

A MULTIMODÁLIS FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS LEHETŐSÉGEI EGY FRISS TANULMÁNY TÜKRÉBEN

Szántó Sándor dr.

Debreceni Egyetem ÁOK,
Sportorvosi Tanszék és Reumatológiai
Tanszék,
Debrecen



O L O . H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A hatékony fájdalomcsillapítás igénye szinte minden orvosi szakterületen napi megoldandó feladatként jelenik meg. Egyetlen szer alkalmazásával gyakran nem lehet elérni jelentős hatást, a dózis emelésével pedig esetenként mellékhatások jelentkeznek. A multimodális fájdalomcsillapítás több, különböző hatásmechanizmusú szer együttes adását jelenti, ily módon az egyes hatóanyagok kisebb dózisa mellett szinergista hatással és kevesebb nemkívánatos jelenséggel lehet számolni. A nem tumoros fájdalom csillapítására több fix kombinációjú fájdalomcsillapító van forgalomban, amelyek közül a tramadol/paracetamol és a tramadol/dexketoprofen a legelterjedtebb. Ez idáig azonban nem állt rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat a kétféle gyógyszerrel. Jelen közlemény fogászati beavatkozás utáni akut fájdalomban szenvedő betegekben a két szer egyszeri adagjának hatását elemző DAVID-tanulmányt mutatja be.

BEVEZETÉS

A fájdalom számos betegség kórjelző tünete, amelynek eredete különböző lehet. A mozgásszervek gyulladásos és degeneratív betegségei, a posztoperatív szituációk, a visceralis, urológiai, nőgyógyászati okok egyaránt okozhatnak ilyen jellegű panaszokat. A fájdalom gyors és hatásos csillapítása a betegek részéről a leggyakrabban felmerülő igény az orvosi gyakorlatban.

Fájdalomcsillapításra számos készítmény használható; az egyszerű analgetikus hatású készítmények (mint a paracetamol és metamizol) mellett helyileg és szisztémásan adható nemsteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), enyhe (pl. tramadol) és erős (pl. fentanyl, oxycodon) opiátok alkalmazhatók ilyen célzattal. A megfelelő fájdalomcsillapító hatás elérése egyetlen szer alkalmazásával, monoterápiával nem mindig lehetséges – vagy az adott készítmény

elegendően nagy dózisa által okozott mellékhatások nehezítik a kezelést. Ezért az elmúlt években egyre inkább bekerült az orvosi gyakorlatba a különböző támadáspontú szerek együttes alkalmazása, az ún. multimodális analgészia, amelynek révén a készítmények potenciális szinergizmusa kihasználható, ráadásul az egyes hatóanyagok kisebb dózisa mellett a nemkívánatos hatások vagy nem jelentkeznek, vagy jól tolerálhatóan enyhék (1).

A MULTIMODÁLIS ANALGÉZIÁRA HASZNÁLT SZEREK ÉS FIX KOMBINÁCIÓJUK

A multimodális analgészia kedvező jellegzetességei tovább javíthatók fix kombinációjú gyógyszerek alkalmazásával, hiszen így a pácienseknek kevesebb tablettát kell bevenni, amely kedvezőbbé teheti a betegek együttműködését (2). Az onkológiai eredetű fájdalmak egy részétől eltekintve, a kis dózisu tramadol

(TRAM-) és paracetamol (PAR-) vagy NSAID-kombinációjú szerek jól alkalmazhatók multimodális analgéziára, de a betegek számára a megfelelő kombináció kiválasztását egészen a közelmúltig nem segítették evidencián alapuló tények.

Az említett fix kombinációjú per os készítmények egyik komponense a TRAM, amelynek hatásmechanizmusa sokrétű. Ezek közül a legfontosabb centrális fájdalomcsillapító hatását magyarázó μ -opioid receptorokon kifejtett agonista, illetve norepinephrin és szerotonin visszavételét gátló hatása. Ezekon kívül perifériás és helyi analgetikus tulajdonságát is igazolták. Opioid és nem opioid mechanizmusok összeadódva modulálják a leszálló gátlópályákat, tehát a TRAM önmagában is összetett támadáspontú vegyületnek tekinthető (3, 4). A szer féléletideje hosszú, mintegy 6 órára tehető, biztonságossági profilja kedvező, ugyanakkor nagy dózisban mellékhatások (pl. hányinger, szédülés) akadályozhatják a hatás elérését. A dexketoprofen (DKP) kevert ciklooxygenáz-1-(COX-1-) és COX-2-gátló hatással is bíró NSAID, amely a racem ketoprofennek csak az aktív komponensét tartalmazza. Ennek következtében azonos hatással bír, mint a dupla dóziszú ketoprofen. Ráadásul trometamsavként, valamint a korszerű formuláció következtében a bélrendszerben gyorsan feloldódik és felszívódik. Ezen tulajdonságok következtében biológiai hozzáférhetősége jó, hatását gyorsan kifejti (5). A DKP biztonságossági profilja hasonló az új generációs NSAID-okhoz, így – megfelelő dózisban és ideig alkalmazva – sikeresen használható gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító (6). A tramadol-dexketoprofen (TRAM/DKP-) kombináció esetén az egyes hatóanyagok optimális mennyiségét dóziskereső vizsgálattal határozták meg, ennek alapján a 25 mg DKP és a 75 mg TRAM együttes alkalmazása bizonyult a leghatékonyabbnak és jól tolerálhatónak akut szomatikus és visceralis fájdalom modelljeiben (7).

A DAVID-VIZSGÁLAT BEMUTATÁSA

A DAVID-VIZSGÁLAT ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

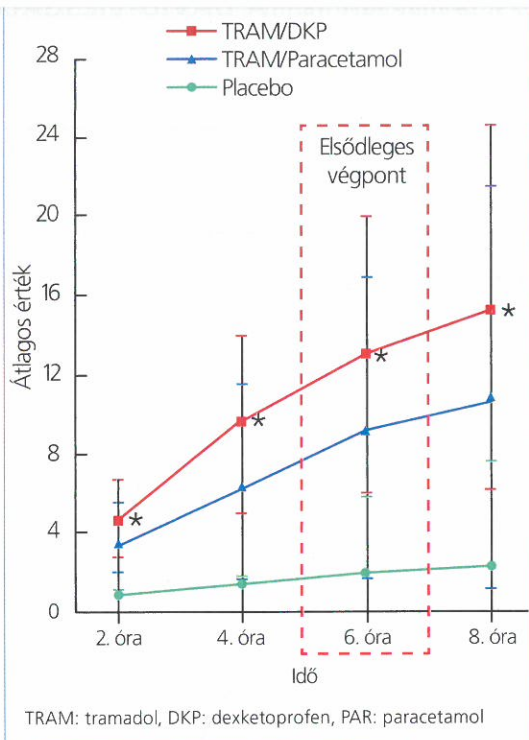
Fájdalomcsillapítók, gyulladáscsökkentők esetén ritkán kerül sor direkt összehasonlító, ún. „head-to-head” vizsgálatra. Ezen eviden-

ciák hiánya megnehezítheti a megfelelő készítmény kiválasztását, amely különösen fontos egy olyan gyógyszercsoportnál, amelynek számos tagja elérhető kereskedelmi forgalomban. A DAVID-tanulmány egy III. B. fázisú placebokontrollos, aktív komparátoros összehasonlító vizsgálat, amelynek célja a TRAM/DKP és a tramadol-paracetamol (TRAM/PAR) hatásosságának és biztonságosságának elemzése volt (8). A study célja a fájdalom jól reprodukálható formájának, az impaktált bölcsességfog eltávolítása utáni panasz csökkenésének elemzése volt. A multicentrikus tanulmányt 5 európai ország (köztük Magyarország) 18 centrumában végezték kettős vak jelleggel. A betegek 18 év feletti, akiknél legalább egy, esetenként mindkét, teljesen vagy részben impaktált hármass alsó moláris fog eltávolításra került. A beavatkozáshoz narkózist nem alkalmazhattak, csak helyi érzéstelenítést kaphattak a betegek. Beválasztási kritériumként szerepelt, hogy a beavatkozás utáni 4 órában az egyének legalább közepes fokú fájdalomra panaszkodjanak, vagyis a 0–10-ig terjedő 11 fokozatú vizuális skálán 4, vagy a fölötti értéket jelöljenek meg. A kizárási kritériumok általánosságban az egyes készítményekkel szembeni allergiát, alkalmazásukra potenciálisan kifejlődő szövődeményeket, párhuzamos vagy rövid idővel az előtti klinikai vizsgálati részvételt, az eredmények elemzését nehezítő egyidejű gyógyszereszedést foglaltak magukba.

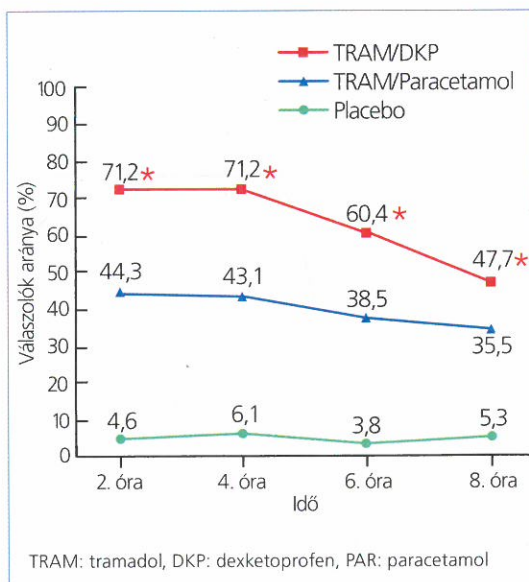
A KEZELÉSI MÓDOK ÉS A VIZSGÁLAT VÉGPONTJAI

Amennyiben a betegek a vizsgálat beválasztási és kizárási kritériumainak megfeleltek, egyszeri dóziszú 75 mg/25 mg TRAM/KET-t vagy 75 mg/625 mg TRAM/PAR-t vagy placebót kaptak 2:2:1 arányban megfelelő kettős vak randomizációs rendszerrel. Nem megfelelő hatásosság esetén a betegeknek lehetőségük volt ún. mentőgyógyszerként („rescue medication”) 400 mg ibuprofen bevitelére. A páciensek fájdalmát elektronikus fájdalomnaplóval követték a 0-10-es fokozatú skálán, a gyógyszer hatását pedig 0–4-es skálán (nincs, kisfokú, közepes, jelentős, teljes fájdalomcsillapító hatás) a vizsgálati szer bevétele utáni 15., 30. percben, az 1., 2., 4., 6. és 8. órában. Emellett kettős stoppermódszert alkalmaztak annak megítélésére, hogy mikor jelentkezett a szer hatása, és mikor ta-

1. ábra:
A fájdalomcsillapító hatás súlyozott összege (TOTPAR) TRAM/DKP, TRAM/PAR és placebo egyszeri bevételét követően bölcsességfog eltávolítása után



pasztaltak jelentős javulást a fájdalomban. A vizsgálat elsődleges végpontja az ún. TOTPAR6 volt, amely a fájdalomcsillapító hatás (0–4-es skála) súlyozott összegét jelenti a bevétel utáni 6. órában. További, másodlagos végpontként szerepelt a többi intervallumban meghatározott TOTPAR, a fájdalomcsillapító hatás százalékos aránya (SPID: „sum of pain intensity difference”), a maximális TOTPAR legalább 50%-os vagy a fájdalomintenzitás legalább 30%-os csökkenését elérő betegek aránya, illetve a stopperrel mért fájdalomcsillapító hatás jelentkezése, és jelentős hatásának megjelenési ideje.



2. ábra:
Legalább 50%-os TOTPAR értéket elérő betegek aránya TRAM/DKP, TRAM/PAR és placebo egyszeri bevételét követően bölcsességfog eltávolítása után

EREDMÉNYEI

A vizsgálatban 653 beteg adatait dolgozták fel. Az elsődleges végpontként szereplő TOTPAR6 értéke a TRAM/DKP-karon $13,0 \pm 7,0$ -nek, míg a TRAM/PAR-karon $9,2 \pm 7,6$ -nak bizonyult, amely messze meghaladta a placebokaron észlelt $1,9 \pm 3,9$ -es értéket. Ugyancsak szignifikáns ($p < 0,0001$) volt a különbség a két aktív karon is, amely a TRAM/DKP kezelési forma jelentősebb fájdalomcsillapító hatását igazolta (1. ábra).

A két aktív kar esetén a gyógyszer-kombinációk hatásának időbeli lefolyását elemezve azt tapasztalták, hogy a TRAM/DKP-vel kezelt betegeknél a hatás erősebb volt, mint a TRAM/PAR-kar esetén, és a különbség már 30 percnél szignifikánsnak bizonyult. Ez a kedvezőbb effektivitás mind a fájdalomcsillapító hatás (0–4-es skála), mind a fájdalom erősségének vonatkozásában (0–10-es skála) kimutatható volt. Ez a különbség a TRAM/DKP- és a TRAM/PAR-kar összehasonlításakor a későbbi időpontokban is fennmaradt egészen a gyógyszerbevételt követő 6. óráig. Ugyancsak igazolható volt a TRAM/DKP-kombináció erőteljesebb fájdalomcsillapító hatása a SPID6 vonatkozásában, más szóval szignifikánsan kedvezőbb volt a fájdalomintenzitás különbségének az összege.

További másodlagos végpontként szerepelt a vizsgálatban azon betegek aránya, akiknél legalább 50%-os javulás volt kimutatható a maxTOTPAR-indexben. A TRAM/DKP-karon ez az arány 71,2% volt a 2. és a 4. óránál, 60,4% a 6. óránál, és 47,7% a 8. óránál. Ezzel szemben ugyanezek az eredmények a 2., a 4., a 6. és a 8. óránál sorrendben 44,5%, 43,1%, 38,5% és 35,5%-nak adódtak, amelyek valamennyi összehasonlítási pontnál szignifikánsan elmaradtak a TRAM/DKP eredményei mögött (2. ábra).

Ugyancsak kedvezőbb hatást tapasztaltak a 2., a 4. és a 6. óránál a TRAM/DKP-csoportban a TRAM/PAR-karral összevetve azon betegek arányában, akik legalább 30%-os fájdalomcsökkenést észleltek (3. ábra).

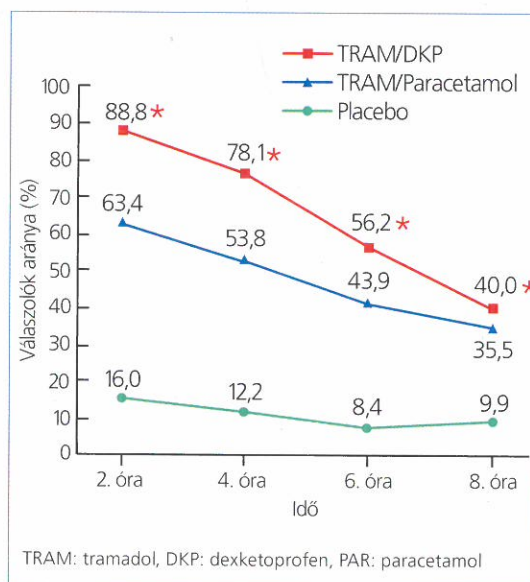
A két csoportban szignifikáns különbség jelentkezett a hatás kialakulásának idejében is. A betegek lényegesen nagyobb csoportja érezte a fájdalom kezdeti csillapodását a készítmény bevétele után 1/2, 1 és 2 órával a TRAM/DKP-csoportban, mint a TRAM/PAR-t szedő betegeknél: 30. percnél a beteg-

arányok 76,9% vs. 60,3%, 1. óránál 90% vs. 72,5%, 2. óránál pedig 90,4% vs. 72,9% voltak ($p < 0,0001$). A fájdalomcsillapító hatás megjelenési ideje és jelentőssé válása szintén különbözött a két karon. Előbbi átlagos értéke a TRAM/DKP, illetőleg a TRAM/PAR alkalmazásakor 22 és 42 percnél adódott, utóbbinál ebben a két csoportban, sorrendben 27 és 57 percet tapasztaltak, más szóval 30 perccel tovább érezték közepes vagy erős fájdalmat azok, akik a TRAM mellett PAR-t kaptak, mint a TRAM/DKP-kombináció alkalmazása esetén.

A posztoperatív szakban a betegeket megkérdezték a kezeléssel kapcsolatos általános véleményükről is. A TRAM/DKP-kezelésben részesültek összesen 80,8%-a tartotta a kezelést jónak, nagyon jónak vagy kiválóknak, míg ez az arány 56,6%-nak adódott TRAM/PAR-terápia esetén.

Mint a protokoll bemutatásakor említésre került, a betegeknek jelentős fájdalom esetén lehetősége volt, ún. mentőgyógyszer („rescue medication”) bevitelére, melynek megtörténte esetén a páciens további adatai nem kerültek elemzésre. Ilyen célzattal a kezelés 2., 4. és 6. óráján belül legalább 400 mg ibuprofent a vizsgálati egyének 7,7%-a, 14,6%-a és 33,8%-a vett be a TRAM/DKP-karon. Ezzel szemben szignifikánsan gyakrabban kényszerültek mentőgyógyszer alkalmazására a TRAM/PAR-karon, ahol ezek az arányok sorrendben 20,6%, 36,3% és 45,8% voltak. Ráadásul az első „rescue medication” átlagos bevétele is szignifikánsan később következett be a TRAM/DKP-t használók esetén, mint a TRAM/PAR klinikai vizsgálati ágon.

3. ábra:
Legalább 30%-os
fájdalom-intenzitás
csökkenést elérő
betegek aránya
TRAM/DKP, TRAM/PAR
és placebo egyszeri
bevételét követően
bölcességfog
eltávolítása után



A DAVID-VIZSGÁLAT BIZTONSÁGOSSÁGI ADATAI

A vizsgálat során a betegek 8,1%-ánál jelentkezett valamilyen nemkívánatos esemény, de közöttük súlyos nem volt. A leggyakoribb panaszok a hányás, az émelygés, a szédülés és az aluszékonyság voltak, amelyek a páciensek 2-4%-ánál fordultak elő. Összességében a TRAM/DKP jól tolerálhatónak bizonyult ebben a klinikai vizsgálatban is, és a kapott biztonságossági eredmények összevethetőek voltak a korábban publikált adatokkal.

MEGBESZÉLÉS

A DAVID-vizsgálat eredményei alapján a TRAM/DKP 75 mg/25 mg fix kombinációjú vizsgálati készítmény egy dózisa gyorsan kialakuló és hatékony fájdalomcsillapító hatással bírt alsó impaktált bölcsességfog eltávolítása után. A vizsgált egyének többsége a szer bevétele után már 30 perccel panaszainak csökkenéséről számolt be. Statisztikai és klinikai szuperioritás volt igazolható ezen körülmények esetén a TRAM/PAR 75 mg/650 mg dóziszú szerrel összevetve.

A study körülményei természetesen csak egy jól meghatározott és homogén betegcsoportot vizsgáltak. Ennek nagy előnye, hogy megbízható adatokat képes szolgáltatni, ugyanakkor csak a gyógyszerek egyetlen adagja alapján történt a hatás elemzése, ráadásul a való életben más kórképekben vagy többszöri, vagy akár rendszeres gyógyszerbevitelre van szükség. Utóbbi korlátozó körülményt feloldja az a tény, hogy a TRAM/DKP fejlesztési fázisában a készítményt közel 2000 emberen vizsgálták, mely tanulmányokban a szomatikus és visceralis fájdalmak közepesen erős és súlyos formáira kifejtett hatását is vizsgálták.

A TRAM/DKP-kombináció előnye, hogy a DKP gyors felszívódásából és jó biológiai hozzáférhetőségéből származó korai hatás mellett a TRAM-komponens tartós, elhúzódó hatása hosszan tartó fájdalomcsillapító effektust biztosít. A DKP gyulladáscsökkentő hatása (szemben a paracetamollal) a betegségek széles körében terápiás előnyt nyújt. Még a klasszikus degeneratív mozgásszervi kórképeknél, mint az arthrosis is, megfigyelhető másodlagos gyulladás, akár csak egy posztoperatív sebfájdalom esetén is

szabadulnak fel inflammatorikus citokinek, amely magyarázza a TRAM/DKP-készítmény szuperioritását a TRAM/PAR-kombinációval összevetve.

ÖSSZEFOGLALÁS

A TRAM/DKP 75 mg/25 mg fix kombinációjú tableta tehát gyorsabban kialakuló, jelentősebb fokú és tartós analgetikus hatással bír impaktált bölcsességfog eltávolítása után, egyszeri dózisban, mint a TRAM/PAR 75 mg/650 mg-ot tartalmazó tableta. Így, bár mindkét készítmény jól használható a multimodális fájdalomcsillapítás szempontjából, gyulladásszituációk esetén a TRAM/DKP-kombináció részesítendő előnyben.

KOMMENTÁR

Mozgásszervi kórképek esetén, legyen az gyulladásszerű vagy degeneratív reumatológiai betegség, vagy túlterhelésből, sportártalomból származó elváltozás, a betegek részéről a legfontosabb igény a gyors és hatékony fájdalomcsillapítás. Az ilyen céllal használható készítmények nemcsak a szubjektív panaszokat csökkentik, hanem a fájdalmat, a

funkciózavar, a helytelen testtartás, a járászavar ördögi körét is képesek megszakítani, lehetőséget teremtve ezzel az oki kezelésre. Figyelembe véve azt a tényt, hogy még a klasszikusan degeneratív eredetűnek tartott spondylosis és az izomsérülések, sportártalmak esetén is kimutathatók a fájdalmas területeken gyulladásszerű folyamatok utaló leukociták és proinflammatorikus citokinek, a NSAID-ok használata az opioid hatású tramadollal együtt, ezekben az esetekben is indokolt. Ugyancsak jól használható a TRAM/NSAID-kombináció gyulladásszerű reumatológiai kórképek esetén. Reumatoid arthritisnél, ahol már kialakult ízületi deformitások ellenére fellángolás észlelhető, a viszonylag kis dózisú NSAID és tramadol a fájdalom mindegyik komponensét hatékonyan képes mérsékelni. A spondylitis ankylopoetica Európai Reumaellenes Liga által javasolt terápiás protokollja szerint, amennyiben a NSAID-k fájdalomcsillapító hatása nem elégséges, TRAM használható kiegészítésként. Ezen megfontolások alapján a TRAM/DKP-t tartalmazó kombinált készítmény akut fájdalomcsillapításra nemcsak egyszeri dózisban, hanem hosszabb ideig (max. 5 nap) vagy akár kúraszerű jelleggel is sikerrel alkalmazható a mozgásszervi kórképek széles körében.

IRODALOM

1. White, PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008; 9(1): 76–82.
2. Claxton AJ, Cramer J, C. Pierce. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8): 1296–310.
3. Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*. 1994; 47 (Suppl 1): 19–32.
4. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(13): 879–923.
5. McGurk M, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38(5): 465–545.
6. Barden J, et al. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD007355.
7. Varrassi G, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33(6): 1165–1173.
8. Gay-Escoda C, et al. Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). *BMJ Open*. 2019; 9(2): 023715.