

A paracetamol/tramadol-kombináció helye a fájdalomcsillapításban*

Pethő Zsófia dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen

A reumatológiai gyakorlatban alapvető fontosságú a beteg fájdalmának csökkentése, panaszainak oki és tüneti kezelése. A szerző a rendelkezésre álló lehetőségek közül bemutatja a fájdalomcsillapítás lépcsőit, illetve a paracetamol–tramadol kombináció hatékonyságát, mellékhatás-profilját, alkalmazásának előnyeit és hátrányait az elmúlt évtizedekben született átfogó cikkek alapján. A fix kombináció igen előnyösnek mutatkozott közepes súlyosságú krónikus fájdalom esetén, az elnyújtott hatóanyag-leadású formula kialakítása pedig újabb előnyökkel ruházta fel.

KULCSSZAVAK: fájdalomcsillapítás, krónikus fájdalom, mellékhatás-profil, módosított hatóanyag-leadás, paracetamol, tramadol, fix kombináció

Bevezetés

A reumatológiai gyakorlatban a különböző típusú és eredetű fájdalmak széles skálájával találkozhatunk, ami nemcsak a beteg számára, de társadalmi szinten is jelentős terhet jelent. Mind a degeneratív, mind pedig a szisztémás autoimmun kórképekhez társulhat akut és krónikus fájdalom, így kijelenthetjük, hogy a progresszív ellátási szinttől független széles körű problémával állunk szemben. A fájdalom természetesen organikus eltérésre hívja fel a figyelmünket, de gyakran látjuk, hogy a kiváltó ok kezelése mellett tüneti fájdalomcsillapítás is szükséges. Ez sok esetben a beteg életkora, társbetegségei, egyéb gyógyszerei miatt kihívást jelent a kezelőorvos számára.

A fájdalom definíciója

A fájdalomcsillapítás egyik gyakori sikertelensége, hogy a panaszt okozó fájdalom típusát nem megfelelően határozzuk meg. Az akut fájdalomnak élettani szerepe, hogy a szövetkárosodást megakadályozza az elkerülő reflexívek aktiválása révén, ez a nociceptív fájdalom. Ezzel ellentétben a krónikus fájdalomnak élettani jelentősége nincsen, szükségtelen stresszt, szenvedést okoz, és hosszú távú fennállása esetén az idegrendszer működését hátrányosan befolyásolja.

THE PLACE OF PARACETAMOL/TRAMADOL COMBINATION IN TREATMENT OF PAIN

Pain management, both symptomatic and causal treatment of the patient's complaints, is of basic importance in the rheumatological practice. The author reviewed the steps of pain management, the efficacy of the combination of paracetamol and tramadol, its side effect profile, advantages and disadvantages of its administration, based on the studies of previous decades. The fixed-dose combination appeared to be efficient in moderate chronic pain and the slow release formulation added further benefits.

KEY WORDS: Treatment of pain Chronic pain, Side effect profile, Modified substance release, Paracetamol/tramadol fixed combination

A reumatológiai gyakorlatban jellege alapján megkülönböztetünk nociceptív, kisugárzó, neuropathiás és krónikus, nem nociceptív fájdalmakat. Nociceptív fájdalmak között is megkülönböztetünk mechanikus fájdalmat, ami terhelésre jelentkezik, nyugalomban megszűnik. Gyulladásos kórképek esetén a fájdalom nyugalomban is fennáll, gyakran éjszaka jelentkezik, mozgásra enyhül. A fájdalom kiindulási helye lehet az ízület, az inak tapadási pontjai, az enthesisek, izmok, csont- és csonthártya, bőr, erek vagy perifériás idegek, ideggyökök [1, 2, 3]. Az anamnézis-felvétel és fizikális vizsgálat során lehetőség szerint meg kell állapítanunk, hogy mi a fájdalom kiindulási helye, milyen típusú fájdalommal állunk szemben, hogy a kezelési stratégiánkat késlekedés nélkül állítsuk fel.

A fájdalomcsillapítás alapelvei között fontos az invazivitás és a gyógyszeres fájdalomcsillapítás lépéseinek betartása, ugyanakkor a nem gyógyszeres és a percutan lehetőségek kiaknázása, specifikus, oki kezelés alkalmazása, illetve a mellékhatás-profil adaptálása a társbetegségekhez. Mindezt célszerű a beteg aktív közreműködésével, részletes felvilágosítást és oktatást követően megtervezni. A krónikus fájdalom feldolgozása is kihívás lehet betegünknek, de ha segítünk megértenie, hogy hogyan kímélheti beteg testrészét, milyen segédeszközöket vehet igénybe, a fájdalom akut fellángolását is kivédhetjük.

* A szakmai cikk megjelenését a KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma a szerző önálló szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A paracetamol és a tramadol hatásmechanizmusa

A reumatológiai gyakorlatban a szisztémás gyógyszeres fájdalomcsillapításra vonatkozóan a WHO terápiás ajánlása a legelfogadottabb. Ennek első lépcsőjében többek között a paracetamol is megtalálható. A paracetamol (a vegyület egyik nevének rövidítése [para-acetil-amino-fenol]), más néven acetaminofen, para-aminofenol-származék. Hatását két központi idegrendszeri ciklo-oxigenáz gátlása révén fejt ki, míg a perifériás ciklo-oxigenáz enzim csaknem intakt marad. Ez az elmélet magyarázatul szolgálhat arra a tényre, hogy rendkívül hatékony láz- és fájdalomcsillapító képessége mellett gyulladáscsökkentő hatása elhanyagolható. Jól tolerálható szer, sem ulcerogén, sem thrombocytá-aggregációgátló hatása nem kifejezett.

Ha a paracetamol nem csökkenti a fájdalmat kellő mértékben, a WHO-ajánlás második lépcsőjének megfelelően gyenge opioidok adása próbálható meg. A tramadol szintetikus, centrálisan ható opioid fájdalomcsillapító, kettős hatásmechanizmussal. Egyrészt nem szeletív agonistaként hat az opioid receptorokon (leginkább a μ -receptorokon), másrészt a noradrenalin és szerotonin-szekréció stimulálása és visszavételének gátlása révén fejt ki indirekt fájdalomcsillapító hatást. Mellékhatás-profilja igen kedvező, analgetikus hatásának széles tartományában sem okoz érdemleges légzésdepressziót, sem a gyomor-bélrendszer motilitásának csökkenését, szív- és érrendszeri hatásai is csekélyek [1, 2, 3, 7].

Az elmúlt évtizedekben számos ajánlás látott napvilágot olyan diagnosztikus és terápiás stratégiák kialakítására, amelyek elsődleges célja a hatékony fájdalomcsillapítás megteremtése a korai mobilizálás és nem gyógyszeres lehetőségek alkalmazásával. Ugyanakkor a hatékonyság növelésére a korábban említettek alapján logikus döntés lehet a különböző hatásmechanizmussal rendelkező szerek kombinálása [7].

Irodalmi visszatekintés

A 2000-es évek óta több munkacsoport vizsgálta a kombinált fájdalomcsillapítás hatékonyságát és biztonságosságát.

Medve és mtsai az egyszeri dózisu 75 mg tramadol-650 mg acetaminofen kombináció, valamint a külön adott 75 mg tramadol, 650 mg acetaminofen és 400 mg ibuprofen hatékonyságát hasonlították össze 1197 beteget magában foglaló placebo-kontrollos, kettősvak vizsgálatban kettő vagy több moláris fog extrakcióját követő közepes-súlyos fokú fájdalomban szenvedő betegcsoportban. Mindegyik karban értékelhető, és szignifikánsan jobb volt a hatékonyság a placebo-csoporthoz viszonyítva. A kombinált kezelés esetében a fájdalomcsökkenés szignifikánsan erőteljesebb volt, mint a külön adott

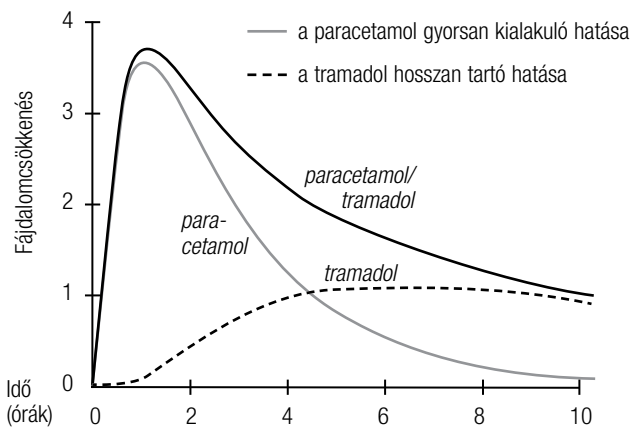
tramadol és acetaminofen esetében. A többi csoporthoz viszonyítva a kombinált kezelés esetén a fájdalomcsillapító hatás szignifikánsan gyorsabban alakult ki, illetve az addicionális analgetikum adásáig átlagosan eltelt idő hosszabb volt. A hatásosság összesített felmérése alapján is szignifikánsan nagyobb hatás volt észlelhető a kombináció alkalmazásával [4].

Egy másik munkacsoport, *Claxton és mtsai* szintén 2001-ben publikált cikkében arra keresték a választ, hogy milyen összefüggésben állhat egy gyógyszer javasolt adagolása a betegek együttműködési képességével. A szakirodalomban fellelhető olyan cikkeket tanulmányoztak, melyekben a compliance követésére lehetőség szerint objektív módszert, elektronikus monitorozást (EM) használtak. Az esetek napi egyszeri, 2-szeri, 3-szori és 4-szeri adagolású gyógyszerbevitelre tértek ki, összesen 76 cikk adatait elemezték. A napi egyszeri gyógyszerbevitel esetén szignifikánsan jobb compliance-t találtak, a többi csoportban viszont egymáshoz viszonyítva nem volt szignifikáns különbség. Az összegyűjtött adatok azt igazolták, hogy gyógyszer napi adagolása és a compliance között statisztikailag szignifikáns inverz korreláció van [5].

Snitzer által készített, 2003-ban publikált összefoglalóban a korábban fogászati indikációban alkalmazott gyógyszer-kombinációra irányuló vizsgálatban kapott eredményekre kereste a magyarázatot. Azt találta, hogy a tramadol/acetaminofen kombinációban adva hatékony akut és krónikus, közepes-középsúlyos fájdalom csillapítására, ami nemcsak a hatás addíciójával, hanem szinergizmusával is magyarázható. A két szer egymást kiegészítő hatása az acetaminofen gyorsan kialakuló és a tramadol hosszan tartó hatásának köszönhető. Ugyanakkor a mellékhatás-profil megegyezett az egyes hatóanyagokat külön-külön kapó betegek eseteivel [6].

2006-ban egy francia munkacsoport 325 mg paracetamol/37,5 mg tramadol kombinációs kezelés hatékonyságát és tolerálhatóságát vizsgálta 50 mg tramadol monoterápiával összehasonlítva multicentrikus, randomizált, kettősvak vizsgálatban, szubakut derékfájásban szenvedő betegeken. 119 beteget vontak be a vizsgálatba, a betegeket 10 napig követték. Azt találták, hogy a fájdalom intenzitása mindkét csoportban hasonló mértékben csökkent, a kombinációs készítményt kapó csoportban a betegeknek hasonló hatás eléréséhez szignifikánsan kevesebb tramadol bevitelére volt szükség. Ezenkívül több kombinációt kapó beteg értékelte nagyon jól tolerálhatónak a kezelést, illetve ebben a csoportban szignifikánsan kevesebb adverz esemény következett be. Ezen eredmények alapján elsősorban a kombináció tolerálhatósága volt kiemelkedő [7].

Lasko és mtsai egy 2012-ben publikált vizsgálatban enyhe és közepes fokú akut derékfájás esetében nézték 277 betegen a napi kétszer adott fix dózisu 75 mg tramadol/650 mg paracetamol hatását és

A paracetamol és a tramadol farmakokinetikája**Eredmények a betegek visszajelzései alapján**

A fájdalomcsökkenés mértéke	A fájdalom intenzitása	Globális megítélés
0=nincs	0=nincs	1=gyenge
1=kevés	1=enyhe	2=tűrhető
2=közepes	2=közepes	3=jó
3=sok	3=súlyos	4=nagyon jó
4=teljes		5=kitűnő

1. ábra. A paracetamol gyorsan érvényesülő és a tramadol hosszan tartó hatása

biztonságosságát randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak, multicentrikus tanulmányban. A vizsgálat 3 nap kettősvak, majd 3 nap open-label fázisból állt. Elsődleges végpontként a fájdalom intenzitásának összesített változását adták meg az 50 órás obszervációt követően. A paracetamol–tramadol kombinációt kapó betegek a placebo-csoporthoz viszonyítva statisztikailag szignifikáns fájdalomcsökkenésről számoltak be, mely különbség az 5. napon mérve is szignifikánsnak mutatkozott, és ez összességében a kezdeti méréshez képest 60%-os fájdalomintenzitáscsökkenést jelentett. Biztonságosság tekintetében bebizonyosodott, hogy jól tolerálható, a kezelés felfüggesztése összesen 17 esetben vált szükségessé hányás, illetve szédülés miatt, ami egyéb kombinációban vagy egyedül adott hatóanyag tolerálhatóságával megegyezik. A vizsgálat gyengesége, hogy a kiválasztott betegcsoport elég heterogén, de éppen emiatt életszerű is volt [8].

Jae Hyup Lee és mtsai 2013-ban publikált írásában már elnyújtott hatóanyag-leadású (extended-release) 75 mg tramadol/650 mg acetaminophen fix dózisú tabletták hatékonyságát vizsgálták krónikus derékfájás esetén. III. fázisú, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatukba 245 közepes–súlyos krónikus derékfájásban szenvedő beteget vontak be. A betegek korábban hagyományos nem szteroid gyulladásgátló- vagy szelektív COX-2-gátló-kezelésben részesültek eredménytelenül, amit a vizsgálatot megelőzően legalább 7 nappal alkalmazni kellett, és ezt a dózist a vizsgálat ideje alatt is fenn kellett tartani. A vizsgálat 4 hete alatt a legalább 30%-os fájdalomintenzitáscsökkenést a kombinációt kapó betegek szignifikánsan nagyobb hányada érte el. A fájdalom enyhülési rátája a vizsgálat 8., 15. és a 28. napján is szignifikánsan magasabb volt a placebohoz viszonyítva. Ezáltal nemcsak a fájdalom-

csillapítás hatékonysága volt jobb, hanem a funkcionális javulás és az életminőség is, jó biztonságossági profil mellett [9].

Tramadol/paracetamol fix kombináció – elnyújtott hatással

Az előbbieken áttekintettük egy gyógyszer-kombináció kialakításának szempontjait, melyek között objektív és szubjektív álláspontok is vannak. Összességében új kombináció esetén elvárható előny a két hatóanyag legalább additív vagy szinergista hatása. Így a kombinációnak köszönhetően lehetővé válhat a kisebb dózis alkalmazása, ezáltal az adherencia javulása a biztonságossági profil megtartása mellett. A kombináció előnyeit, hatékonyságát a közepes–középsúlyos akut és krónikus fájdalom csillapításában számos vizsgálat alátámasztotta. A fix tramadol/paracetamol kedvező mellékhatás-profilja is ismert, alkalmazása előírás szerinti dózisban nem okoz szervi károsodást, nincs hatása a vérlemezkékre és immunszuppresszív hatással sem bír [12]. Míg a paracetamol felelős a gyorsan kialakuló hatásért, a tramadol biztosítja az ugyan lassabban kialakuló, de elnyújtott hatást (1. ábra) [4, 11].

Az elmúlt években a fájdalomcsillapítókkal szembeni elvárásoknak megfelelően nemcsak a fájdalom minél hatékonyabb csökkentésére volt igény, hanem arra is, hogy a közepes–középsúlyos fájdalom esetén minél egyenletesebb fájdalomkontroll legyen elérhető, ami az éjszaka folyamán is fenntartható marad. Különböző farmakokinetikai eljárásokkal módosított hatóanyag-leadású tabletták előállítását vált lehetővé. Ezzel a tablettában levő hatóanyagok felszívódását lehet gyorsítani, és lehet lassítani is. Mivel a gyors hatás ma már fogyasztói elvárás, a hatástartam növelése csak olyan módon valósulhat meg,

hogyan ugyanakkor a hatás kialakulása ne késsen. Az elnyújtott hatóanyag-leadás (sustained-release, SR) általában különleges összetételnek vagy a gyártási eljárásnak köszönhető [13].

Ilyen egyedülálló farmakokinetikai előnyökkel rendelkezik a *Doreta SR* retard tablettá, ami Magyarországon az első tramadolt és paracetamolt tartalmazó fix kombinációjú tablettá hosszan tartó hatással. Az SR formának köszönhetően a gyógyszer plazmaszintje kevésbé ingadozó, így a készítmény tolerálhatósága jobb, lehetővé válik a napi 2-szeri adagolás, ami a beteg adherenciáját is javítja. Jelenleg rendelkezésünkre áll olyan készítmény, amely azonnal kialakuló, elnyújtott hatással, hatékonyan csillapítva a fájdalmat egyben biztonságos is.

Konklúzió

Mindennapi gyakorlatunkban a fájdalom igen széles skálájával találkozunk, melynek oki és tüneti kezelésére is számtalan lehetőség áll rendelkezésünkre. A fájdalom megoldása részben szakmai, részben társadalmi, gazdasági elvárás. A reumatológiai gyakorlatban széles skálán kell tájékozódni és – gondosan mérlegelve a fennálló rizikófaktorokat – nemcsak az okok felderítésére kell törekedni, hanem a fájdalom csökkentését is haladéktalanul el kell kezdeni nem gyógyszeres, gyógyszeres, és végső esetben műtéti lehetőségekkel. A beteg fájdalomának csökkentése ugyan mindennapi, de sokszor mégsem egyszerű feladat. Gyakran a beteg idős életkora miatt nemcsak a már meglévő sok szervi károsodás fennállásával kell számolnunk, hanem magasabb gastrointestinalis vagy cardiovascularis rizikóval is. Esetenként a beteg-compliance is kihívást jelent a gyógyszerválasztás terén, amire nemcsak a vényköteles gyógyszer esetében kell odafigyelnünk, hanem a polipragmázia világában és a rendelkezésre álló vény nélkül kapható analgetikumok addicionális alkalmazásával is.

Irodalom

- [1] Szökő, É.: A fájdalom definíciója és keletkezése. In: Embey-István, D. (Eds): Fájdalomcsillapítás. White Golden Book Kft., Budapest, 2009, 15–19.
- [2] Szökő, É.: A fájdalom gyógyszeres kezelésének elméleti és gyakorlati alapjai. In: Embey-István, D. (Eds): Fájdalomcsillapítás. White Golden Book Kft., Budapest, 2009, 43–66.
- [3] Bálint, G.: Fájdalomcsillapítás a leggyakoribb nem-daganatos eredetű kórképekben. In: Embey-István, D. (Eds): Fájdalomcsillapítás. White Golden Book Kft., Budapest, 2009, 127–137
- [4] Medve, R. A., Wang, J., Karim, R.: Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001, 48, 3, 79–81.
- [5] Claxton, A. J., Cramer, J., Pierce, C.: A systemic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23, 8, 1296–1310.
- [6] Schnitzer, T.: The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol, Suppl.* 2003, 28, 13–17.
- [7] Perrot, S., Krause, D., Crozes, P., et al.: Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37,5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006, 28, 10, 1592–1606.
- [8] Lasko, B., Levitt, R. J., Rainsford, K. D., et al.: Extended-release tramadol/paracetamol in moderate-to-severe pain: a randomized, placebo-controlled study in patients with acute low back pain. *Curr Med Research & Opinion* 2012, 28, 5, 847–857.
- [9] Lee, J. H., Lee, C. S. and the Ultracet ER Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther* 2013, 35, 11, 1830–1840.
- [10] Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Rannou, F., et al.: Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum (Suppl 4)* 2016, 45, S22–S27.
- [11] Ho, M. L., Chung, C. Y., Wang, C. C., et al.: Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen in the treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Saudi Med J* 2010, 31, 12, 1315–1319.
- [12] *Doreta 37,5 mg/325 mg filmtabletta alkalmazási előírat*
- [13] Antal István dr.: Gyógyszer technológia, Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet, előadás, 2014

Levelezés: Pethő Zsófia dr., Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, 4028 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: pethozsofi@hotmail.com