; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: tak (w opracowaniu podano informację, że dokonano oceno wiarygodności badań zgodnie z 5-punktową skalą Jadad, jednak wyniki tej oceny nie zostały jednak zamieszczone w publikacji); 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTM: <i>Edwards 2002</i> (IA), <i>McQuay 2003</i> (dodatkowa publikacja do przeglądu <i>Edwards 2002</i>) oraz <i>Medve 2001</i> (ocena jest niemożliwa ze względu na brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji);</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline (kwiecień 2000);</p> <p>Łączna liczba publikacji włączonych: 7: <i>Edwards 2002</i> i <i>McQuay 2003</i>: 7 publikacji; <i>Medve 2001</i>: 3;</p> <p>Sponsor: <i>Edwards 2002</i>: The R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (Raritan, New Jersey), Pain Research Funds</p>			
CEL PRZEGLĄDU			
<p>McQuay 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu złożonego TRAM/PAR w porównaniu z jego składowymi w leczeniu bólu po usunięciu zębów lub pooperacyjnego. <p>Edwards 2002:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu złożonego TRAM/PAR w pojedynczej dawce w porównaniu do placebo w leczeniu ostrego bólu po usunięciu zębów lub pooperacyjnego (badany schemat porównano także z ibuprofenem, paracetamolem i tramadolem); • ocena korzyści wynikających ze stosowania produktu złożonego TRAM/PAR w porównaniu do korzyści wynikających ze stosowania jego składowych; • ocena potencjalnych różnic w danych chorych przy wykorzystaniu różnych skali pomiaru bólu. <p>Medve 2001</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności, bezpieczeństwa, a także czasu działania produktu TRAM/PAR w leczeniu ostrego bólu po usunięciu zębów. 			
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ			
<ul style="list-style-type: none"> • Brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań: w publikacjach <i>Edwards 2002</i> i <i>McQuay 2003</i> dane z badań zostały dostarczone przez ośrodek badawczy The R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute. 			
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
TRAM/PAR 75 mg/650 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 75 mg • PAR 650 mg • IBU 400 mg • PLC 	Ból po usunięciu zębów	249
TRAM/PAR 75 mg/650 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 75 mg 	Ból po usunięciu	249

McQuay 2003, Edwards 2002, Medve 2001 [72, 75, 76]			
	<ul style="list-style-type: none"> • PAR 650 mg • IBU 400 mg • PLC 	zębów	
TRAM/PAR 75 mg/650 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 75 mg • PAR 650 mg • IBU 400 mg • PLC 	Ból po usunięciu zębów	397
TRAM/PAR 75 mg/650 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 75 mg • PAR 650 mg • IBU 400 mg • PLC 	Ból po usunięciu zębów	400
TRAM/PAR 75 mg/650 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 75 mg • PAR 650 mg • IBU 400 mg • PLC 	Ból po usunięciu zębów	400
TRAM/PAR 112,5 mg/975 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 112,5 mg • PAR 975 mg • PLC 	Ból po operacji ginekologicznej	199
TRAM/PAR 112,5 mg/975 mg	<ul style="list-style-type: none"> • TRAM 112,5 mg • PAR 975 mg • PLC 	Ból po operacji ortopedycznej	200
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności; • ocena bezpieczeństwa. 			

12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.8.1. Badanie dla porównania TRAM/PAR vs ██████████

Sawaddiruk 2010 [99]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja komputerowa;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: lek był oznaczony unikalnym numerem nadrukowanym na każdej butelce i zapakowany zgodnie z sekwencją randomizacji. Badacz przydzielał numer kodu leku do poszczególnych chorych według rosnącej kolejności, informacja o kodzie randomizacji została umieszczona w zapieczętowanej kopercie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono chorych;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem): tak,</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1;</p> <p>Okres obserwacji: chorzy ukończyli badanie w momencie, gdy w ciągu 48 godzin od przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego nie doszło do wystąpienia zdarzeń niepożądanych ograniczających leczenie;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej <0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostry ból pooperacyjny po planowanym zabiegu chirurgicznym górnej kończyny z blokadą splotu ramiennego (z dojścia nadobojczykowego) wykonany w szpitalu Maharaj Nakorn Chiang Mai; • I-II stopień wg klasyfikacji ASA. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża; • nadwrażliwość na tramadol lub paracetamol; • uzależnienie od leków; • choroba wątroby; • uzależnienie od alkoholu. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR 75 mg/ 650 mg)	Grupa kontrolna (TRAM+PAR 100 mg/ PAR 1000 mg)
Liczba chorych	87	93
Mężczyźni, n (%)	48 (55,2)	54 (58,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,69 (14,38)	38,81 (14,72)*
Waga, średnia (SD) [kg]	59,17 (11,37)	61,97 (8,94)**
Wzrost, średnia (SD) [cm]	165,66 (7,51)	165,23 (6,96)**

Sawaddiruk 2010 [99]
INTERWENCJA
Interwencja badana: TRAM/PAR (ULTRACET™) W ramach znieczulenia pooperacyjnego po zabiegu chirurgicznym podawano produkt złożony TRAM/PAR 75 mg/650 mg (dawka łączna składająca się z 2 tabletek, w których dawka wynosiła 37,5 mg oraz 325 mg)
Interwencja kontrolna: TRAM+PAR W ramach znieczulenia pooperacyjnego po zabiegu chirurgicznym podawano tramadol w dawce 100 mg i paracetamol w dawce 1000 mg. Blokadę splotu ramiennego (z dojścia nadobojczykowego) wykonano z zastosowaniem lidokainy 2% 15 ml i lidokainy 2% z adrenaliną 10 ml. Ponadto chorzy, u których wynik na skali VRS był wyższy niż 3, otrzymywali dożylnie morfinę.
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none">• nasilenie bólu oceniane w skali VRS;• stosowanie leczenia doraźnego (morfiny);• profil bezpieczeństwa. W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.

*p=0,957; **p=0,068; ***p= 0,691

12.8.2. Badania dla porównania TRAM/PAR vs [REDACTED]

<i>Fricke 2004 [90]</i>
METODYKA
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (w analizie nie uwzględniono danych dla grupy przyjmującej placebo)
Opis metody randomizacji: tak, listy wygenerowane losowo przez komputer, randomizacja blokowa (6 permutowanych bloków);
Zaślepienie: tak, podwójne
Opis metody zaślepienia: leki podawano w identycznie wyglądających tabletek powlekanych; wszystkie badane leki musiały spełniać wymagania dotyczące stabilności i rozpuszczalności, leki znajdowały się w buteleczkach z etykietkami z kodem leku, w każdej znajdowały się 2 tabletki leku, badacze przypisywali kod leku chorym w kolejności rosnącej; kody przydziału do grupy znajdowały się w zapieczętowanej kopercie, która mogła zostać otwarta jedynie w wyjątkowych sytuacjach;
Opis utraty chorych z badania:
TRAM/PAR: utracono 8 [#] (5,2%) chorych: 1 (0,7%) chory z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (krwawienie niezwiązane z zastosowanym leczeniem), 8 (5,2%) chorych ze względu na zastosowanie doraźnego środka przeciwbólowego zanim ból powrócił do wartości początkowej; TRAM: ogółem utracono 3 [#] (2,0%) chorych, w tym 1 (0,7%) chory z powodu wystąpienia działań niepożądanych (nudności związane z zastosowanym leczeniem), 3 (2,0%) chorych ze względu na zastosowanie doraźnego środka przeciwbólowego zanim ból powrócił do wartości początkowej
Skala Jadad: 5/5
Wyniki dla populacji ITT: tak
Klasyfikacja AOTM: IIA
Sponsor: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
Liczba ośrodków: b/d
Okres obserwacji: 6 godzin
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla $p < 0,05$
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
POPULACJA
Kryteria włączenia:
<ul style="list-style-type: none">• 18-75 r.ż.;• zaplanowany zabieg usunięcia co najmniej 2 górnych lub dolnych zatrzymanych trzecich zębów trzonowych (łącznie z usunięciem kości co najmniej dwóch zębów trzonowych);• wynik w 4-stopniowej skali Likerta oceniającej stopień bólu: 2-3 (0 – brak, 1 – łagodny, 2 – umiarkowany, 3 – silny) w ciągu 5 godzin po zabiegu usunięcia zęba;• co najmniej 50-mm wynik w 100-mm skali VAS (oceniającej stopień bólu (0 – brak bólu, 100 – ból nie do zniesienia), w ciągu 5 godzin po zabiegu.
Kryteria wykluczenia:
<ul style="list-style-type: none">• ciąża, karmienie piersią;• poważny problem zdrowotny;• przeciwwskazania do stosowania badanych leków;• niepowodzenie leczeniem tramadolem lub tramadolem/paracetamolem;• stosowanie leku lub urządzenia medycznego w ramach badan klinicznych w czasie 30 dni przed badaniem;• stosowanie NLPZ w ciągu 3 dni przed badaniem;• stosowanie leków przeciwbólowych w ciągu 24h przed badaniem (innych niż leki znieczulające

Fricke 2004 [90]			
o krótkotrwałym działaniu stosowane w okresie okołoperacyjnym).			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR)	Grupa kontrolna (TRAM)	
Liczba chorych	153	152	
Mężczyźni, n (%)	59 (38,6)	57 (37,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	21,5 (3,0)	21,8 (4,3)	
Rasa, n (%)	Biała	138 (90,2)	133 (87,5)
	Czarna	5 (3,3)	6 (3,9)
	Azjatycka	8 (5,2)	11 (7,2)
	Inna	2 (1,3)	2 (1,3)
Usunięte zęby trzonowe, n (%)	Dwa	3 (2,0)	10 (6,6)
	Trzy	24 (15,7)	19 (12,5)
	Cztery	126 (82,4)	123 (80,9)
Wskaźnik urazu*, n (%)	Umiarkowany	31 (20,3)	45 (29,6)
	Silny	122 (79,7)	107 (70,4)
Nasilenie bólu w skali VAS, średnia (SD) [mm]**	72,1 (11,8)	72,2 (11,6)	
Nasilenie bólu, n (%)	Umiarkowane	110 (71,9)	100 (65,8)
	Silne	43 (28,1)	52 (34,2)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: TRAM/PAR Przed zabiegiem chorym podano lidokainę i epinefrynę 0,01 mg/ml oraz podtlenek azotu; po zabiegu: produkt złożony (tramadol/paracetamol), całkowita dawka: 75 mg/650 mg.</p> <p>Interwencja kontrolna: TRAM Przed zabiegiem chorym podano lidokainę i epinefrynę 0,01 mg/ml oraz podtlenek azotu; po zabiegu: tramadol, całkowita dawka: 100 mg.</p> <p>Chorzy w obu grupach mogli przyjąć lek stosowany doraźnie, inny niż lek zawierający tramadol lub paracetamol w każdym momencie okresu obserwacji. Zalecano jednak chorym, aby odczekali co najmniej 1 godz. od przyjęcia badanego leku oraz do momentu powrotu bólu do wartości początkowej przed zastosowaniem leczenia doraźnego.</p> <p>Pojedyncza dawka badanego leku była podawana średnio 145 minut po zabiegu usunięcia zębów.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólu (PID i SPID) w skali Likerta; • zmniejszenie nasilenia bólu: o co najmniej 12 punktów, zmniejszenie nasilenia bólu w skali Likerta, PRID, TOTPAR oraz SPRID, czas do wystąpienia odczuwalnego i znaczącego zmniejszenia nasilenia bólu; • stosowanie leczenia doraźnego; • ocena terapii przez chorego • profil bezpieczeństwa. <p>W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.</p>			

#wyniki dla utraty ogółem jest mniejszy niż suma jego składowych, nie można jednoznacznie wskazać przyczyny takiej rozbieżności;

*wskaźnik odzwierciedla stopień urazu po zabiegu (nie bólu), stopień ten oceniany jest przez chirurga szczękowego jako łagodny, umiarkowany lub silny;

**w skali VAS 0 oznacza brak bólu, 100 – ból nie do zniesienia

Perrot 2006 [96]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja 1:1, blokowa, lista wygenerowana w Biometric Department of Grünenthal GmbH, Aachen, Niemcy przez osobę niezaangażowaną w prowadzenie badania.</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: Chorego przypisywano do danej grupy, przydzielając mu jeden z dostępnych numerów leków w porządku rosnącym w każdym ośrodku. Ze względu na różne postacie leku próba została zamaskowana z użyciem techniki double-dummy, co oznacza, że za jednostkę leku przyjęto 1 tabletkę produktu złożonego + 1 kapsułkę placebo lub 1 tabletkę placebo + 1 kapsułkę tramadolu. Wszystkie substancje aktywne i placebo zostały wyprodukowane i dostarczone przez Grünenthal GmbH. Oznakowane opakowania badanego leku były wydawane bezpłatnie podczas 1. i 2. wizyty. Otrzymano także instrukcje dotyczące zwrotu niewykorzystanego leku przy kolejnej wizycie.</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>TRAM/PAR: ogółem utracono 6 (10,2%) chorych, w tym 5 (8,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2 chorych przed 2. wizytą w 3. dniu trwania badania, 1 chory przed 7. dniem trwania badania, 3 chorych przed 3. wizytą, 10. dnia trwania badania), 1 (1,7%) z powodu braku skuteczności;</p> <p>TRAM: ogółem utracono 15 (25%) chorych, w tym 12 (20%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (5 chorych przed 2. wizytą, 3. dnia trwania badania; 3 chorych przed 7. dniem trwania badania, 4 chorych przed 3. wizytą, 10. dniem trwania badania), 1 (1,7%) z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich, 1 (1,7) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz niestosowania się do zaleceń lekarskich, 1 (1,7) z innych przyczyn.</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, dla wyników odnoszących się do bezpieczeństwa (chorzy zrandomizowani, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku); nie, dla wyników odnoszących się do skuteczności (chorzy, którzy ukończyli co najmniej 8 dni badania i wzięli udział w ocenie pod koniec badania (10. dnia; w analizie skuteczności uwzględniono 51 chorych w grupie TRAM/PAR i 48 w grupie TRAM; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 59 chorych w grupie TRAM/PAR i 60 w grupie TRAM;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Grünenthal GmbH, Aachen, Germany;</p> <p>Liczba ośrodków: 19 (Włochy, Francja);</p> <p>Okres obserwacji: 10 dni; 3. dnia chorzy zgłaszali się na wizytę; ostatnia wizyta wraz z ostateczną oceną odbywała się 10. dnia (nawet jeśli chory ukończył badanie wcześniej);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• podostry ból dolnej części pleców o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 40 mm w 100-mm skali VAS) bez objawów radikulopatii od 10-42 dni przed włączeniem do badania;• wiek ≥ 18 r.ż.;• dobry stan zdrowia w ocenie lekarza; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowanie środków przeciwbólowych (leków przeciwdepresyjnych, nasennych, zwiotczających mięśnie, przeciwpadaczkowych lub kortykosteroidów), leków przeciwbólowych o przedłużonym działaniu 3 tygodnie przed włączeniem do badania lub środków przeciwbólowych o krótkotrwałym działaniu (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, innych środków przeciwbólowych działających obwodowo, opioidów, środków znieczulających lub leków działających miejscowo) 24 godziny przed włączeniem do badania;• niepowodzenie leczenia tramadolem;• stosowanie tramadolu w czasie 15 dni przed rozpoczęciem badania;• nowotwór lub zapalenie opon mózgowych lub rdzenia kręgowego (lub zapalenie w innych częściach ciała), współistniejący silny ból pleców związany z plecami, fibromialgia, objawowa <i>przepuklina jądra miazdżystego</i>, kręgozmyk (powyżej 2. stopnia nasilenia), zwężenie kanału kręgowego o ciężkim nasileniu, ostre złamanie trzonu kręgowego lub choroby zapalne;

Perrot 2006 [96]		
<ul style="list-style-type: none"> • przeskórna elektryczna stymulacja nerwów, nastawianie lub manipulacja kręgosłupa przez kręgarza, przebyta fizjoterapia lub masaż w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania; • przeciwwskazania do stosowania opioidów lub paracetamolu; • znaczące zaburzenia psychiczne (np. znacząca depresja, demencja); • stosowanie leków przeciwpsychotycznych; • próba popełnienia samobójstwa w przeszłości lub skłonności samobójcze; • nadużywanie substancji uzależniających; • długotrwałe nadużywanie alkoholu; • fizjoterapia lub leczenie uzupełniające; • jednoczesne przyjmowanie innych leków przeciwbólowych. 		
Dane demograficzne		
Parametr*	Grupa badana (TRAM/ PAR 37,5 mg /325 mg)	Grupa kontrolna (TRAM 50 mg)
Liczba chorych	59	60
Mężczyźni, n (%)	21 (35,6)	29 (48,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,5 (15,3)	54,1 (14,6)**
Waga, średnia (SD) [kg]	68,1 (12,4)	73,1 (14,0)***
Wzrost, średnia (SD) [cm]	165,2 (8,6)	167,3 (9,3)#
Wskaźnik BMI (ang. <i>Body Mass Index</i>), średnia (SD) [kg/m²]	24,9 (3,7)	26,1 (4,8)##
Rasa biała, n (%)	57 (96,1)	57 (94,2)
Czas pomiędzy pierwszymi objawami bólu dolnej części pleców a włączeniem do badania, średnia (SD), [dni]	21,8 (7,9)	22,5 (9,6)
INTERWENCJA		
<p>Podczas pierwszych dwóch dni badania (przed 2. wizytą) zalecano zastosowanie 4 dziennych dawek leku. Następnie (w razie potrzeby) chorzy mogli stopniowo zwiększać dzienną dawkę leku aż do uzyskania odpowiedniego efektu przeciwbólowego, do 8 dawek/dobę (maksymalna dawka dobowo produktu złożonego TRAM/PAR wynosi 300 mg/2600 mg; maksymalna dawka dobowo tramadolu stosowanego w monoterapii wynosi 400 mg).</p> <p>Interwencja badana: TRAM/PAR</p> <p>W badaniu chorzy przyjmowali produkt złożony paracetamol w dawce 325 mg + tramadol w dawce 37,5 mg (Zaldiar®, Grünenthal GmbH, Aachen, Niemcy) w postaci tabletki. Dodatkowo chorzy przyjmowali PLC w postaci kapsułki.</p> <p>Średnia dawka dobowo produktu złożonego TRAM/PAR wyniosła 4,39 (1,02) tabl.</p> <p>Średnia dawka dobowo produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 1-2) wyniosła 3,59 (0,51) tabl., zakres: 2,5-4,0 tabl. Średnia dawka dobowo paracetamolu wchodzącego w skład produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 1-2) wyniosła 1165 (167) mg, zakres: 813-1300 mg. Natomiast średnia dawka dobowo tramadolu wchodzącego w skład produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 1-2) wyniosła 134,4 (19,3) mg, zakres: 94-150 mg.</p> <p>Średnia dawka dobowo produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 3-10) wyniosła 4,60 (1,24) mg tabl., zakres: 3,0-7,5 tabl. Średnia dawka dobowo paracetamolu wchodzącego w skład produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 3-10) wyniosła 1495 (404) mg, zakres: 975-2438 mg. Średnia dawka dobowo tramadolu wchodzącego w skład produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 3-10) wyniosła 172,5 (46,6) mg, zakres: 113-281 mg.</p> <p>Średnia maksymalna dawka dobowo produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 3-10) wyniosła 5,00 (1,56) tabl., zakres: 3,0-8,0 tabl. Średnia maksymalna dawka dobowo paracetamolu wchodzącego w skład produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 3-10) wyniosła 1625 (507) mg, zakres: 975-2600 mg. Średnia maksymalna dawka dobowo tramadolu wchodzącego w skład produktu złożonego TRAM/PAR (dzień 3-10) wyniosła 187,5 (58,5) mg, zakres: 113-300 mg.</p>		

Perrot 2006 [96]**Interwencja kontrolna: TRAM**

W niniejszym badaniu chorzy przyjmowali chlorowodorek tramadolu w dawce 50 mg (Tramal®, Grünenthal GmbH, Aachen, Niemcy) w postaci kapsułki. Dodatkowo chorzy przyjmowali PLC w postaci tabletki.

Średnia dawka dobową tramadolu stosowanego w monoterapii wynosiła 4,34 (0,96) kaps.

Średnia dawka dobową tramadolu stosowanego w monoterapii (dzień 1-2) wyniosła 3,55 (0,75) kaps., zakres: 2,0-7,0 kaps., tj. 177,7 (37,7) mg, zakres: 100-350 mg. Średnia dawka dobową tramadolu stosowanego w monoterapii (dzień 3-10) wyniosła 4,55 (1,19) kaps., zakres: 2,4-7,5 kaps. tj. 227,3 (59,7) mg, zakres: 119-375 mg. Średnia maksymalna dawka dobową tramadolu stosowanego w monoterapii (dzień 3-10) wyniosła 5,15 (1,55) kaps. zakres: 3,0-8,0 kaps. tj. 257,4 (77,3) mg, zakres: 150-400 mg.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- nasilenie bólu;
- zmniejszenie nasilenia bólu;
- stosowanie leczenia doraźnego;
- ocena terapii: satysfakcja z leczenia w skali VRS oraz skuteczność leczenia w 4-stopniowej skali; oceniana przez lekarza: poprawa kontroli bólu w skali VRS
- profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia.

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.

*p dla różnicy między grupami pod względem płci liczono za pomocą testu zgodności χ^2 ; pozostałe dane porównano za pomocą nieparametrycznego testu Manna i Whitney'a; **p=0,336; ***p= 0,085; #p=0,279; ##p=0,359, ###wartości podane w nawiasach oznaczają SD

Rawal 2011 [97]**METODYKA****Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, z maskowaniem;**

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja komputerowa, blokowa, chorzy losowo przydzielili do grup (1:1) na podstawie wygenerowanych przez komputer list przygotowanych przez niezależny kliniczny ośrodek badawczy M.A.R.C.O. (Dusseldorf, Niemcy), badacze i chorzy nie znali przydziału do grup;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: leki podawano w identycznie wyglądających kapsułkach i tabletkach oraz o takim samym rozmiarze. Ze względu na różne postacie leku próba została zamaskowana z użyciem techniki double-dummy, co oznacza, że za jednostkę leku przyjęto 1 tabletkę produktu złożonego + 1 kapsułkę placebo lub 1 tabletkę placebo + 1 kapsułkę tramadolu;

Opis utraty chorych z badania: W badaniu utracono łącznie 43 (16,5%) chorych z badania;

TRAM/PAR: ogółem utracono: 23 (17,4%) chorych, w tym 17 (12,9%) z powodu braku wystarczającej skuteczności, 7 (5,3%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 6 (4,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych. Czas do przedwczesnej rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia wyniósł $12,8 \pm 11,3$ godzin w grupie TRAM/PAR;

TRAM: ogółem utracono: 20 (15,5%) chorych, w tym 14 (10,9%) z powodu braku wystarczającej skuteczności, 3 (2,3%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 8 (6,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych. Czas do przedwczesnej rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia wyniósł $10,2 \pm 9,0$ godzin w grupie TRAM;

W odniesieniu do pełnej analizowanej grupy (FAS, ang. *full analysis set*), dla której przedstawiono wyniki, z grupy badanej wykluczono 4 (3,0%) chorych, z grupy kontrolnej 1 (0,8%) chorego, z powodu nie oceny u nich odpowiedzi na leczenie.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, w badaniu analizę skuteczności przeprowadzono w pełnej analizowanej grupie (FAS), do której zaliczono wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i dostarczyli informacji w odniesieniu do pierwotnej skuteczności badanego leku. Analizę wrażliwości przeprowadzono dla populacji *per-protocol* (PP, populacja zgodna z protokołem badania), obejmującej wszystkich chorych włączonych do FAS, którzy nie naruszyli poważnie protokołu badania;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Baxter, Nycomed, Vygon, Sintetica, MSD, Grünenthal;

Liczba ośrodków: 24 (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Holandia);

Okres obserwacji: 2 dni (dzień zabiegu oraz dzień po zabiegu) + wizyta kontrolna drugiego dnia po zabiegu;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA**Kryteria włączenia:**

- 18-75 lat w dobrej kondycji fizycznej (I lub II stopień w skali ASA);
- stan patologiczny struktur kostnych lub więzadeł ręki wymagający interwencji chirurgicznej.

Kryteria wykluczenia:

- przyjmowanie leków przeciwbólowych o krótkim okresie działania w czasie 12 godz. przed zabiegiem do ostatniej wizyty (drugi dzień po zabiegu), poza diklofenakiem doustnym 50 mg stosowanym doraźnie oraz po godz. 24 drugiego dnia kalendarzowego;
- przyjmowanie leków przeciwbólowych o długim okresie działania w czasie 72 godz. przed zabiegiem do ostatniej wizyty;
- przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy w czasie 30 dni przed zabiegiem do 72 godz. po ostatniej wizycie;
- poważne schorzenia psychiczne lub neurologiczne, w szczególności padaczka;
- rozpoznana nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub NLPZ;
- przeciwwskazania do stosowania TRAM, TRAM/PAR lub diklofenaku (określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych);
- ciąża, karmienie piersią.

Rawal 2011 [97]		
Dane demograficzne*		
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR 37,5 mg/325 mg+PLC)	Grupa kontrolna (TRAM+PLC)
Liczba chorych	128	128
Mężczyźni, n (%)	53 (41,4)	46 (35,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	46,2 (13,4)	47,6 (12,9)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,3 (4,8)	26,4 (5,3)
Rodzaj zabiegu chirurgicznego ręki, n (%)	Struktury kostne	21 (16,4)
	Więzadła	107 (83,6)
Dawka lidokainy stosowanej w ramach znieczulenia miejscowego, średnia (SD)	Całkowita	198,4 (55,6)
	W przeliczeniu na kg masy ciała	2,7 (0,6)
Dawka prylokainy stosowanej w ramach znieczulenia miejscowego, średnia (SD)	Całkowita	272,1 (93,2)
	W przeliczeniu na kg masy ciała	3,7 (1,3)
Czas trwania zabiegu chirurgicznego, średnia (SD) [min]	26,1 (14,4)	24,8 (14,4)
Czas w jakim założona była opaska uciskowa, średnia (SD) [min]	44,5 (15,6)	43,8 (16,7)
Całkowita dawka midazolamu, średnia (SD) [mg]	3,1 (1,8)	3,2 (2,0)
Intensywność bólu 10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej	2,7 (2,2)	2,9 (2,6)
Liczba przyjmowanych tabletek/kapsułek, n (%)	≤2	4 (3,1)
	3	12 (9,4)
	4	11 (8,6)
	5	12 (9,4)
	6	29 (22,7)
	7	41 (32,0)
	8	10 (7,8)
	>8	9 (7,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: 1 dawka badanego leku to: 1 tabl. TRAM/PAR 37,5 mg/325 mg + 1 kaps. PLC. Dawkowanie: I podanie leku miało miejsce w chwili przyjęcia do szpitala, II podanie leku nastąpiło na sali pooperacyjnej, po ocenie czynności życiowych i sedacji (10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej). W domu chory przyjmował 1 dawkę badanego leku co 6 godzin (poza nocą, jeżeli nie zachodziła taka potrzeba), dodatkowa dawka leku badanego mogła być przyjęta w razie niewystarczającego działania przeciwbólowego stałej dawki (najwcześniej po 30 min od przyjęcia stałej dawki). Maksymalna dozwolona dawka dobowo to 8 tabletek/kapsułek aktywnego leku. Chorzy nie mogli przyjmować badanego leku po północy pierwszego dnia po operacji.</p>		

Rawal 2011 [97]

Interwencja kontrolna: tak jak interwencja badana, z czymże 1 dawka badanego leku to: 1 kaps. zawierająca 50 mg TRAM i 1 tabl. PLC.

Leczenie wspomagające: inne leczenie przeciwbólowe niż to przewidziane w badaniu było zabronione. Jeżeli chorzy chcieli przerwać udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku wystarczającej skuteczności analgetycznej, to dozwolone było przyjmowanie doraźne 50 mg diklofenaku (maksymalna dawka dobową: 150 mg). Leczenie chorób towarzyszących było dozwolone, jeśli chory przyjmował stałą dawkę przez 30 dni przed operacją. W celu objawowego leczenia nudności i wymiotów stosowano metoklopramid w dawce od 10 do maksymalnie 30 mg na dobę.

W dniu zabiegu chorzy otrzymali jako premedykację 1-3 mg midazolamu dożylnie, ponadto był on stosowany w celu utrzymania sedacji w czasie operacji (maksymalna łączna dawka nie mogła przekraczać 7,5 mg). W celu miejscowego znieczulenia chorym podano: 3 mg/kg lidokainy albo 3 mg/kg prylokainy.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- nasilenie bólu w skali NRS;
- stosowanie leczenia doraźnego;
- ocena terapii przez chorego w skali VRS;
- odpowiedź na leczenie;
- profil bezpieczeństwa.

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.

* przedstawiono dane dla pełnej analizowanej grupy (FAS, ang. *full analysis set*)

12.8.3. Badania jednoramienne – ból nowotworowy

<i>Liu 2012</i> [92]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne (w analizie przedstawiono jedynie wyniki łączne dla wszystkich chorych niezależnie od występującego u nich polimorfizmu A118G genu <i>OPRM1</i>) Do badania włączano chorych, którzy spełniali kryteria włączenia. Nie podano innych szczegółowych danych dotyczących procesu selekcji chorych.</p> <p>Przydział chorych do grup: n/d;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **;</p> <p>Skala NICE: 5/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p>Sponsor: Taiwan Clinical Oncology Research Foundation to W.-S.W.;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: ocena skuteczności (nasilenia bólu) wykonywana przed podaniem TRAM/PAR oraz 24 godziny po podaniu TRAM/PAR;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodzenie chińskie • rozpoznany gruczolakorak okrężnicy, odbytnicy lub żołądka; • chemioterapia oparta na oksaliplatynie • ból neuropatyczny o nasileniu łagodnym lub umiarkowany. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia poznawcze • przebyta wcześniej neuropatia; • cukrzyca; • uzależnienie od alkoholu; • przerzuty do mózgu; • ciężka depresja lub lęk o dużym nasileniu w wywiadzie; • przyjmowanie leków wpływających na układ nerwowy. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR)	
Liczba chorych	96	
Mężczyźni, n (%)	59 (61,5)	
Wiek, n (%)	< 50 lat	29 (30,2)
	≥ 50 lat	67 (69,8)
Masa ciała, n (%)	<50 kg	41 (42,7)
	≥ 50 kg	55 (57,3)
Stan sprawności, n (%)	0	44 (45,8)
	1, 2	52 (54,2)

Liu 2012 [92]		
Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)	Żołądek	12 (12,5)
	Okreźnica lub odbytnica	84 (87,5)
Przerzuty odległe, n (%)	Tak	68 (70,8)
	Nie	28 (29,2)
Leczenie oksaliplatyną, n (%)	W toku	34 (35,4)
	Zakończone lub przerwane	62 (64,6)
Cykle leczenia, n (%)	<6	14 (14,6)
	≥6	82 (85,4)
Jednoczesne stosowanie NLPZ, n (%)	Tak	15 (15,6)
	Nie	81 (84,4)
Konieczność doraźnego stosowania leków przeciwbólowych, n (%)	Tak	17 (17,7)
	Nie	79 (82,3)
Nieoperacyjny, przerzutowy rak jelita grubego leczony w pierwszej linii za pomocą terapii FOLFOX-4, n (%)		56 (58,3)
Rak jelita grubego w stadium II/III leczony adjuwantową terapią FOLFOX-4 po uprzednim przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego, n (%)		28 (29,2)
Przerzutowy rak żołądka leczony w pierwszej linii za pomocą schematu XELOX, n (%)		12 (12,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: TRAM/PAR (Ultracet®): doustnie – 1 tabletkę co 6 godzin.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy z problemem kontroli bólu lub obecnością bólu przebijającego mieli możliwość stosowania doraźnego leczenia przeciwbólowego TRAM/PAR (1 tabletkę).</p> <p>Chorzy mieli możliwość kontynuowania przyjmowania dotychczas stosowanych nieopioidowych leków przeciwbólowych (bez zmiany dawki i częstości stosowania tych leków) podczas terapii za pomocą produktu złożonego TRAM/PAR (Ultracet®).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólu w skali VAS; • profil bezpieczeństwa. <p>W analizie nie uwzględniano wyników w podziale na podgrupy w zależności od rodzaju genotypu.</p>		

Źródło: opracowanie własne

Ho 2010 [91]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, nierandomizowane, jednoośrodkowe, otwarte Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8; Opis utraty chorych z badania: nie utracono chorych z badania; Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa; Sponsor: Johnson & Johnson; Liczba ośrodków: 1 (Tajwan); Okres obserwacji: pomiar nasilenia bólu był wykonywany na początku ataku przebiegającego bólu, a następnie w 10, 30 i 60 min po pierwszym pomiarze; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegający ból nowotworowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu (wynik w skali VAS: minimum 40 mm na 100 mm), leczony opioidami; • stała dzienna dawka słabych opioidów (kodeiny, tramadolu) lub silnych opioidów (morfiny, fentanylu) przez przynajmniej 72 godz. przed rozpoczęciem badania oraz pozostanie przy tej dawce w czasie badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergia lub nadwrażliwość na tramadolu lub paracetamol w wywiadzie; • przyjmowanie morfiny w dawce większej niż 120 mg/dobę lub fentanylu w dawce większej niż 50 µg/godz.; • nadużywanie opioidowych leków przeciwbólowych przed rozpoznaniem nowotworu w wywiadzie; • stosowanie w czasie badania: antydepresantów, leków przeciwpadaczkowych, uspokajających, nasennych, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, leków przeciwbólowych o krótkotrwałym działaniu (w tym paracetamolu), leków działających miejscowo, leków znieczulających i/lub leków rozluźniających mięśnie; • ciąża i karmienie piersią. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR 37,5 mg/325 mg)	
Liczba chorych	59	
Mężczyźni, n (%)	33 (55,9)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	60,96 (14,8)	
Obecność przerzutów, n (%)	Tak	47 (79,7)
	Nie	12 (20,3)
Narząd zajęty przez nowotwór, n (%)	Płuca	36 (61,0)
	Jelita	9 (15,3)
	Głowa i szyja	7 (11,9)
	Żołądek	2 (3,4)

Ho 2010 [91]		
	Układ krwiotwórczy	2 (3,4)
	Piersć	1 (1,7)
	Układ moczowo-płciowy	1 (1,7)
	Układ rozrodczy	1 (1,7)
Regularnie przyjmowany opioid (dawka), n (%)	Fentanyl (25 µg/godz.)	12 (20,3)
	Fentanyl (50 µg/godz.)	3 (5,1)
	Morfina (10 mg)	10 (16,7)
	Kodeina (30 mg)	2 (3,4)
	Tramadol (50 mg)	31 (52,5)
	Tramadol (50 mg) + fentanyl (25 µg/godz.)	1 (1,7)
Liczba przyjmowanych tabletek TRAM/PAR, n (%)	1 tabl.	57 (96,6)
	2 tabl.	2 (3,4)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: TRAM/PAR w dawce odpowiednio 37,5 mg 325 mg był podawany w zależności od przyjmowanej dawki dobowej oraz rodzaju opioidów. Stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 tabl. TRAM/PAR, u chorych przyjmujących tramadol (≤ 300 mg/dobę p.o.), kodeinę (≤ 400 mg/dobę p.o.), morfinę (< 60 mg/dobę p.o.); • 2 tabl. TRAM/PAR, u chorych przyjmujących morfinę (60-120 mg/dobę p.o.), fentanyl (25-50 µg/godz. p.o.). <p>Podawano maksymalnie 2 dawki TRAM/PAR ze względu na toksyczność paracetamolu.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólu w skali VAS; • zmniejszenie nasilenia bólu; • profil bezpieczeństwa. <p>W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.</p>		

Źródło: opracowanie własne

12.8.4. Badania obserwacyjne jednoramienne

<i>Mejjad 2011 [93]</i>		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, otwarte, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, długookresowe, post-marketingowe; Przydział chorych do grup: chorzy włączani byli do badania od marca 2009 do 25 czerwca 2009; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: TRAM/PAR: ogółem utracono 800 chorych (30%); łącznie 881 przyczyn – jeden chory mógł zakończyć badanie z kilku przyczyn: 407 (15,3%) – zakończenie badania zgodne z pierwotnie określonym przez lekarza okresem leczenia; 40 (1,5%) – niewystarczająca skuteczność; 66 (2,5%) – zdarzenia niepożądane; 252 (9,5%) – poprawa; 98 (3,7%) – wola chorego; 18 (0,7%) – inne przyczyny. Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: Grünenthal; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: 1 miesiąc; Analiza statystyczna: b/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 65 r.ż.; ból umiarkowany do silnego; decyzja internisty o przepisaniu produktu złożonego TRAM/PAR. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie produktu złożonego TRAM/PAR w czasie włączenia do badania; przeciwwskazania do stosowania produktu złożonego TRAM/PAR (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego). 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR)	
Liczba chorych	2663	
Mężczyźni, n (%)	1228 (46,1)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	73,6 (6,6)	
Przedział wiekowy, n (%) [lata]	65-74	1659 (62,3)
	75-84	804 (30,2)
	85-94	192 (7,2)
	≥ 95	8 (0,3)
Przyczyna bólu, n (%)*	Zapalenie kości i stawów	1574 (59,1)
	Ból dolnej części pleców	879 (33,0)
	Ucisk korzenia nerwowego	450 (16,9)
	Inne schorzenia reumatologiczne	421 (15,8)

Mejjad 2011 [93]				
	Urazy		149 (5,6)	
	Inny ból neuropatyczny		99 (3,7)	
	Ból zęba/zębów		40 (1,5)	
	Ból głowy		37 (1,4)	
	Ból nowotworowy		19 (0,7)	
	Zakażenia		8 (0,3)	
	Ból ucha, nosa, gardła		8 (0,3)	
	Inny		56 (2,1)	
Rodzaj bólu, n (%)	Przewlekły i utrzymujący się	Obecność bolesnych skurczów	1675 (62,9)	578 (21,7)
		Brak bolesnych skurczów		1097 (41,2)
	Ostry (krócej niż tydzień)		495 (18,6)	
	Podostry (dłużej niż tydzień, krócej niż 3 miesiące)		493 (18,5)	
Przyczyna przepisania produktu złożonego TRAM/PAR, n (%)**	Rozpoczęcie leczenia bólu		790 (27,4)	
	Niewystarczająca skuteczność wcześniejszego leku przeciwbólowego		1837 (63,7)	
	Kwestie związane z bezpieczeństwem wcześniejszego leku przeciwbólowego		204 (7,1)	
	Problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarza dotyczących stosowania wcześniejszego leku przeciwbólowego		51 (1,8)	
Czas trwania bólu, średnia (SD) [miesiące]***			8,9 (16,2)	
Stosowanie wcześniej leków przeciwbólowych, n (%)	Jeden lek przeciwbólowy		1999 (75,1)	
	Dwa leki przeciwbólowe		450 (16,9)	
	Trzy leki przeciwbólowe		78 (2,9)	
	Cztery leki przeciwbólowe		18 (0,7)	
Problemy związane z bezpieczeństwem stosowanego wcześniej leku przeciwbólowego #, n (%)	Pierwszy (n=1999)		265 (13,2)	
	Drugi (n=450)		225 (50,1)	
	Trzeci (n=78)		55 (70,0)	
	Czwarty (n=18)		10 (57,1)	
INTERWENCJA				
Interwencja badana: produkt złożony TRAM/PAR 37,5 mg/325 mg.				
TRAM/PAR przyjmowano średnio przez 27,9 (SD=15,3) dnia (mediana: 30 dni). Średnia liczba przyjmowanych tabletek: 3,9 (SD=1,4) tabl./dobę (mediana: 4 tabletki). Leczenie dostosowywano do nasilenia bólu chorego.				
Leczenie wspomagające: w razie konieczności istniała możliwość doraźnego zastosowania środka przeciwbólowego.				

Mejjad 2011 [93]**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- nasilenie bólu w skali NRS;
- zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS;
- całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu;
- ocena terapii przez chorego w skali VRS;
- stosowanie leczenia doraźnego;
- profil bezpieczeństwa.

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.

*możliwa więcej niż jedna przyczyna; **N=2882, możliwa więcej niż jedna przyczyna; ***mediana (3 miesiące), największa wartość: 180 miesięcy; #N=2553, utracono dane od 203 chorych

Serie 2011 [100]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, otwarte, prospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe; Przydział chorych do grup: chorzy włączani byli do badania od października 2006 do września 2007; Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 5/8; Opis utraty chorych z badania: TRAM/PAR: ogółem utracono 39,2% chorych: 23,4% – poprawa stanu chorego*; 11,3% – niepowodzenie leczenia*: 4,8% – niewystarczająca skuteczność, 6,9% – zdarzenia niepożądane; 1,5% – inne przyczyny*; nieznana przyczyna – 64,3%**; do oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę 5495 chorych, do oceny skuteczności brano pod uwagę 5108 chorych; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: Grünenthal France; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: 30 dni; Analiza statystyczna: dla oceny bezpieczeństwa $p < 0,05$.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 12 r.ż.; • ból umiarkowany do silnego; • decyzja lekarza o przepisaniu produktu złożonego TRAM/PAR. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie produktu złożonego TRAM/PAR w czasie włączenia do badania; • przeciwwskazania do stosowania produktu złożonego TRAM/PAR zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TRAM/PAR)	
Liczba chorych	5108	
Mężczyźni, %	49,6	
Wiek, średnia (SD) [lata]	53,2 (15,9)	
Przedział wiekowy, % [lata]***	< 20	1,3
	20-39	29,9
	40-59	37,1
	60-74	21,5
	≥ 75	10,2
Czas trwania bólu, % [dni]****	<5	44,0
	5-10	13,3
	10-30	15,4
	30-90	11,7
	>90	15,6
Czas trwania zaburzeń powodujących ból, średnia (SD) [lata]	1,9 (4,6)	

Serie 2011 [100]		
METODYKA		
Liczba chorych, u których dane zaburzenie było powodem bólu, n		5095
Przyczyna bólu[^], %	Choroba zwyrodnieniowa stawów	23,6
	Nowotwór	0,3
	Ból głowy	1,1
	Ból zębów	2,3
	Infekcja	1,0
	Ból dolnej części pleców	19,1
	Ból ucha, nosa, krtani	0,3
	Ucisk korzenia nerwowego	13,2
	Reumatologiczna (inna)	13,8
	Uraz	35,0
	Inna	2,7
Rodzaj bólu, %	Utrzymujący się	33,0
	Napadowy	12,1
	Utrzymujący się z o charakterze ciągłym z napadami	54,9
Stosowanie leków przeciwbólowych, %^{^^}	Paracetamol i powiązane leki	80,9
	Leki przeciwbólowe z dekstropropoksyfenem	16,8
Stosowanie innych leków, %^{^^^}	Inne leki (zaburzenia kardiologiczne, metabolizmu i/lub neurologiczne)	41,6
	Leki przeciwwymiotne	0,1
	Środki przeczyszczające	2,1
	Doraźne leki przeciwbólowe	2,2
Czas stosowania przepisanego produktu złożonego TRAM/PAR, średnia (SD) [dni]		18,0 (13,3)
Dawka produktu złożonego TRAM/PAR, średnia (SD) [tabletki/dobę]		3,8 (1,1)
Przyczyna przepisania produktu złożonego TRAM/PAR, %	Rozpoczęcie leczenia bólu	37,6
	Zastąpienie dotychczasowego leku przeciwbólowego	51,6
	Niepowodzenie leczenia wcześniej stosowanym lekiem przeciwbólowym	50,6
	Kwestie związane z bezpieczeństwem wcześniejszego leku przeciwbólowego	2,4
	Kwestie związane z przestrzeganiem stosowaniem wcześniejszego leku przeciwbólowego	1,0

Serie 2011 [100]		
METODYKA		
	Przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia leczenia wcześniej stosowanym lekiem przeciwbólowym	4,7
	Nieznana	15,5
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: produkt złożony TRAM/PAR 37,5 mg/325 mg (Zaldiar®).</p> <p>Decyzje o ustaleniu dawki produktu złożonego TRAM/PAR podejmował lekarza, dawka leku zależała od nasilenia bólu i czasu trwania leczenia.</p> <p>Chorzy przyjmowali TRAM/PAR przez średnio 16,6 (9,8) dni, z czego 48,3% chorych stosowało lek dłużej niż 14 dni. Czas trwania leczenia wzrastał wraz z wiekiem, u chorych w wieku 20 lat lub poniżej wynosił 9,9 (6,2) dni; u chorych w wieku co najmniej 75 lat 20,8 (10,4) dni. Średnia liczba stosowanych tabletek przez chorego wyniosła 3,7 (1,3) tabletek/dobę. Średnia maksymalna dawka dobową przyjmowaną przez chorego wyniosła 4,6 (1,5) tabletek/dobę. Połowa chorych nie stosowała więcej niż 4 tabletki na dobę.</p> <p>Leczenie wspomagające: w razie konieczności istniała możliwość doraźnego zastosowania środka przeciwbólowego.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólu w skali NRS; • zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS; • jakość snu w skali VRS • ocena terapii przez chorego w skali VRS; • stosowanie leczenia doraźnego; • profil bezpieczeństwa. <p>W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.</p>		

*może dotyczyć różnych powodów; **w publikacji podano także wartość 66,3%; ***brak danych dla 13 chorych;****mediana czasu trwania bólu wynosi 7,3 dni, brak danych dla 155 chorych;^brak danych dla 267 chorych N=5095;^leki przeciwbólowe były przepisywane na okres 0,53 (2,1) lat; N=1926, chorzy przyjmowali 1965 leków; ^^N=2123;

Tavassoli 2009 [101]
METODYKA
<p>Analiza wyników z bazy <i>French Pharmacovigilance System</i>, w której raportowane są zgłoszenia spontaniczne zdarzeń niepożądanych (uwzględniono dane jedynie dla chorych stosujących produkt złożony TRAM/PAR 37 mg/325 mg)</p> <p>Klasyfikacja AOTM: ocena jest niemożliwa ze względu na brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji;</p> <p>Okres raportowania: zdarzenia niepożądane zgłaszane spontanicznie od 1 stycznia 1987 do 31 grudnia 2006 (20 lat), dla TRAM/PAR od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2006 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Sponsor: b/d.</p>
CEL
Porównanie współczynnika zgłaszanych zdarzeń niepożądanych występujących w czasie stosowania produktu złożonego TRAM/PAR, kodeina/PAR lub dekspropoksyfen/PAR zgodnie ze spożyciem tych leków we Francji.
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane zgłaszane spontanicznie, które wystąpiły u chorych stosujących produkt złożony TRAM/PAR;• zdarzenia niepożądane o wątpliwym, możliwym, prawdopodobnym bądź bardzo prawdopodobnym związku z leczeniem. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane o niemożliwym związku z leczeniem.
INTERWENCJA
Produkt złożony TRAM/PAR 37,5 mg/325 mg (Zaldir®, Ixprim®); 4 DDD
POPULACJA
Brak szczegółowych informacji, badanie dotyczy spożycia słabych opioidów we Francji. Dla TRAM/PAR raportowano dane dla 655 746 pacjento-lat.
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none">• profil bezpieczeństwa. <p>W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu.</p>

12.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 94.
Kryteria Cooka

Kryteria Cooka	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 95.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 96.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 97.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

<p>a) niezależna ocena z zaślepieniem *</p> <p>b) odwołanie do dokumentacji *</p> <p>c) raportowane przez chorego</p> <p>d) nie określono</p> <p>2) <u>Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?</u></p> <p>a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *</p> <p>b) nie</p> <p>3) <u>Poprawność obserwacji kohort</u></p> <p>a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *</p> <p>b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *</p> <p>c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych</p> <p>d) nie określono</p>
--

Tabela 98.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 99.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 100.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Azevedo 2006 [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny obejmujący zakresem lata 1982 do 2004, dotyczący leków przeciwbólowych stosowanych w terapii bólu nowotworowego zgodnie z zaleceniami WHO. W przeglądzie brak badań porównujących tramadol/paracetamol z innymi lekami.
Basurto 2011 [104]	Niewłaściwa metodyka	Protokół to przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego zastosowania opioidów w leczeniu ostrego bólu związanego z zapaleniem trzustki.
Brettschneider 2008 [106]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny badań klinicznych dotyczący leczenia stwardnienia zanikowego bocznego lub choroby neuronu ruchowego. W niniejszym przeglądzie brak badań porównujących terapię skojarzoną (tramadol + paracetamol) z innymi lekami u chorych z bólem.
Chou 2007 [108]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący wytycznych, w których oceniano korzyści i ryzyko stosowania paracetamolu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, antydepresantów, benzodiazepin, leków przeciwdrgawkowych, zwiotczających mięśnie szkieletowe, opioidowych leków przeciwbólowych, tramadolu, kortykosteroidów w ostrym lub przewlekłym bólu dolnej części pleców (z lub bez obecności bólu kończyn dolnych); nie włączono badań dotyczących TRAM/PAR.
Eisenberg 2006 [109]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia opioidami bólu neuropatycznego; nie uwzględniono badań oceniających schemat tramadol/paracetamol.
Hersh 2007 [113]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny oceniający działania niepożądane wywołane przez leki przeciwbólne dostępne bez recepty oraz leki często przepisywane przez lekarzy; nie opisano działań niepożądanych wywoływanych przez schemat tramadol/paracetamol.
Jones 2012 [114]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia bólu w czasie porodu; nie analizowano badań oceniających schemat tramadol/paracetamol.
King 2011 [117]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący metod leczenia opioidami chorych z bólem umiarkowanym do silnego oraz niewydolnością nerek; w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat tramadol/paracetamol.
Langley 2010 [118]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący zdarzeń niepożądanych związanych z tramadolem stosowanym w leczeniu bólu spowodowanego zapaleniem kości i stawów. Wykluczano badania, w których oceniano produkty złożone, w tym także tramadol/paracetamol.
Marks 2011 [119]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono schematu tramadol/paracetamol w leczeniu bólu spowodowanego reumatoidalnym zapaleniem kości i stawów i dodatkowych schorzeń nerek lub układu krążenia.
Mehlish 2002 [122]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący leków przeciwbólowych stosowanych w przypadku bólu zębów.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Moore 1997 [123]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza chorych z badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa tramadolu w porównaniu do standardowych środków znieczulających u chorych z umiarkowanym lub silnym bólem pooperacyjnym (brak badań dotyczących TRAM/PAR).
Moore 1999 [124]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący dekstropropoksyfenu w monoterapii i w skojarzeniu z paracetamolem w leczeniu bólu pooperacyjnego
Moore 2000 [125]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania dihydrokodeiny w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego.
Pergolizzi 2012 [128]	Niewłaściwa metodyka	Opinie ekspertów na temat wykorzystania tramadolu/paracetamolu w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu.
Poggio 2010 [130]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego leczenia zaburzeń stawu skroniowo-zuchwowego
Radner 2012 [131]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia bólu spowodowanego przez zapalenie kości i stawów i dodatkowych schorzeń układu pokarmowego lub wątroby; nie uwzględniono badań oceniających schemat tramadol/paracetamol.
Richards 2011 [132]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny badań klinicznych dotyczący stosowania leków antydepresyjnych w bólu towarzyszącym reumatoidalnemu zapaleniu stawów. W niniejszym przeglądzie brak badań porównujących terapię skojarzoną (tramadol + paracetamol) z innymi lekami w przypadku wystąpienia bólu.
Richards 2012 [133]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny badań klinicznych dotyczący stosowania leków rozluźniających mięśnie w bólu towarzyszącym reumatoidalnemu zapaleniu stawów. W niniejszym przeglądzie brak badań porównujących terapię skojarzoną (tramadol + paracetamol) w przypadku wystąpienia bólu.
Sawaddiruk 2011 [134]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania TRAM/PAR w leczeniu bólu.
Schnitzer 2004 [135]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań oceniających produkt złożony tramadol/paracetamol.
Schug 2006 [136]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza; nie zastosowano przeglądu systematycznego przy wyborze badań włączonych do metaanalizy.
Sudo 2010 [137]	Niewłaściwa metodyka	Protokół to przeglądu systematycznego dotyczącego leczenia tramadolem w ostrym bólu pooperacyjnym u dorosłych.
Tassinari 2011 [138]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący drugiego stopnia drabiny analgetycznej i tramadolu stosowanego doustnie w leczeniu łagodnego do umiarkowanego raka.
Todd 2002 [139]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań oceniających produkt złożony tramadol/paracetamol.
Yousefi 2005 [140]	Niewłaściwa metodyka	Zalecenia dotyczące leczenia fibromialgii.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 101.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Biere 2011</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Badanie kliniczno-kontrolne dotyczące ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej u chorych leczonych NLPZ.
<i>Choi 2007</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Ustalanie dawki produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu bólu u chorych z zapaleniem kości i stawów.
<i>Emir 2010</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	Tramadol i paracetamol stosowane dożylnie.
<i>Filitz 2008</i> [111]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział brali zdrowi ochotnicy, u których wywoływano ból za pomocą elektrostymulacji, a następnie podawano leki przeciwbólowe dożylnie.
<i>Hermans 2011</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	Wpływ deksametazonu na mdłości, wymioty oraz ból po wycięciu migdałków u dzieci.
<i>Juckic 2012</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym część chory była leczona TRAM/PAR jednak nie wyodrębniono wyników dla takiej podgrupy chorych.
<i>Katararava 2006</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Komentarz dotyczący randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu migrenowego.
<i>Mattia 2008</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł dotyczący m.in.. farmakokinetyki, farmakodynamiki, dawkowania tradamolu/paracetamolu.
<i>McClellan 2003</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł dotyczący m.in.. farmakokinetyki, farmakodynamiki, dawkowania tradamolu/paracetamolu.
<i>Niraj 2011</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	Badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność katetera TAP ze znieczuleniem zewnątrzoponowym w zabiegu chirurgicznym nadbrzusza. W badaniu w ramach znieczulenia podawano PAR w dawce 1 g i TRAM w dawce 50-100 mg dożylnie.
<i>Pace 2009</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący leczenia TRAM/PAR po usunięciu kwadrantu piersi.
<i>Perrier 2010</i> [129]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównano propofol w skojarzeniu z remifentanilem oraz blokadę stawu biodrowego wraz ze znieczuleniem ogólnym; zastosowane leczenie pooperacyjne składało się z paracetamolu lub tramadolu lub morfiny.
<i>Zorowitz 2005</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Dane z bazy PSROP (The Post-Stroke Rehabilitation Outcomes Project) dotyczące częstości występowania bólu oraz stosowania leków mających na celu uśmierzenie bólu.

Źródło: opracowanie własne

13. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka porównawcza bólu ostrego i przewlekłego.....	25
Tabela 2. Przeciwbólowe leki na receptę stosowane przez chorych w Europie (wraz z wyodrębnionymi danymi dla Polski).....	29
Tabela 3. Charakterystyka podstawowych skal służących do oceny nasilenia bólu .	31
Tabela 4. Charakterystyka wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia bólu ..	38
Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji zagranicznych dotyczących finansowania TRAM i TRAM/PAR	47
Tabela 6. Charakterystyka wytycznych polskich dotyczących leczenia bólu	50
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	85
Tabela 8. Wyniki i wnioski autorów przeglądów systematycznych <i>Chaparro 2012, Dhillon 2010, Romano 2012, Whittle 2012</i> (wraz z publikacją <i>Whittle 2011</i>)	90
Tabela 9. Wyniki i wnioski autorów pozostałych przeglądów systematycznych	93
Tabela 10. Zmniejszenie nasilenia bólu, nasilenie bólu oraz ogólna ocena leczenia (wg chorego) dla bólu pooperacyjnego na podstawie publikacji <i>Edwards 2002</i>.....	102
Tabela 11. Zmniejszenie nasilenia bólu, nasilenie bólu oraz ogólna ocena leczenia (wg chorego) dla bólu po usunięciu zębów na podstawie publikacji <i>Edwards 2002</i>.....	104
Tabela 12. Ogólna ocena leczenia (wg chorego) dla bólu po usunięciu zębów na podstawie publikacji <i>Medve 2001</i>	105

Tabela 13. Sumarycznie zmniejszenie nasilenia bólu oraz suma różnic w nasileniu bólu, dla bólu po usunięciu zębów na podstawie publikacji <i>Medve 2001</i>.....	105
Tabela 14. Szacowany czas do zmniejszenia nasilenia bólu [min] po usunięciu zębów na podstawie publikacji <i>Medve 2001</i>	106
Tabela 15. Czas trwania zmniejszenia nasilenia bólu (czas do przyjęcia leku doraźnego) [godz.] po usunięciu zębów na podstawie publikacji <i>Medve 2001</i>.....	106
Tabela 16. Występowanie zdarzeń niepożądanych w leczeniu bólu po usunięciu zębów w czasie 6-8 godzin na podstawie publikacji na podstawie publikacji <i>Edwards 2002</i> oraz <i>Medve 2001</i>	107
Tabela 17. Występowanie zdarzeń niepożądanych w leczeniu bólu pooperacyjnego w czasie 6-8 godzin na podstawie publikacji <i>Edwards 2002</i>	108
Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	112
Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>Sawaddiruk 2010</i>, <i>Rawal 2011</i>, <i>Perrot 2006</i> oraz <i>Fricke 2004</i>, włączonych do analizy.....	120
Tabela 20. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>Serrie 2011</i>, <i>Mejjad 2011</i>, <i>Tavassoli 2009</i>, <i>Liu 2012</i> oraz <i>Ho 2010</i>, włączonych do analizy.....	121
Tabela 21. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	122
Tabela 22. Ocena nasilenia bólu w skali VRS (0-10) na podstawie badania <i>Sawaddiruk 2010</i>	127
Tabela 23. Całkowita dawka morfiny po zabiegu [mg] na podstawie badania <i>Sawaddiruk 2010</i>	128

Tabela 24. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100) na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>	132
Tabela 25. Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania <i>Rawal 2011</i>	132
Tabela 26. Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania <i>Rawal 2011</i>	133
Tabela 27. Różnica w nasileniu bólu (PID) w skali Likerta (0-3) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	134
Tabela 28. Suma różnic nasilenia bólu (SPID) w skali Likerta na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	135
Tabela 29. Odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu lub jego brak (ocena w podstawie 5-stopniowej skali VRS) na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>	136
Tabela 30. Odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 12 punktów (spośród 24 możliwych do uzyskania) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	138
Tabela 31. Zmniejszenie nasilenia bólu w skali Likerta (0-4*) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	139
Tabela 32. Sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (TOTPAR) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	140
Tabela 33. Sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	140
Tabela 34. Czas do wystąpienia odczuwalnego i znaczącego zmniejszenia nasilenia bólu [min.] na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	141

Tabela 35. Łączny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu (PRID) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	142
Tabela 36. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Rawal 2011</i>.....	143
Tabela 37. Ogólna ocena terapii przez chorego w skali Likerta (1-5) na podstawie badania <i>Fricke 2004</i>	145
Tabela 38. Satysfakcja z terapii oceniana przez chorego na podstawie badań <i>Rawal 2011</i> i <i>Perrot 2006</i>.....	147
Tabela 39. Skuteczność terapii oceniana przez chorego w 4-stopniowej skali na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>	149
Tabela 40. Poprawa kontroli bólu w ocenie lekarza w 5-stopniowej skali VRS na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>	150
Tabela 41. Stosowanie doraźnego leczenia przeciwbólowego lub przeciwwymiotnego na podstawie badań <i>Rawal 2011</i> i <i>Fricke 2004</i>.....	152
Tabela 42. Czas do przyjęcia leczenia doraźnego na podstawie badań <i>Rawal 2011</i> i <i>Fricke 2004</i>	153
Tabela 43. Podsumowanie skuteczności dla porównania TRAM/PAR względem ██████████	157
Tabela 44. Podsumowanie skuteczności dla porównania TRAM/PAR względem ██████████	159
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Sawaddiruk 2010</i>.....	170
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania <i>Sawaddiruk 2010</i>.....	170
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania <i>Sawaddiruk 2010</i>.....	171

Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania <i>Sawaddiruk 2010</i>.....	172
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006</i>.....	177
Tabela 50. Liczba zdarzeń niepożądanych przypadająca na chorego na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>.....	178
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem na podstawie badań <i>Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006</i>.....	180
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badań <i>Perrot 2006</i>.....	181
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006</i>.....	182
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań <i>Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006</i>.....	183
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań <i>Rawal 2011, Perrot 2006</i>.....	184
Tabela 56. Zmiana parametrów życiowych względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>.....	186
Tabela 57. Tolerancja terapii oceniana przez chorego w 4-stopniowej na podstawie badania <i>Perrot 2006</i>.....	187
Tabela 58. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TRAM/PAR względem ██████████.....	191
Tabela 59. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TRAM/PAR względem ████████.....	193

Tabela 60. Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	200
Tabela 61. Nasilenia bólu w skali NRS (0-10) w podziale na grupy wiekowe na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	201
Tabela 62. Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) w podziale ze względu na czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	202
Tabela 63. Ocena zmniejszenia nasilenia bólu w 5-stopniowej skali VRS na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	203
Tabela 64. Ocena zmniejszenia nasilenia bólu w 5-stopniowej skali VRS w podziale ze względu na grupy wiekowe i czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	204
Tabela 65. Jakość snu w 5-stopniowej skali VRS na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	204
Tabela 66. Poprawa jakości snu w 5-stopniowej skali VRS w podziale ze względem na grupy wiekowe oraz czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	205
Tabela 67. Ogólna ocena leczenia według chorego w 4-stopniowej skali VRS na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	206
Tabela 68. Ogólna ocena leczenia według chorego w 4-stopniowej skali VRS w podziale ze względu na grupy wiekowe oraz czas odczuwania bólu przed badaniem na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	207
Tabela 69. Stosowanie doraźnego leczenia przeciwbólowego na podstawie badania <i>Serrrie 2011</i>	207
Tabela 70. Nasilenie bólu w skali NRS (0-10) na podstawie badania <i>Mejjad 2011</i>	208

Tabela 71. Odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu lub jego brak (ocena w podstawie 4-stopniowej skali VRS) na podstawie badania <i>Mejjad 2011</i>.....	209
Tabela 72. Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu w ocenie chorego (ocena na podstawie 7-stopniowej skali VRS) na podstawie badania <i>Mejjad 2011</i>	210
Tabela 73. Satysfakcja z terapii oceniana przez chorego (ocena w 4-stopniowej skali VRS) na podstawie badania <i>Mejjad 2011</i>.....	210
Tabela 74. Stosowanie leczenia przeciwbólowego na podstawie badania <i>Mejjad 2011</i>.....	211
Tabela 75. Występowanie zdarzeń niepożądanych w czasie 30 dni na podstawie badania <i>Serrie 2011</i>.....	212
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Mejjad 2011</i>.....	214
Tabela 77. Zdarzenia niepożądane raportowane od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2006 przez <i>French Pharmacovigilance Database</i>.....	215
Tabela 78. Czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego na podstawie badania <i>Ho 2010</i>.....	219
Tabela 79. Nasilenie bólu u chorych na nowotwory w skali VAS na podstawie badań <i>Liu 2012</i> i <i>Ho 2010</i>.....	219
Tabela 80. Zmniejszenie nasilenia bólu nowotworowego na podstawie badania <i>Ho 2010</i> i <i>Liu 2012</i>	220
Tabela 81. Występowanie zdarzeń i działań niepożądanych w leczeniu bólu nowotworowego na podstawie badania <i>Ho 2010</i> i <i>Liu 2012</i>	221
.....	224

[REDACTED]	
[REDACTED]	226
[REDACTED]	
[REDACTED]	229
[REDACTED]	251
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	255
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	262
Tabela 88 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu w populacji docelowej	
	273
Tabela 89. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	
	274
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	
	276
Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	
	276
Tabela 92. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	
	277
Tabela 93. Charakterystyka pozostałych przeglądów systematycznych	
	288
Tabela 94. Kryteria Cooka	
	323

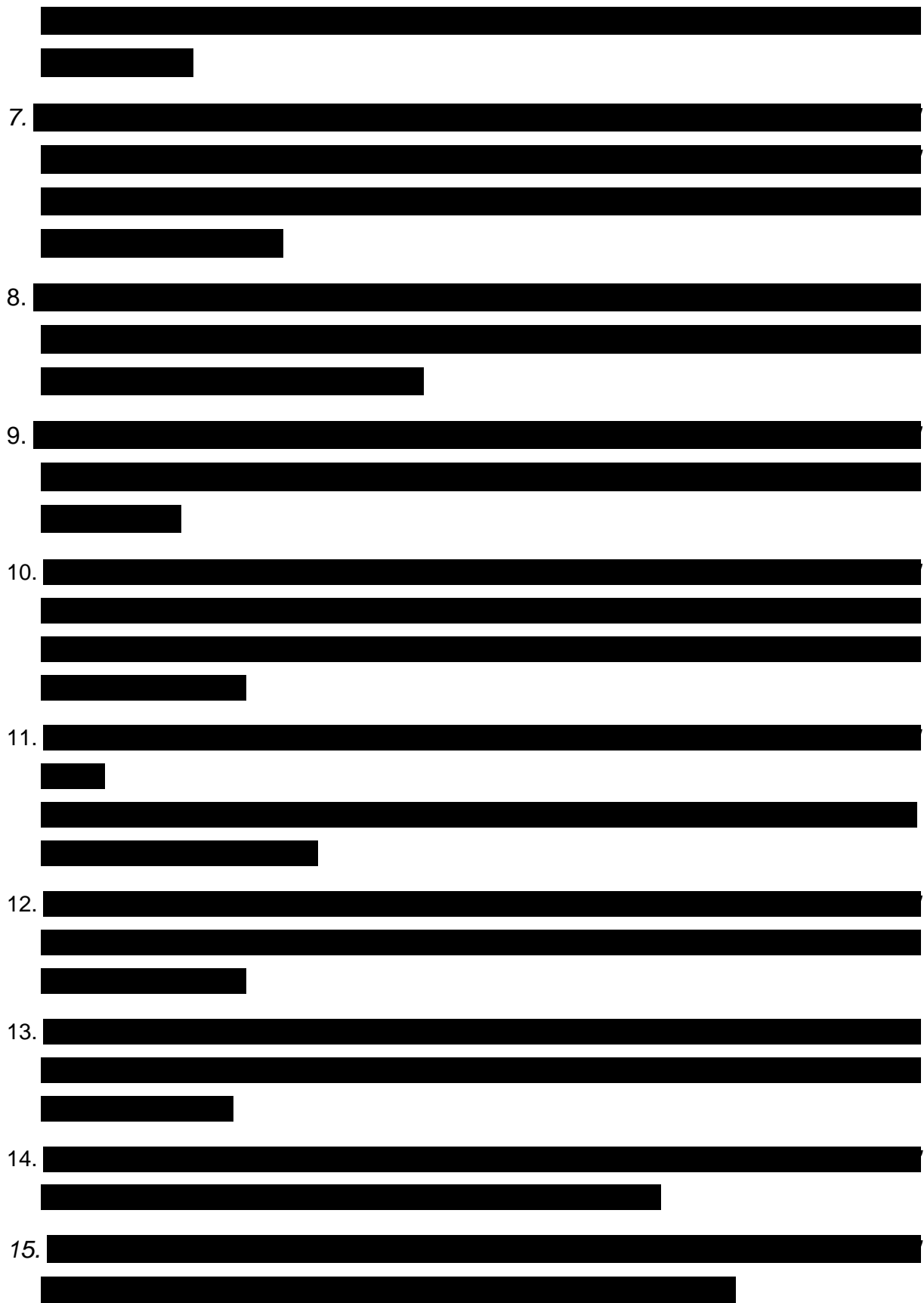
Tabela 95. Ocena jakości danych wg skali Jadad	323
Tabela 96. Ocena jakości danych wg skali NICE	323
Tabela 97. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	324
Tabela 98. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	325
Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	326
Tabela 100. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	327
Tabela 101. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	329

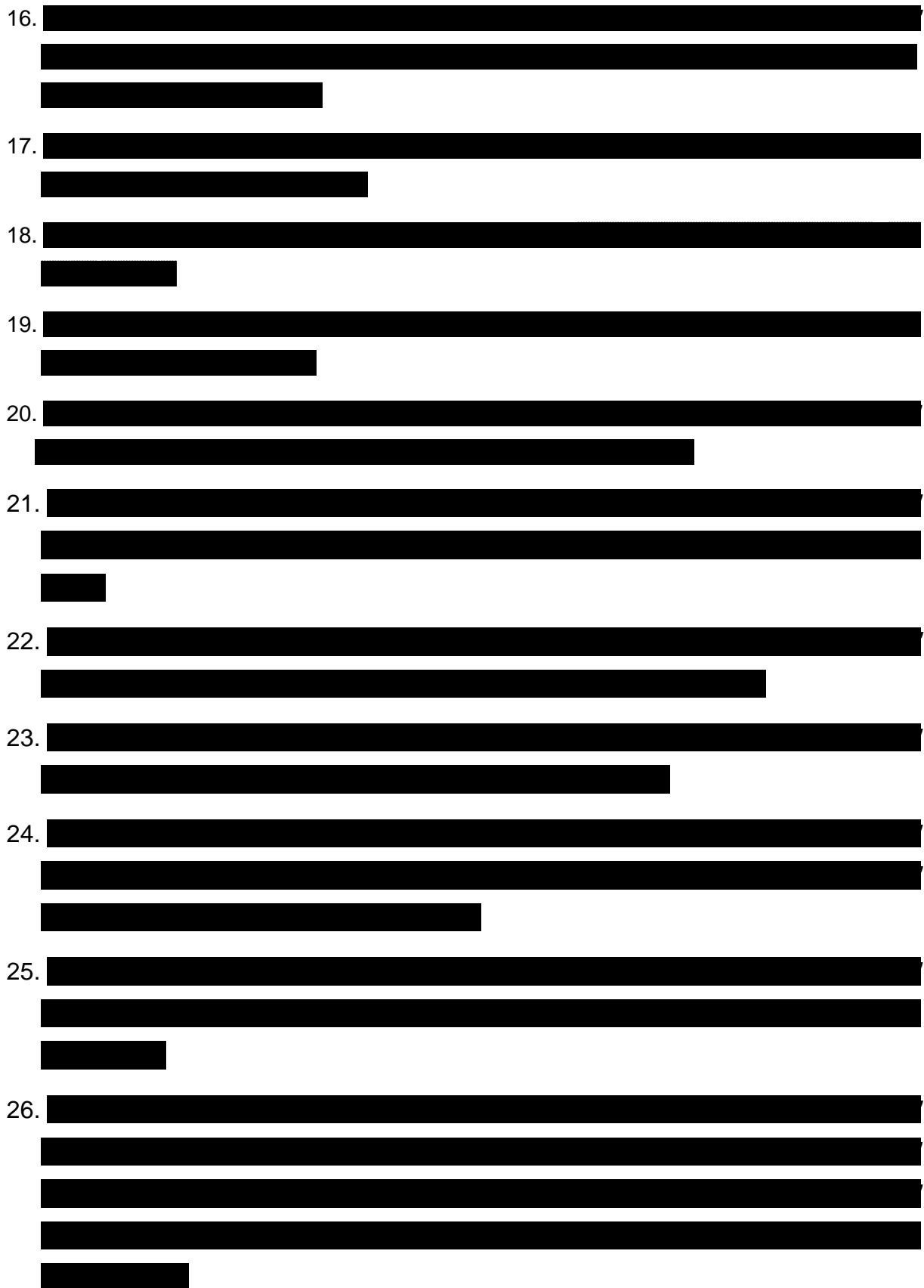
14. Spis rysunków

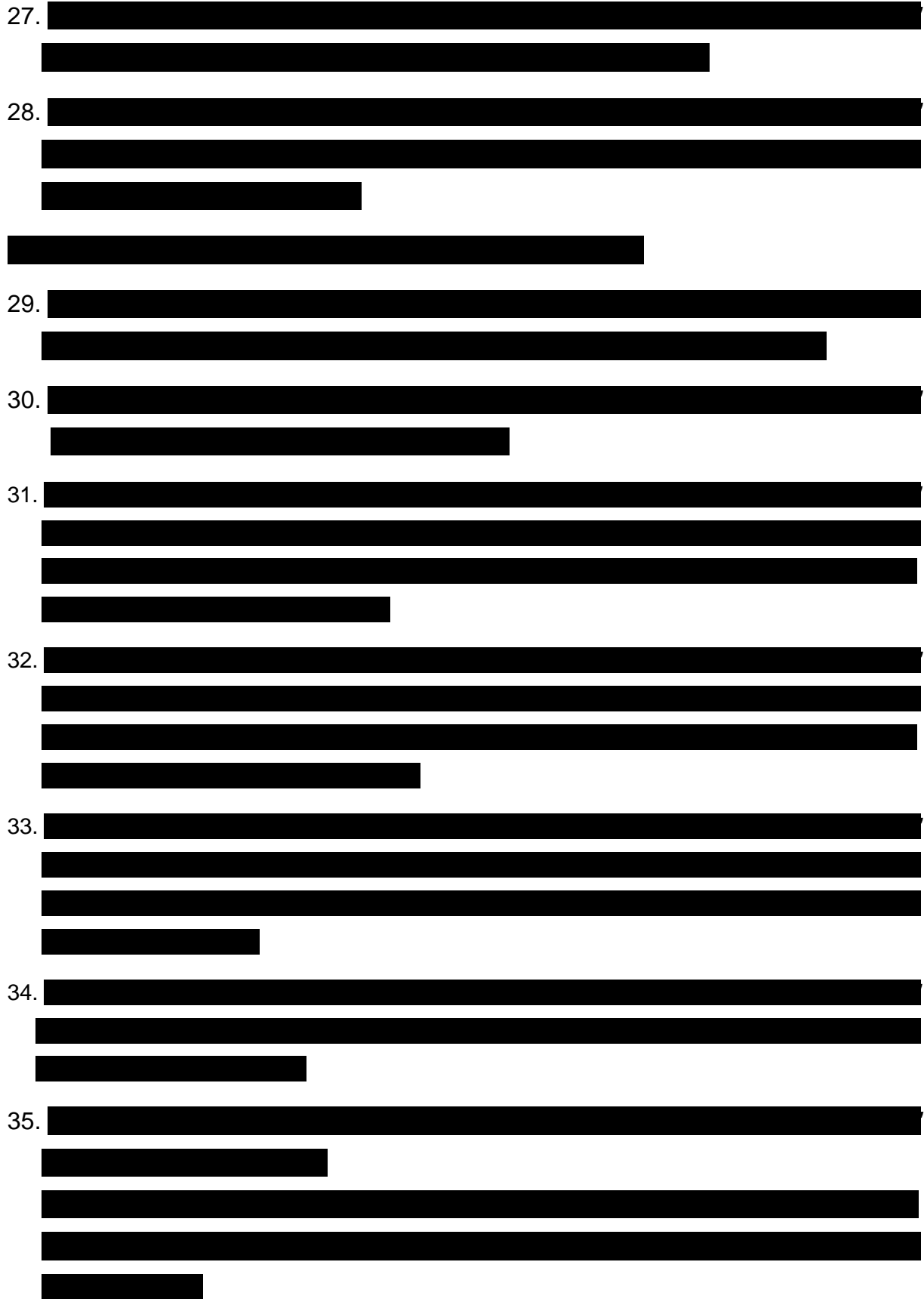
Rysunek 1. Trójstopniowa drabina analgetyczna wg WHO	34
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	77
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	83

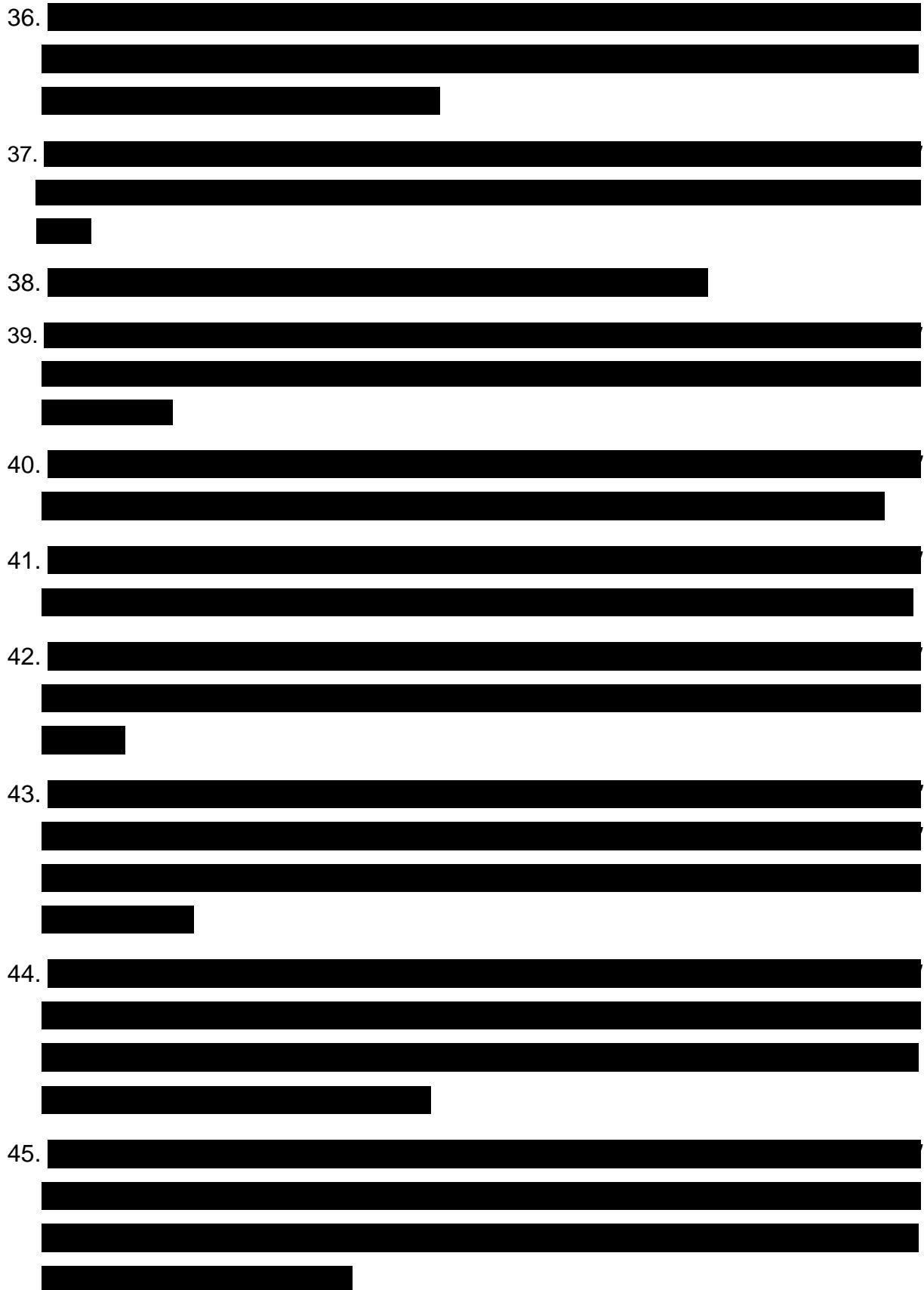
15. Bibliografia

1. [Redacted]
 2. [Redacted]
 3. [Redacted]
 4. [Redacted]
 5. [Redacted]
 6. [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

46. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

47. [Redacted text block]

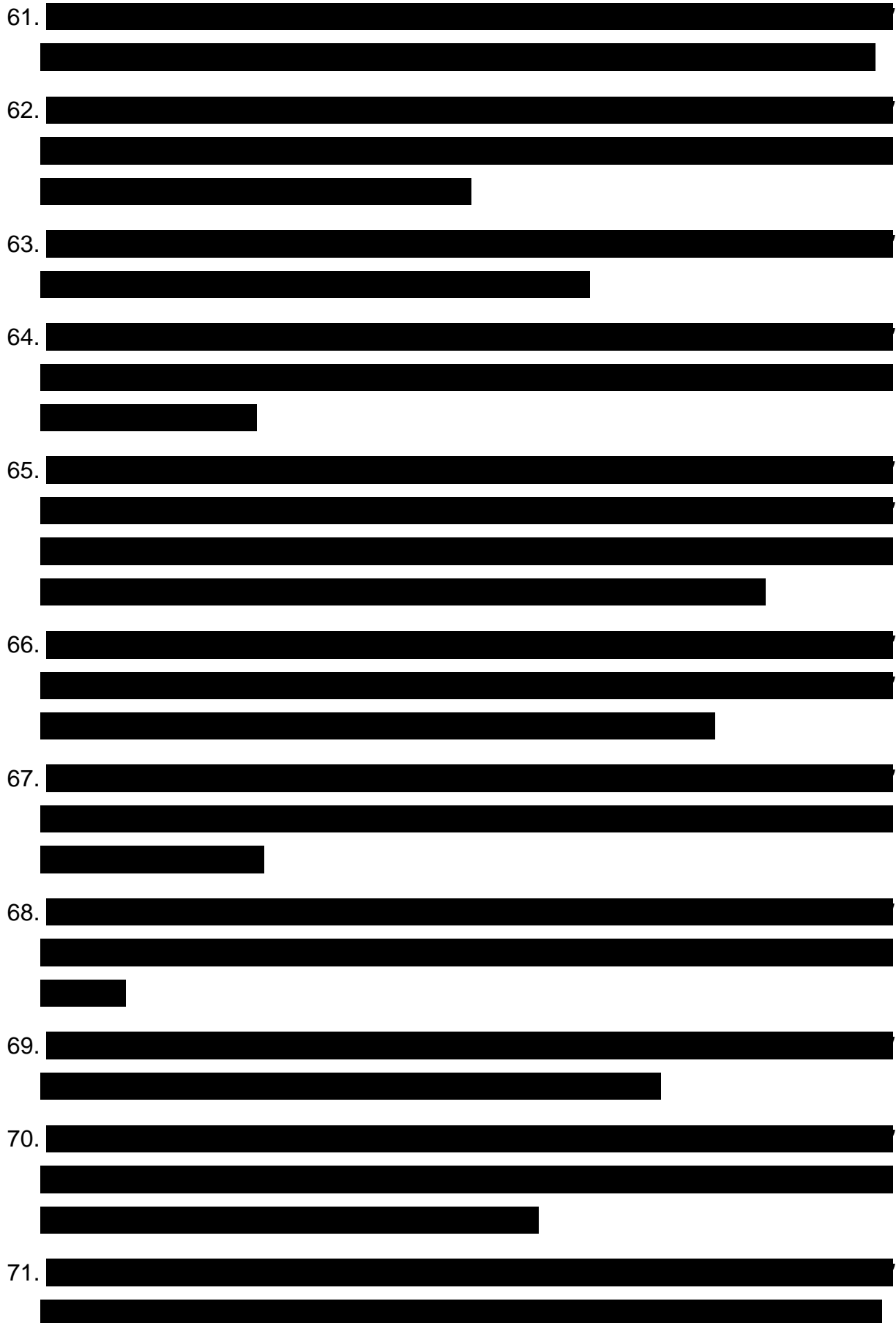
[Redacted text block]

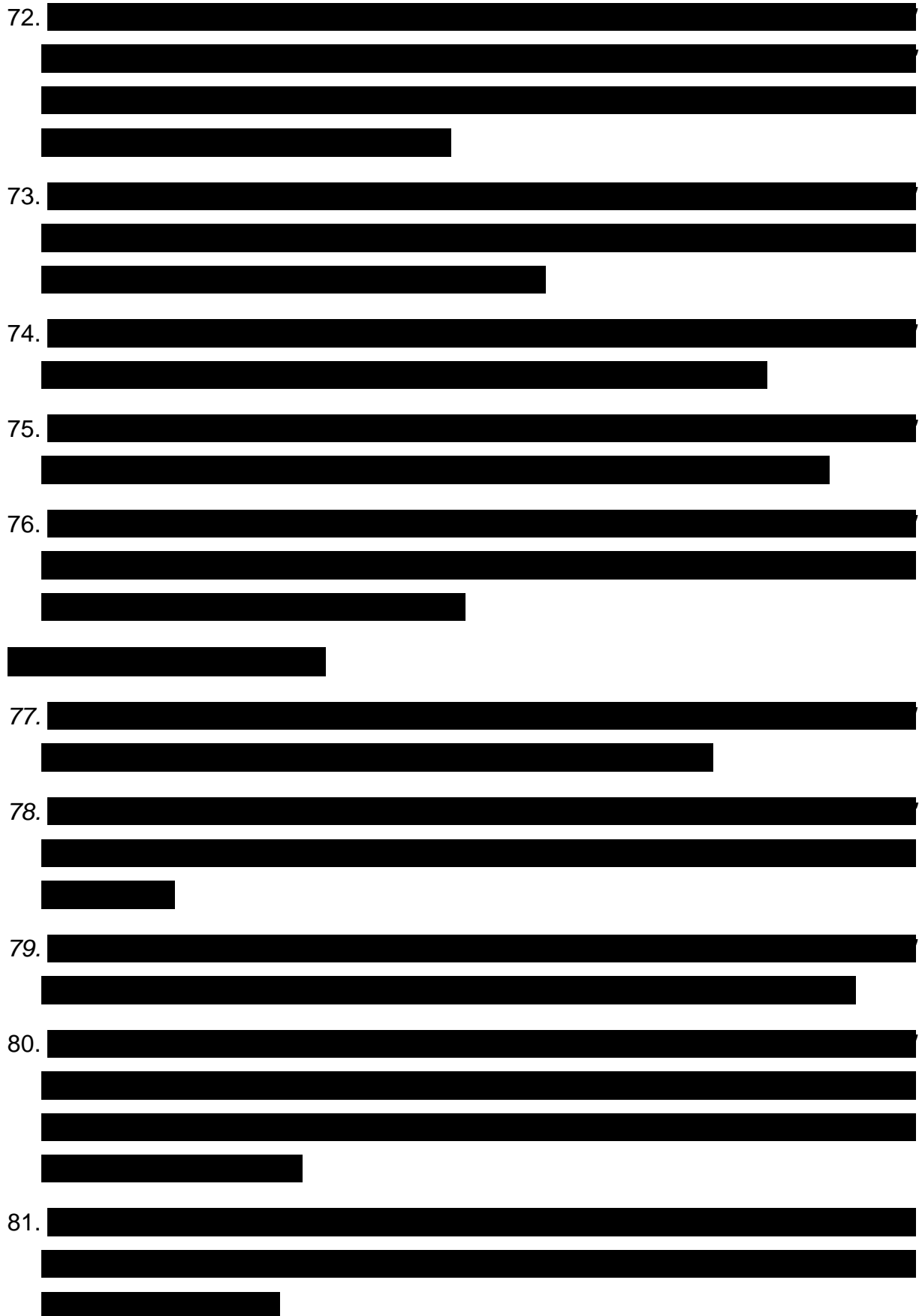
48. [Redacted text block]

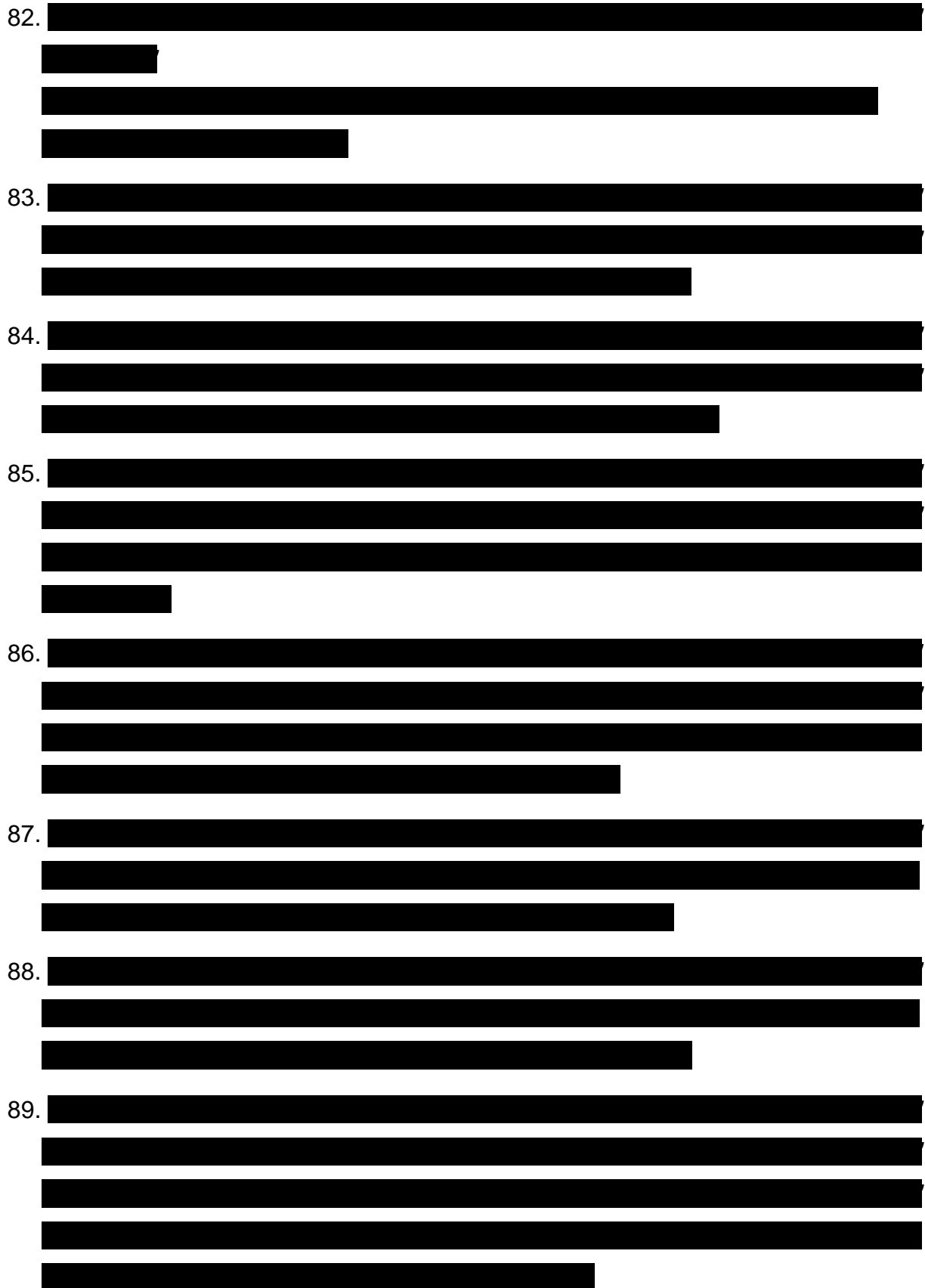
49. [Redacted text block]

50. [Redacted text block]

	[REDACTED]
	[REDACTED]
51.	[REDACTED]
	[REDACTED]
52.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
53.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
54.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
55.	[REDACTED]
	[REDACTED]
56.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
57.	[REDACTED]
58.	[REDACTED]
	[REDACTED]
59.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
60.	[REDACTED]
	[REDACTED]







90. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
91. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
92. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
93. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
94. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
95. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
96. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
97. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
98. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
99. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
100. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
101. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
102. [Redacted]
[Redacted]
103. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

104. [REDACTED]
[REDACTED]
105. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
106. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
107. [REDACTED]
[REDACTED]
108. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
109. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
110. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
111. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
112. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

113. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
114. [REDACTED]
[REDACTED]
115. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
116. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
117. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
118. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
119. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
120. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
121. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

122. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

123. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

124. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

125. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

126. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

127. [REDACTED]
[REDACTED]

128. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

129. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

130. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

131. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

132. [REDACTED]

[REDACTED]

133. [REDACTED]

[REDACTED]

134. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]