

# FIX-DÓZISÚ DEXKETOPROFEN ÉS TRAMADOL KOMBINÁCIÓ –

## Egy újabb lehetőség a közepes és erős akut fájdalom csillapításában

**Póka Róbert dr.**

Debreceni Egyetem ÁOK,  
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika  
Debrecen



A cikk online változata  
megtalálható a  
[www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.

A fájdalom csillapításában előnyös lehet két különböző hatásmechanizmusú szer kombinációjának alkalmazása. Az elv alapja az, hogy az eltérő hatásmechanizmus révén a fájdalomcsillapító hatás növekszik a mellékhatások erősödése nélkül. A daganatos betegségek során alkalmazott fájdalomcsillapításon túl ma már a perioperatív fájdalomcsillapításban is egyre elfogadottabbá válik ez az elv. A mellékhatások jellege leginkább az opioid fájdalomcsillapítók alkalmazása során jelent dózislimitáló tényezőt. A fájdalomcsillapítók kombinációban való alkalmazása éppen ezért az opioid szerek alkalmazásának fejlesztését érintik. Az opioidok közül a ketamin és a tramadol szerepel leggyakrabban e kombinált készítményekben, míg eddig a paracetamol és a nem szteroid gyulladáscsökkentők közül az ibuprofent alkalmazták egy-egy kombinált készítményben. Legújabb lehetőségként vonul be az alkalmazási palettára a tramadol és az dexketoprofen fix dózisú per os kombinációja.

A kombináció klinikai értékelésére végzett randomizált placebokontrollos vizsgálatok során 748 olyan alanyról szereztek adatokat, akik bölcességfog eltávolítása, csípőprotézis-beültetés vagy méheltávolítás kapcsán részesültek per os posztoperatív fájdalomcsillapításban (1). A 25 mg dexketoprofen plusz 75 mg tramadol kombináció egyetlen dózisa a kezdeti fájdalomintenzitás legalább 50%-os és legalább 6 óra tartamú csökkenését idézte elő az esetek 66%-ában. Ez a placebo csoportban 32% volt. A vizsgálati végpontban tapasztalt 2,1-szeres különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (95% CI: 1,1–2,4). A kombinációt alkotó 25 mg dexketoprofen és 75 mg tramadol önmagában való alkalmazása sorrendben az esetek 53%-ában és 45%-ában idézte elő legalább 50%-os és legalább 6 óráig tartó fájdalomintenzitás-csökkenést. A kombinált készítményt kapó betegek 11%-ánál jelentkeztek többségben enyhe vagy közepes erősségű mellékhatások (hányinger, hányás,

szédülés). A metaanalízisben említésre került, hogy a tolerabilitási profil az ismételt dózisos esetén még további vizsgálatok tárgyát képezheti. A fenti eredményeket azóta újabb vizsgálati eredmények egészítik ki. Ezek egyike az egyszeri és ismételt adagokban alkalmazott dexketoprofen/ tramadol 25 mg/75 mg orális fix dózisú kombináció analgetikus hatásosságának és biztonságosságának értékelésével, valamint a komponensek monoterápiában (dexketoprofen 25 mg és tramadol 100 mg) történő alkalmazásának értékelését tűzte ki célul hasi méheltávolítás után kialakult közepesen erős és erős akut fájdalom kezelésében (2). A vizsgálatban való részvételre a benignus elváltozás miatt totális vagy szubtotális hysterectomiára előjegyzett,  $\geq 3$  cm-es köldök alatti laparotómias beavatkozást igénylő betegek voltak alkalmasak. A kezelési időszak egy egyszeri adagos fázisból (az első adag utáni első 8 óra) állt, amit egy többszöri adagos fázis követett (további hat adag). A vizsgálati készítmény egyes



adagjai között 8 óra telt el. A betegeket egy 3 napos időszakban kezelték, és a hatásossági elemzésbe 48 év átlagéletkorú (25–73 év közötti tartomány) 606 beteget vontak be.

## HATÁSOSSÁG ÉRTÉKELÉSE

Az elsődleges végpont az első adag utáni 8 óra alatti átlagos nyugalmi összesített fájdalomintenzitás különbség (SPID<sub>8</sub>) volt. A dexketoprofen/tramadol (DKP/TRAM) fix dózisú kombinációval végzett kezelés szignifikánsan erőteljesebb analgetikus hatást eredményezett, mint az azonos (dexketoprofen 25 mg) vagy nagyobb (tramadol 100 mg) dózisban monoterápiában alkalmazott komponensekkel végzett kezelés. Az eredmények a következők voltak: DKP/TRAM (242), dexke-toprofen 25 mg (185), tramadol 100 mg (157). A placebohoz viszonyított összehasonlítás a dexketoprofen és a tramadol esetében is statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (sorrendben  $p < 0,001$ ,  $p = 0,01$ ), igazolva az egyenértékű hatások null-hipotézisének elvetését. Az egyszeri adagos fázisban a dexketoprofen/tramadol superioritása volt megfigyelhető a monoterápiában alkalmazott komponensekhez képest a nyugalmi átlag PI (VAS) pontszámok tekintetében minden időpontban ( $p < 0,05$ ). Az egyetlen kivétel a dexketoprofenhez viszonyított dexketoprofen/tramadol esetében volt megfigyelhető az egy órási időpontban ( $p = 0,13$ ).

A többszöri adagos fázisban alacsonyabb nyugalmi átlagos PI (VAS) pontszámokat igazoltak a 48 órás időszakban a dexketoprofen/tramadol esetében a két komponenssel végzett monoterápiákhoz viszonyítva, ami a dexketoprofenhez képest statisztikailag szignifikánsnak ( $p = 0,003$ ) bizonyult. Hasonló eredményeket kaptak a 48 óra alatt mért, mozgás közbeni átlagos fájdalomintenzitás (VAS) tekintetében ( $p < 0,001$  a dexketoprofenhez viszonyítva). Szintén jobb analgetikus hatást igazoltak az eredeti besorolás szerint elemzett, „intention to treat” (ITT) populációban, az adagolási séma szerint alkalmazott ismételt adagok utáni 56 órában. Ebből az elemzésből kizárták azokat a betegeket, akik első, egyszeri adagként

nem aktív kezelést kaptak, statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,0001$ ) különbséget igazolva a dexketoprofen/tramadol fix dózisú kombináció és a dexketoprofen 25 mg (–8,4), illetve tramadol 100 mg (–5,5) hatékonysága között. A dexketoprofen/tramadol fix dózisú kombinációval kezelt betegeknek kevesebb sürgősségi gyógyszerre volt szükségük a fájdalom kontrollálásához (a betegek 11,8%-ának, a dexketoprofen 25 mg melletti 21,3%-hoz képest ( $p = 0,0104$ ), illetve a tramadol 100 mg melletti 21,4%-hoz viszonyítva ( $p = 0,0097$ )). Ha figyelembe vesszük a sürgősségi gyógyszer alkalmazásának hatását, a dexketoprofen/tramadol fix dózisú kombináció jobb analgetikus hatása az 56 óra alatt bekövetkezett ismételt alkalmazás esetén még inkább nyilvánvalóvá válik, és a PI-VAS-értékben elért (statisztikailag szignifikáns) különbség a dexketoprofen/tramadol fix dózisú kombináció mellett szól a dexketoprofennel (–11,0) és a tramadollal (–9,1) szemben.

## BIZTONSÁGOSSÁG ÉRTÉKELÉSE

A leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerhatások a hányinger, a hányás, a hasi puffadás, az emelkedett trombocitaszám és a laktát-dehidrogenáz emelkedett szérumszintje voltak. A vizsgálati kezelések jól tolerálták a betegek és a DKP/TRAM-kombináció biztonságossági profilja teljesen összhangban volt azzal, amit a monoterápiában alkalmazott szerekkel kapcsolatosan korábban megállapítottak.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A Moore és munkatársai által lefolytatott vizsgálat megbízhatóan bizonyította a dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg hatásosságát a méheltávolítások után jelentkező közepesen erős és erős akut posztoperatív fájdalom kezelésében, amit a megfigyelt egyszeri adagos hatásosság, a tartós hatás a többszöri adagos fázisban és a jó biztonságossági profil is alátámasztott.

## IRODALOM

1. Derry S, Cooper TE, Phillips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9: Art. No.: CD012232. DOI: 10.1002/14651858.CD012232.pub2.
2. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate to severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology* 2016; 16: 9. DOI 10.1186/s12871-016-0174-5.