

Katarina Skubec Močič¹, Breda Barbič Žagar²

Zdravljenje bolečine s šibkimi opioidnimi analgetiki s podaljšanim sproščanjem v ambulantni družinske medicine

Treatment of Pain Using Mild Opioid Drugs with Prolonged Release in Outpatient Clinic's

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična bolečina, zdravljenje bolečine, šibki opioidni analgetiki

IZHODIŠČA. Bolečina je po vsem svetu najpogostejši razlog za posvet z zdravnikom in en glavnih vzrokov invalidnosti. Ocenjuje se, da 40–60 % bolnikov s kronično bolečino ni ustrezno zdravljenih. Za zdravljenje stalne srednje močne do močne bolečine se priporoča jemanje dolgodelujočih šibkih opioidnih analgetikov, za lajšanje prebijajoče bolečine pa dodatno še jemanje kratkoddelujočih opioidnih analgetikov. Namen te raziskave je bil pridobiti podatke o tem, pri katerih vrstah in trajanju bolečine, prisotnosti pridruženih bolezni ter neuspešnosti morebitnega predhodnega protibolečinskega zdravljenja se specialisti družinske medicine odločajo za zdravljenje bolečine s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. **METODE.** V opazovalni večcentrični epidemiološki raziskavi so sodelovali 103 raziskovalci iz različnih slovenskih zdravstvenih ustanov, ki so skupno vključili 893 bolnikov (preiskovancev). Za vsakega bolnika je bil predviden enkratni zajem podatkov. Poleg demografskih podatkov se je zbiralo podatke o: predhodnem protibolečinskem zdravljenju, jakosti, trajanju ter vrsti bolečine, pridruženih boleznih oz. dejavnikih tveganja za nekatere bolezni pri bolnikih, ki so jim uvedli zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem; in številu bolnikov, ki so pred zajemom podatkov bolečino občutili ponoči. Pri uvedbi zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem se je spremljalo, kakšna sta povprečno predpisano trajanje zdravljenja in povprečni predpisani odmerek ter katero je drugo najpogostejše sočasno analgetično zdravljenje. **REZULTATI.** Specialisti družinske medicine so šibek opioidni analgetik s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje srednje močne do močne bolečine najpogosteje predpisali bolnikom, starim 60–80 let, ter tistim, ki so imeli poleg bolečine še druga obolenja ali dejavnike tveganja za nekatere bolezni, predvsem srčno-žilne in bolezni prebavil ali sladkorno bolezen. Med bolniki, ki so občutili bolečino in so jim predpisali zdravljenje, je prevladovala bolečina v križu ali mišično-skeletna bolečina zaradi drugih vzrokov, sledile so bolečina po poškodbi, nevropatska bolečina, bolečina zaradi rakavega obolenja, revmatska bolečina in druge. Skoraj vsem bolnikom (99 %) so predpisali kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem v jakosti 75 mg/650 mg. Večina (74 %) je jemala dnevni odmerek po 150 mg/1300 mg oz. dve tableti na dan, prevladovalo pa je priporočeno trajanje zdravljenja, to je en teden ali več. **RAZPRAVA.** Stalen nadzor bazalne bolečine in nadzor bolečine ponoči sta se izkazala kot najpomembnejša razloga za uvedbo zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem.

¹ Katarina Skubec Močič, dr. med., Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; katarina.skubec@zd-celje.si

² Breda Barbič Žagar, dr. med. Krka, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic pain, pain treatment, mild opioids

BACKGROUND. Pain is the most common reason for seeking medical consultation world-wide and one of the leading causes of disability. It is estimated that 40–60% of patients with chronic pain are not adequately treated. Effective pain management depends on the duration of analgesia and the regular intake of medication, which helps maintain a consistent level of active substances in the body and prevents pain recurrence. For the treatment of persistent moderate to severe pain, the use of long-acting weak opioids is recommended, while short-acting opioids are additionally used for breakthrough pain relief. This study aimed to gather data on when a family medicine specialist decides to initiate pain treatment with a prolonged-release weak opioid, considering the type and duration of pain, the patient's comorbidities, and the effectiveness of any previous pain treatment. **METHODS.** This observational, multicenter epidemiological study involved 103 researchers from various Slovenian research centers, that examined a total of 893 patients. For each patient, a one-time data collection was planned. In addition to demographic data, we also examined the proportion of patients who had previously received pain treatment, the average intensity and duration of pain, and the most common types of pain. We also investigated which comorbidities or risk factors were present in patients who were prescribed a prolonged-release weak opioid and what percentage of patients experienced night-time pain before data collection. When initiating treatment with a prolonged-release weak opioid, we monitored the average prescribed treatment duration, the average prescribed dose, and the second most common concurrent pain treatment. **RESULTS.** Family medicine specialists most frequently prescribed prolonged-release weak opioids for the treatment of moderate to severe pain in patients aged 60–80 years, particularly those with comorbidities or risk factors for certain diseases, especially cardiovascular and gastrointestinal diseases or diabetes. Among patients experiencing pain and receiving treatment, lower back pain or musculoskeletal pain of other origins was the most common, followed by post-injury pain, neuropathic pain, cancer-related pain, rheumatic pain, and others. Almost all patients (99%) were prescribed a combination of prolonged-release tramadol and paracetamol at a strength of 75 mg/650 mg. The majority (74%) took a daily dose of 150 mg/1300 mg (two tablets per day), with the recommended treatment duration being one week or longer. **DISCUSSION.** Researchers identified continuous control of baseline pain and night-time pain management as the most important reasons for initiating treatment with a prolonged-release weak opioid.

IZHODIŠČA

Bolečina je po vsem svetu najpogostejši razlog za posvet z zdravnikom in eden glavnih vzrokov za invalidnosti (1).

Kronična bolečina predstavlja veliko osebno in ekonomsko breme, saj po podatkih nekaterih raziskav za njo trpi več kot 30 % ljudi po vsem svetu. V primerjavi z akutno bolečino, ki se pojavi nenadoma in je praviloma kratkotrajna, je kronična dolgotrajna (traja vsaj tri mesece) in jo je najbolje obravnavati kot samostojno bolezen. Ocenjuje se, da 40–60 % bolnikov s kronično bolečino ni ustrezno zdravljenih, prav tako je neustrezno zdravljena akutna bolečina pri različnih bolezenskih stanjih. Biopsihosocialni model kronične bolečine njene fizične simptome predstavlja kot preplet bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov. Bolečina lahko povzroča psihološko stisko in težave s spanjem. Če jo obvladujemo, pozitivno vplivamo na kakovost življenja (1, 2). Ključno je, da zagotavljamo trajno analgezijo – redno jemanje zdravila zagotavlja njegovo stalno raven v telesu, kar je ključnega pomena pri vzdrževanju primerne stopnje analgezije. Za zdravljenje stalne srednje močne do močne bolečine se priporoča jemanje dolgodelujočih šibkih opioidnih analgetikov, za lajšanje prebijajoče bolečine pa po potrebi dodatno še kratkodelujoče opioidne analgetike (3).

METODE

V raziskavo so bili vključeni 903 bolniki, starejši od 18 let, s srednje močno do močno bolečino, ki so bili v skladu z redno klinično prakso in povzetkom glavnih značilnosti zdravila primerni za uvedbo zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. Zaradi nepopolnih podatkov je bilo na koncu v raziskavo vključenih 893 bolnikov. Za vsakega bolnika je bil predviden enkraten zajem podatkov, zbirali smo le tiste podatke, ki so bili ključni za epidemiološko raziskavo in v skladu z redno klinično prakso zdravljenja srednje

močne do močne bolečine. Prvi bolnik je bil v raziskavo vključen 27. marca 2023, zadnji je raziskavo zaključil 14. decembra 2023.

Zbirali smo demografske podatke (spol, starost) ter podatke o diagnozi in zdravljenju. Zanimalo nas je, kakšen je delež bolnikov, ki so že prejeli analgetike, kakšni sta povprečna jakost in trajanje bolečine ter katere vrste bolečine so najpogostejše. Pri uvedbi zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem smo spremljali, kakšna sta povprečno predpisano trajanje zdravljenja in povprečni predpisani odmerek ter katero je drugo najpogostejše sočasno protibolečinsko zdravljenje.

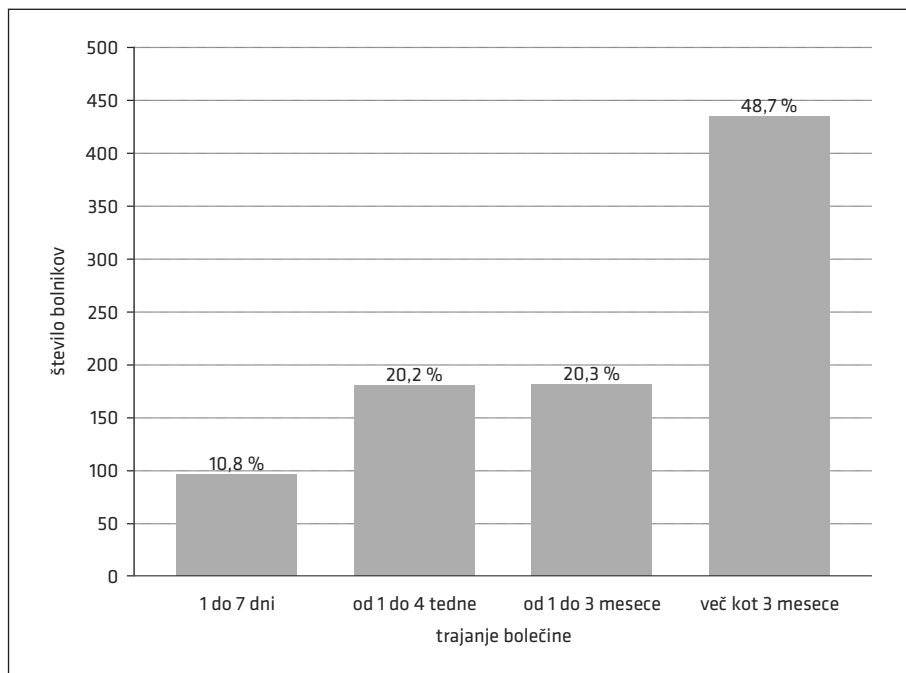
Zanimalo nas je tudi, kateri so najpogostejši razlogi za uvedbo zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem, kakšen je delež bolnikov, ki so bolečino pred uvedbo zdravljenja občutili tudi ponoči, ter kateri so najpogostejši dejavniki tveganja za različne bolezni oz. katere pridružene bolezni imajo bolniki, ki so jim predpisali zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem.

Za raziskavo je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko 24. januarja 2023 izdala pozitivno mnenje, odobritev vodi pod številko 0120-452/2022/5. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave podala 31. januarja 2023.

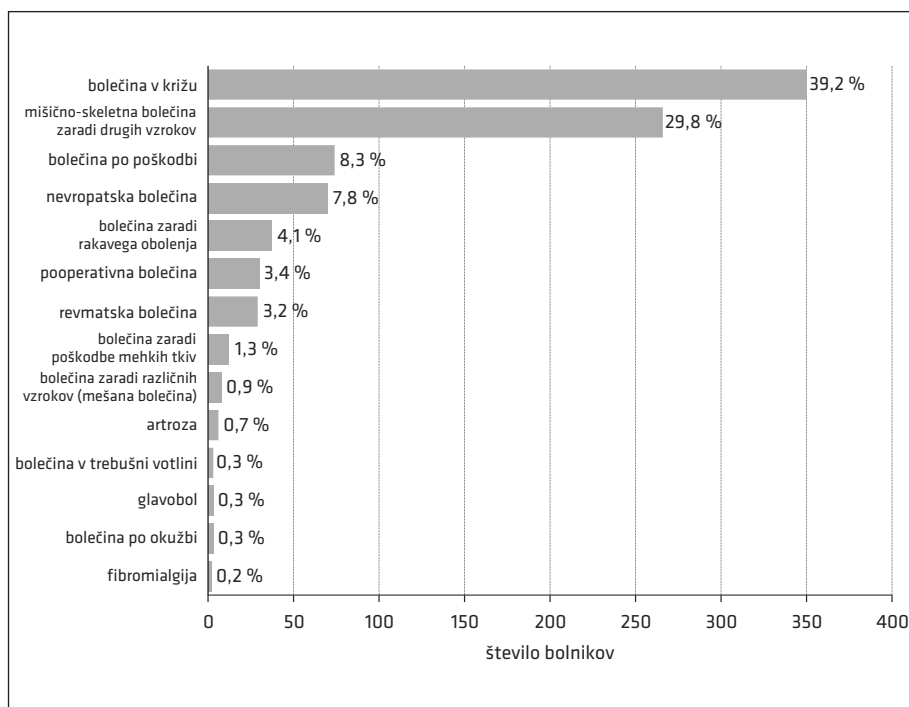
REZULTATI

Povprečna starost bolnikov je bila 66,3 leta – najstarejši bolnik je bil star 99 let, najmlajši pa 18 let. Prevladovala so ženske, ki jih je bilo 550 (61,6 %), moških pa 343 (38,4 %).

Pri skoraj polovici bolnikov je bolečina trajala več kot tri mesece, pri petini od enega do treh mesecev in pri petini od enega do štirih tednov. Najmanj je bilo bolnikov, pri katerih je bolečina trajala manj kot en teden. Za enega bolnika tega podatka ni bilo. Podatki o trajanju bolečine so natančneje prikazani na sliki 1.



Slika 1. Število (delež) bolnikov glede na trajanje bolečine.



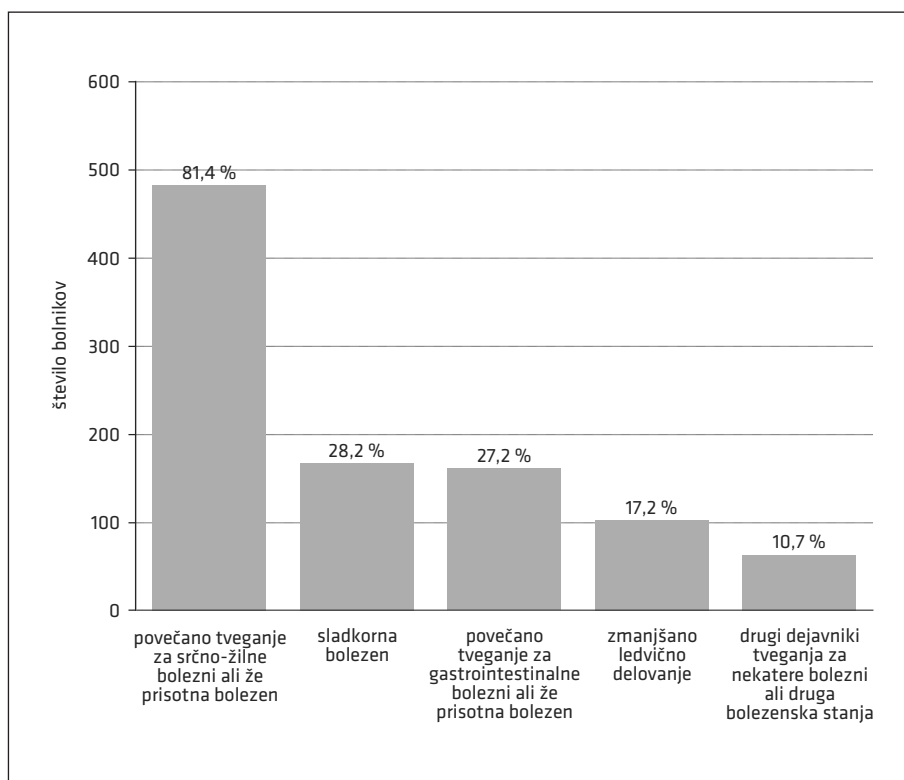
Slika 2. Število (delež) bolnikov glede na vrsto bolečine.

Prevladovali sta dve vrsti bolečine, in sicer bolečina v križu, ki je bila prisotna pri 350 (39,2 %) bolnikih, in mišično-skeletna bolečina zaradi drugih vzrokov, ki je bila prisotna pri 266 (29,8 %) bolnikih. Bolečina po poškodbi je bila prisotna pri 74 (8,3 %) bolnikih, nevropatska pri 70 (7,8 %) bolnikih, bolečina zaradi rakavega obolenja pri 37 (4,1 %) bolnikih, pooperativna pri 30 (3,4 %) bolnikih in revmatska pri 29 (3,2 %) bolnikih. Delež bolnikov z bolečino zaradi poškodbe mehkih tkiv, različnih vzrokov (mešana bolečina), artroze, po okužbi ter z glavobolom, bolečino v trebuhu in fibromialgijo je bil majhen (slika 2).

Povprečna jakost bolečine, ocenjena po vizualni analogni lestvici (0–10), je bila 7,2, najnižja je bila 3 in najvišja 10.

Večina bolnikov, kar 788 (88,2 %), je bolečino občutilo tudi ponoči.

Dve tretjini (592) bolnikov sta imeli pridružene dejavnike tveganja za nekatere bolezni ali bolezenska stanja (slika 3), en bolnik je seveda lahko imel več različnih. Srčno-žilne bolezni ali povečano tveganje zanje je imelo kar 482 (81,4 %) bolnikov, sladkorna bolezen 167 (28,2 %), gastrointestinalne bolezni ali povečano tveganje zanje 161 bolnikov (27,2 %), zmanjšano ledvično delovanje sta imela 102 (17,2 %) bolnika, osteoporozo jih je imelo 11 (1,9 %), bolezni dihal 8 (1,4 %), rakava obolenja 8 (1,4 %), bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva 7 (1,2 %), duševne in vedenjske motnje 7 (1,2 %) ter bolezni živčevja 6 (1,0 %) bolnikov. Bolezni krvi in



Slika 3. Število bolnikov glede na pridružene dejavnike tveganja za nekatere bolezni ali bolezenska stanja, vsak je seveda lahko imel več različnih. Kategorije z majhnimi deleži so združene pod stolpcem drugi dejavniki tveganja za nekatere bolezni ali druga bolezenska stanja.

kostnega mozga je imelo 5 (0,8 %) bolnikov, bolezní ščitnice 3 (0,5 %) in luskavico 2 (0,3 %). Bolnikov z drugimi boleznimi, ki jih nismo mogli uvrstiti v nobeno od navedenih kategorij, je bilo 6 (1,0 %).

Večina bolnikov, kar 836 (93,6 %), je predhodno jemala analgetike – zdravila brez recepta je jemalo 201 (24 %) bolnikov, 818 (97,8 %) pa jih je jemalo zdravila na recept. Vsak je seveda lahko jemal kombinacijo obojega.

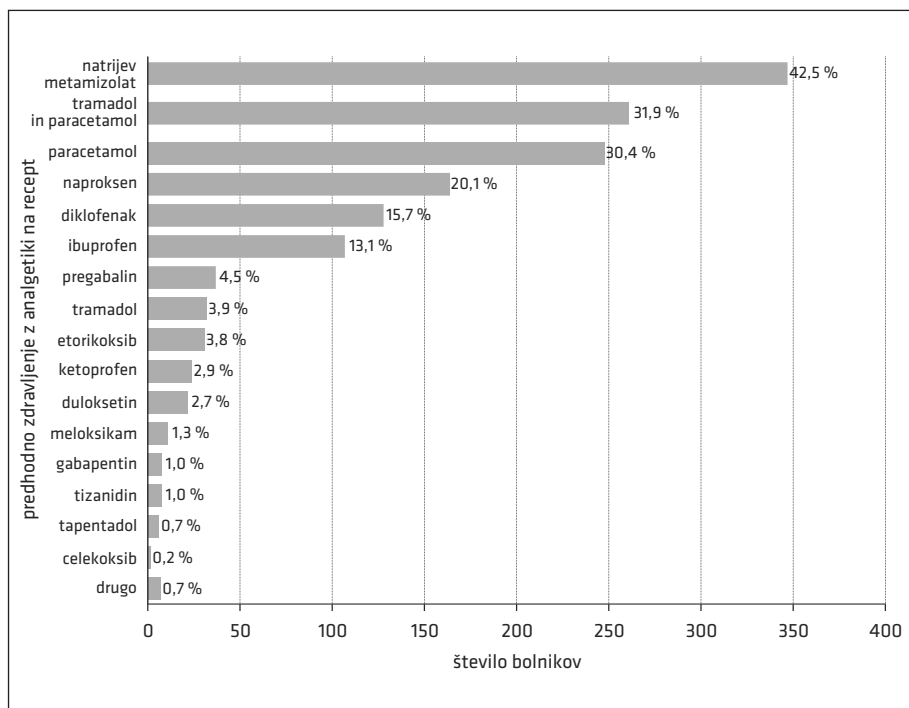
Bolniki, ki so jemali analgetik na recept, so se najpogosteje predhodno zdravili z natrijevim metamizolatom, takih je bilo kar 347 (42,5 %). S kombinacijo paracetamola in tramadola se je predhodno zdravilo 261 (31,9 %) bolnikov, s paracetamolom pa 248 (30,4 %) bolnikov. Na sliki 4 je prikazano, koliko bolnikov in v kolikšnem deležu se je predhodno zdravilo s katero učinkovino.

Bolniki, ki so se predhodno zdravili s kombinacijo tramadola in paracetamola,

so povprečno jemali odmerek po 122,86 mg/1064,79 mg povprečno 2,87-krat na dan. Večina, kar 209 (80,1 %) bolnikov, je jemalo po 37,5 mg/325 mg trikrat na dan, 48 (18,4 %) bolnikov pa po 75 mg/650 mg dvakrat na dan. Za 4 bolnike ni tega podatka.

Kar 884 (99 %) bolnikom so v nadaljevanju zdravljenja predpisali kombinacijo tramadola in paracetamola v odmerku 75 mg/650 mg s podaljšanim sproščanjem. Za enega bolnika ni podatka o zdravljenju. Povprečno predpisano število odmerkov na dan je bilo 1,9 v povprečnem odmerku po 143,2 mg/1241,2 mg. Pri 735 (83 %) bolnikih je bilo povprečno predpisano trajanje zdravljenja 30,6 dneva. Jemanje po potrebi so priporočili 149 (17 %) bolnikom.

Večini (78,1 %) bolnikov so predpisali en teden, 35,6 % bolnikov pa en, dva ali tri mesece. Le 5 % bolnikov so predpisali trajanje zdravljenja manj kot en teden (tabela 1).



Slika 4. Število bolnikov glede na predhodno zdravljenje z analgetiki na recept. Sočasno so lahko jemali več analgetikov.

Tabela 1. Število bolnikov, zdravljenih s kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem, glede na priporočeno trajanje zdravljenja. N – število bolnikov.

	N (%)	N (%)
1 dan	3 (0,3 %)	44 (5 %)
2 dni	0 (0 %)	
3 dni	2 (0,2 %)	
4 dni	7 (0,8 %)	
5 dni	25 (2,8 %)	
6 dni	7 (0,8 %)	
1 teden	144 (16,3 %)	376 (42,5 %)
2 tedna	181 (20,5 %)	
3 tedne	51 (5,8 %)	
1 mesec	158 (17,9 %)	315 (35,6 %)
2 meseca	40 (4,5 %)	
3 mesece	117 (13,2 %)	
po potrebi	149 (16,9 %)	149 (16,9 %)

Več kot polovici, 474 (53,1 %) bolnikom, ki so jim ob zajemu podatkov predpisali zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem, so sočasno predpisali vsaj še en analgetik. Z natrijevim metamizolatom se je zdravilo 258 (54,4 %) bolnikov, z zdravili iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil pa 201 (42,4 %) bolnik, in sicer z naproksenom (66 bolnikov; 13,9 %), ibuprofenom (54 bolnikov; 11,4 %), diklofenakom (49 bolnikov; 10,3 %), etorikoksibom (14 bolnikov; 3,0 %), ketoprofenom (12 bolnikov; 2,5 %) in meloksikamom (7 bolnikov; 1,5 %). Manjši je bil delež bolnikov, ki so jemali pregabalin (34 bolnikov; 7,2 %), paracetamol (30 bolnikov; 6,3 %), duloksetin (18 bolnikov; 3,8 %), kombinacijo paracetamola in tramadola (13 bolnikov; 2,7 %), tizanidin (12 bolnikov; 2,5 %), gabapentin (7 bolnikov; 1,5 %) in naratriptan (3 bolniki; 0,6 %). Bolnikov, ki so jemali druge učinkovine, je bilo malo (slika 5).

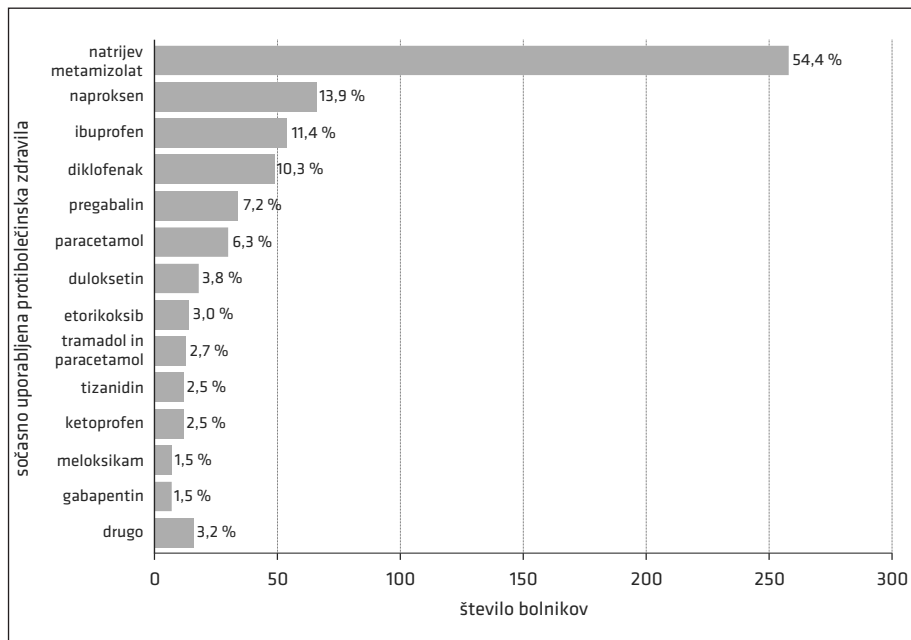
Zdravniki so med razlogi za zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem lahko izbrali enostavnejši

režim odmerjanja, manj tablet, nadzor bolečine ponoči, stalen nadzor bazalne bolečine, boljše sodelovanje bolnika pri zdravljenju ali so navedli drug razlog. Kot najpomembnejša razloga so pri 63,3 % bolnikov izbrali nadzor bolečine ponoči in pri 65,7 % stalen nadzor bazalne bolečine. Sledili so še boljše sodelovanje bolnika pri 41,5 % bolnikov, manj tablet pri 33,3 % in enostavnejši režim odmerjanja pri 32,6 % bolnikov (slika 6).

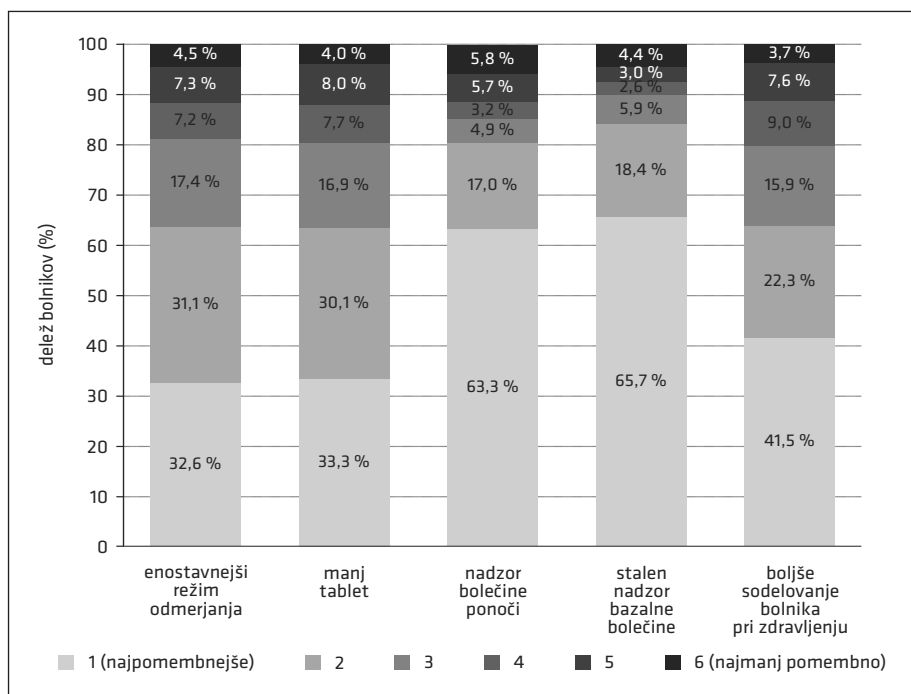
RAZPRAVA

Glavni cilj te opazovalne večcentrične epidemiološke raziskave je bil dobiti podatke o tem, kdaj se specialist družinske medicine odloči za zdravljenje bolečine s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem glede na vrsto in trajanje bolečine, bolnikove pridružene bolezni ter glede na neuspešnost morebitnega predhodnega protibolečinskega zdravljenja. Za boljše načrtovanje zdravljenja smo pridobili tudi podatke o režimih predpisovanja analgetikov.

Na slovenskem trgu sta od šibkih opioidnih analgetikov s podaljšanim sproščanjem



Slika 5. Število (delež) bolnikov glede na sočasno protibolečinsko zdravljenje z različnimi učinkovinami.



Slika 6. Delež bolnikov glede na zdravnikovo odločitev za zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. Zdravnik je razloge razvrstil po pomembnosti.

na voljo tramadol z jakostjo 100 mg, 150 mg in 200 mg ter kombinacija tramadola in paracetamola z jakostjo 75 mg/650 mg (4).

Rezultati potrjujejo, da specialisti družinske medicine ta zdravila v klinični praksi predpisujejo za zdravljenje srednje močne do močne bolečine, kar je v skladu s strokovnimi priporočili (5).

Glede na rezultate jih najpogosteje predpisujejo starejšim bolnikom, starim 60–80 let, in zelo pogosto bolnikom, ki imajo poleg bolečine še druga obolenja ali dejavnike tveganja za nekatere bolezni, najpogosteje za srčno-žilne in bolezni prebavil ter sladkorno bolezen. Predvidevamo, da se zdravniki pri teh bolnikih želijo izogniti uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil zaradi neželenih učinkov na srce, žilje, prebavila in ledvice, kar je tudi v skladu s strokovnimi priporočili (6).

Šibek opioidni analgetik s podaljšanim sproščanjem so najpogosteje predpisali bolnikom z bolečino v križu in mišično-skeletno bolečino zaradi drugih vzrokov, ki sta tudi sicer v Sloveniji najpogostejši vrsti kronične bolečine (7). Pridobljeni podatki potrjujejo, da se pri teh dveh vrstah bolečine zdravniki najpogosteje odločijo za zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. Po pogostosti sledijo še bolečina po poškodbi, nevropatska bolečina, bolečina zaradi rakavega obolenja, revmatska bolečina in druge, kar se ujema z izsledki še nekaterih epidemioloških raziskav (1).

Ob zajemu podatkov so skoraj vsem bolnikom (99 %) predpisali zdravljenje s kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem z jakostjo 75 mg/650 mg (Doreta® SR). Ta zagotavlja dolgotrajnejši analgetični učinek in se v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila jemlje dvakrat dnevno (na 12 ur; največ štiri tablete na dan, kar ustreza 300 mg tramadola in 2600 mg paracetamola) (8). V raziskavi so večini bolnikom (74 %) predpisali dnevni odmerek 150 mg/1300 mg oz. dve tableti na

dan, prevladovalo pa je priporočeno trajanje zdravljenja, to je en teden ali več.

Pri jemanju zdravila s podaljšanim sproščanjem se zaradi manjšega števila odmerkov izboljša sodelovanje bolnikov, kar pri številnih bolezenskih stanjih prispeva k boljšemu nadzoru nad simptomi (9, 10). Tudi pri tramadolu in drugih opioidnih analgetikih je dokazano, da jemanje zdravil s podaljšanim sproščanjem izboljša sodelovanje bolnikov in lahko zmanjša neprijetnosti, povezane z rednim jemanjem kratkodelujočih opioidnih analgetikov (11, 12). Te prednosti so prepoznali tudi sodelujoči raziskovalci. Kot najpomembnejša razloga za predpisano zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem so navedli stalen nadzor bazalne bolečine in nadzor bolečine ponoči, sledili so še boljše sodelovanje bolnika pri zdravljenju, manj tablet in enostavnejši režim odmerjanja. Prednosti kombinacije tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem z jakostjo 75 mg/650 mg (Doreta® SR) pri zdravljenju bolečine v klinični praksi in njen ugoden vpliv na izboljšanje spanja bolnikov potrjujejo tudi rezultati drugega kliničnega preizkušanja (13).

Zdravniki se vse bolj zavedajo prednosti multimodalnega zdravljenja bolečine, kar potrjujejo tudi rezultati te raziskave. Malo več kot polovici bolnikov so od zajema podatkov poleg jemanja šibkega opioidnega analgetika s podaljšanim sproščanjem predpisali sočasno zdravljenje z dodatnim analgetikom (najpogosteje z natrijevim metamizolatom).

Glede na rezultate lahko sklepamo, da specialisti družinske medicine v klinični praksi za zdravljenje različnih vrst bolečine pogosto izberejo šibke opioidne analgetike s podaljšanim sproščanjem, še posebno kadar je treba zagotoviti stalen nadzor bazalne bolečine in dolgotrajnejši analgetični učinek, kar posledično, zlasti ponoči, vpliva na boljšo kakovost spanja.

LITERATURA

1. Real world management of pain: Do patient-specific factors influence treatment decisions and its outcomes? (RELIEF) [internet]. Strasbourg: European Medicines Agency. c2024 [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3980/administrative-details>
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021; 397 (10289): 2082–97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
3. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am*. 2003; 38 (3): 435–45. doi: 10.1016/S0029-6465(02)00094-4
4. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje. c2012–2014 [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
5. WHO: Cancer Pain Relief. [internet]. Geneva: World Health Organization; c2024 [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>
6. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*. 2015; 84 (1): 3–15.
7. Požlep G, Krčevski Škvarč N, Pekle Golež A, et al. eds. Kronična bolečina v Sloveniji. Novo mesto: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2020.
8. Krka: Doreta SR [internet]. Novo mesto: Krka; [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: <https://www.krka.si/izdelki/nasi-izdelki/zdravila-na-recept/doreta-sr-75-60-mg-tablete/>
9. Richter A, Anton SF, Koch P, et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther*. 2003; 25 (8): 2307–35, 2306. doi: 10.1016/S0149-2918(03)80222-9
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23 (8): 1296–310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
11. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am*. 2003; 38 (3): 435–45. doi: 10.1016/S0029-6465(02)00094-4
12. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RD. Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12 (11): 1757–68. doi: 10.1517/14656566.2011.576250
13. Malec-Milewska M, Grazio S, Požlep G, et al. Efficacy and safety of sustained release tramadol hydrochloride/paracetamol in patients with moderate to severe acute low back pain. *Lekarz POZ*. 2022; 8 (6): 427–37.