

Neurológia, farmakológia

## ► Multimodális analgézia közepesen erős és erős fájdalom csillapítására dexketoprofen és tramadol fix dózisú kombinációjával

**A fájdalom globális közegészségügyi probléma, az orvosi konzultációk és kórházi felvételek leggyakoribb oka. A nem megfelelően kontrollált fájdalom szövődményekhez vezethet, rontja a betegek elégedettségét, növeli a krónikus fájdalomba való átmenet esélyét. A multimodális terápia az eltérő hatásmechanizmusok ötvözésével jobb fájdalomcsillapító hatást biztosít, mint bármelyik komponens önmagában. A dexketoprofen és a tramadol fix dózisú kombinációja az akut fájdalmak különböző formáiban alkalmazható eredményesen.**

*Current Medical Research and Opinion, 2017. június*

### A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS MAI GYAKORLATA: TERÁPIÁS KIHÍVÁSOK

A fájdalomcsillapítás terén elért előrelépések ellenére az akut fájdalom kezelése még manapság sem élvez prioritást, és a fájdalomcsillapítás terén számtalan buktatóval kell szembenéznünk. Ezek közé tartozik, hogy alaposabb ismereteket kell szereznünk arról, milyen komplex kölcsönhatások játszanak szerepet a perifériás és a centrális idegrendszer között a fájdalom percepciójában, milyen többszörös mechanizmusok működnek a fájdalom transzmissziójában, erősödésében és elnyomásában, illetve fel kell ismernünk a globális egészségügyi ellátás útjában álló akadályokat is annak érdekében, hogy megfelelően azonosíthassuk és kezeljük a fájdalmas kórállapotokat.

A fájdalom csillapítására jelenleg többféle lehetőség áll rendelkezésünkre. Ezek

túlnyomórészt monomodális módszerek, és nem alkalmazhatók korlátlan dózisban hatásplafonjuk és a biztonságossági agályok miatt. E probléma kiküszöbölésére többféle, különböző helyen és módon ható fájdalomcsillapító kombinációjához folyamodhatunk, így kevesebb mellékhatás árán eredményesebb fájdalomcsillapítást érhetünk el.

A ma már több évtizedes múltra visszatekintő multimodális fájdalomcsillapítás több előnnyel is jár: szélesebb a hatásspektruma, hatásosabb, jobb a betegek compliance-a, valamint kedvezőbb a hatásosság és a biztonságosság aránya. Mindezek ismeretében az Egészségügyi Világszervezet (WHO), az American Pain Society (APS) és más szakmai szervezetek is a multimodális fájdalomcsillapítást javasolják a klinikai gyakorlatban. Ezen belül a kétkomponensű fix dózisú kombinációk (FDC-k) előnye az eseti kombinációkkal

szemben, hogy könnyebben alkalmazhatók, kevesebb tablettát kell bevenni, és/vagy az egyes hatóanyagokból kisebb mennyiség is elegendő a kívánt hatás eléréséhez.

### FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓK

A közepesen erős vagy erős fájdalom csillapítására opioid és nem opioid analgetikumok kombinációját javasolják. Számos kombinációt teszteltek a posztoperatív fájdalom csökkentésében, többek között a paracetamol enyhe opioidokkal (pl. kodein, tramadol) vagy erős opioidokkal (pl. morfin, oxikodon). Amellett, hogy a paracetamol hatásossága elmarad a nem szteroid gyulladáscsökkentőké (NSAID-ok) mögött, a paracetamol talán nem is olyan biztonságos, mint azt korábban véltük, akár gasztrointesztinális, akár kardiovaszkuláris

szempontból nézzük, nem is szólva jól ismert hepatotoxicitásáról (különösen napi 3 g-nál nagyobb dózisban).

A gyógyszer-kombinációk eredményességének kulcsa az NSAID és az opioid megfelelő megválasztása, illetve ezek optimális aránya. Ideális esetben a kombináció hatásosabb és biztonságosabb fájdalomcsillapítást eredményez, mint bármelyik komponense monoterápia formájában.

### A RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ NSAID–OPIOID FIX KOMBINÁCIÓK

A hidrokodon/ibuprofen (7,5 mg/400 mg) és az oxikodon/ibuprofen (5 mg/400 mg) orális FDC-k, melyeket az USA gyógyszerfelügyelete rövid távú (legfeljebb 7 napos) kezelésre engedélyezett. Bár az ibuprofen és a hidrokodon vagy oxikodon egyidejű adásakor állatkísérletekben szinergista analgéziát értek el, humán vizsgálatokban csak additív hatás mutatkozott. Leggyakrabban mellékhatásként hányinger, szédülés és aluszékonyság fordulhat elő.

A gyorsan ható NSAID dexketoprofen-trometamolból és az elhúzódó hatású opioid tramadolból álló FDC újabban került be a multimodális fájdalomcsillapítás eszköztárába; kisebb és jobban tolerálható dózisban biztosít megfelelő hatást, mint az egyes szerek önmagukban. A 25 mg dexketoprofenből és 75 mg tramadolból álló FDC alkalmazását az indokolja, hogy a két komponens különböző módon és ponton fejti ki hatását, egymást kiegészítő farmakokinetikai profillal rendelkeznek, és a kombináció alkalmazása mellett ritkábban jelentkeznek az egyes összetevők adásakor tipikusan előforduló mellékhatások.

### A DEXKETOPROFEN ÉS A TRAMADOL FARMAKOLÓGIAI SAJÁTOSSÁGAI

Az NSAID-ok fájdalomcsillapító hatásának fontos tényezője a prosztanoidszintézis gátlása a perifériás és a központi ideg-

rendszerben egyaránt. Emellett azonban az analgéziában szerepet játszanak egyéb faktorok is. Az NSAID-ok egyes képviselői a prosztanoidszintézisre kifejtett hatásukon túl befolyásolják azoknak a neuroaktív vegyületeknek a szintézisét és aktivitását is, amelyek feltehetőleg kulcsszerepet játszanak a nociceptív folyamatokban. Tizenhárom véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat nemrégiben elvégzett metaanalízise azt igazolta, hogy a szájon át adott ketoprofen szignifikánsan hatásosabb a közepesen erős és az erős fájdalmak csillapításában, mint az ibuprofen és/vagy a diclofenac.

A dexketoprofen a COX1 és COX2 enzimet gátló gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító szer. A klinikai vizsgálatok szisztematikus áttekintése azt mutatta, hogy legalább olyan hatásos, mint más NSAID-ok vagy paracetamol/opioid kombinációk. A dexketoprofen hatásossága és rövid időn belül jelentkező analgetikus aktivitása mellett biztonságossági profilja is kiemeli az egyéb NSAID-ok közül. Alkalmazása mellett kisebb a gasztrointesztinális vérzések kockázata, aminek különösen a posztoperatív analgéziában van különös jelentősége.

Az opioidterápia továbbra is a fájdalomcsillapítás alapvető módszere. A tramadol-hidroklorid kettős hatásmechanizmussal rendelkezik: aktiválja az opioidreceptorokat és gátolja a monoamin újrafelvételét. Ezáltal megfelelő alternatívát nyújt, hiszen a két komplementer hatásmechanizmus szinergista módon erősíti az analgéziát és javítja a tolerálhatóságot.

A tramadol hatásosnak bizonyult a közepesen erős és erős fájdalmak enyhítésében. A szert elhúzódó hatása és kiváló biztonságossági profilja is az egyéb opioidok fölé emeli; nem befolyásolja releváns mértékben a kardiovaszkuláris funkciókat és a pulmonális paramétereket, ritkábban okoz székrekedést és az opioidokra egyébként jellemző bélműködési zavarokat, és kisebb az addikciós rátája is.

A tramadol fájdalomcsillapító hatása tovább javítható, ha nem opioid analgetikummal kombináljuk. A nociceptív modelleken végzett preklinikai vizsgálatok szolgáltatták az első bizonyítékokat a tramadol és a dexketoprofen közötti szinergizmusról. Opioidok adása kapcsán gyakran jelentkezik bélműködési zavar, ám tramaddal alkotott kombinációval részben kivédhető az obstipáció.

### A DEXKETOPROFEN/TRAMADOL FDC FARMAKODINAMIKAI PROFILJA

A dexketoprofen és a tramadol kombinációja farmakodinamikai és farmakokinetikai szempontból egyaránt megfelelő választás. Posztoperatív fájdalom különböző modelljein végzett II. és III. fázisú vizsgálatok azt mutatták, hogy a dexketoprofen/tramadol FDC eredményesebben csökkenti a fájdalmat, mint akár a dexketoprofen, akár a tramadol monoterápia formájában alkalmazva – ez megfelelő bizonyítékot jelent a klinikai gyakorlat számára.

### KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a dexketoprofen/tramadol FDC hatásos multimodális analgéziát biztosít kiváló biztonságossági profil mellett. A kombinációval kezelt betegek nagyobb arányban számoltak be a fájdalomcsillapító hatás gyors jelentkezéséről, és ritkábban vált szükségessé kiegészítő („mentő”) fájdalomcsillapító alkalmazása. A kombináció alkalmazásából adódó klinikai előnyök nem társultak a mellékhatások számának és/vagy súlyosságának növekedésével.

### A MINDENNAPI KLINIKAI GYAKORLAT

A dexketoprofen/tramadol FDC-t egyedülálló farmakodinamikai és farmakokinetikai profilja vonzó alternatívává teszi

különböző fájdalmas kórállapotokban. A műtéten átesett betegek fájdalomcsillapító kezelése még a jó anyagi helyzetben lévő országokban is elmarad az optimálistól. Különösen az ún. kisműtétek utáni analgészia szorul javításra, ilyen esetekben ugyanis a fájdalom mértékét gyakran alábecsülik. A multimodális fájdalomcsillapítást (opioid és nem opioid analgetikum kombinációjával) a szakmai irányelvek továbbra is széles körben javasolják az akut posztoperatív fájdalmak enyhítésére. A dexketoprofen/tramadol FDC egynapos sebészeti beavatkozások kapcsán éppúgy eredményesen alkalmazható, mint nagy műtétek után. Csípő- és térdprotézisműtét után a multimodális analgészia nemcsak a fájdalom csökkentésében bizonyult hatásosnak, hanem megfelelő fájdalomcsillapítás mellett a beteg már korábban mobilizálható, csökken a tromboembóliás szövődmények kialakulásának esélye, rövidebb a kórházi tartózkodási idő, és hamarabb megkezdődhet a rehabilitáció.

Mindezek mellett a dexketoprofen/tramadol kombináció eredményesen al-

kalmazható az átlagpopulációban gyakori fájdalmas kórállapotok kezelésében. Ilyen többek között a derékfájás és az artrózis. A kombináció vonzó alternatíva lehet az oszteoartikuláris (OA) fájdalmak akut exacerbációiban. Az OA fájdalom összetett jelenség, melyben nociceptív és neuropátiás mechanizmusok egyaránt szerepet játszanak részben lokális, részben centrális szinten. Szakirodalmi adatok sora bizonyítja a dexketoprofen/tramadol FDC hatásosságát artrózis és derékfájás kapcsán.

A kombináció – mivel az egyes összetevők különböző pontokon fejtik ki hatásukat – megfelelő választás lehet olyan kevert fájdalmakban, amikor a fájdalom különböző képletekből (ízületek, izmok, szalagok stb.) származik.

Fájdalmak esetén az irányelvek egybehangzóan rehabilitációt (tornagyakorlatokat és erősítő tréninget) javasolnak. Az ízületek mobilizálása azonban fokozhatja a fájdalmat, és gyakran eltéríti a beteget a rehabilitációs tréning program folytatásától. A dexketoprofen/tramadol FDC ebből a szempontból is hasznos lehet a mozgás-

sal összefüggő akut fájdalom csökkentésében, ezáltal a megfelelő rehabilitáció elősegítésében.

## ÖSSZEGZÉS

A dexketoprofen (25 mg) és tramadol (75 mg) fix dóziséű kombinációja átfogó multimodális megközelítést jelent a közepesen erős és erős fájdalmak kezelésében. Kiváló analgetikus hatása mellett ki kell emelni jó tolerabilitási profilját is. Egy nemrég elvégzett Cochrane-elemzés ezzel a következtetéssel zárult: „25 mg dexketoprofen és 75 mg tramadol fix kombinációjának egyetlen dózisa hatásos fájdalomcsillapítást biztosított, és a kedvező klinikai hatás hosszabb ideig állt fenn, mint akár a dexketoprofen, akár a tramadol monoterápia formájában történő alkalmazása esetén.”

*Dr. Simonfalvi Ildikó*

### Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:

Varrassi G, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Current Med Res Opin* 2017;33(6):1165–1173

# MEDICINA KÖNYVKIADÓ

*könyvajánló*

Ára: 3200 Ft  
Méret: 120 x 185 mm  
Terjedelem: 208 oldal

## Nélkülözhetetlen

minden klinikai orvos számára,  
aki sürgősségi esetek biztonságos  
ellátására törekszik.



Keresse könyveinket honlapunkon: [www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)  
valamint márkaboltjainkban.

