

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

Jarosław Woroń^{1,2,3}, Jerzy Wordliczek¹¹Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków³Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Połączenie tramadolu z deksketoprofenem w praktyce klinicznej – postęp w leczeniu bólu

The combination of tramadol with dexketoprofen in clinical practice – the progress in the treatment of pain

Streszczenie

Skojarzone podawanie dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania oraz leków adjuwantowych (leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, steroidy, spazmolityki, antagoniści receptora NMDA) jest powszechnie stosowane zarówno w uśmierzaniu bólu ostrego (szczególnie pooperacyjnego), jak i w leczeniu bólu przewlekłego. Istnieje wiele potencjalnych zalet skojarzonej farmakoterapii bólu, a przede wszystkim możliwość uzyskania efektu addycyjnego lub synergistycznego, co w konsekwencji umożliwia zastosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków i potencjalnie może zmniejszyć częstość występowania objawów niepożądanych. W przypadku połączenia tramadolu z deksketoprofenem mamy do czynienia z synergizmem hiperaddycyjnym, który jest wykorzystywany w leczeniu bólu o podłożu zapalnym. W pracy omówiono wskazania do stosowania tego innowacyjnego połączenia zarejestrowanego do leczenia bólu ostrego.

Słowa kluczowe

ból, farmakoterapia, leki złożone

Abstract

The co-administration of two or more analgesics with different mechanisms of action and co-analgesics (antidepressants, anticonvulsants, steroids, antispasmodics, NMDA receptor antagonists) is widely used in the relief of acute pain (particularly postoperative) and in the treatment of chronic pain. There are many potential benefits of combination in pharmacotherapy of pain and the possibility to achieve a synergistic or additive effect, which in turn permits the use of lower doses of the individual drugs, and can potentially reduce the incidence of side effects. In the case of combination of tramadol and dexketoprofen, there is a synergism, which is used in the treatment of inflammatory pain. The paper discusses the indications for use of this innovative combination registered for the treatment of acute pain.

Key words

pain, pharmacotherapy, combination drugs

Wstęp

Ból jest najczęstszym objawem występującym w medycynie skłaniającym pacjenta do szukania pomocy lekarskiej. Zazwyczaj pełni funkcję ostrzegawczo-obronną, będąc sygnałem zagrożenia i objawem choroby. Jeżeli trwa zbyt długo, traci rolę sygnału ostrzegawczego i staje się źródłem cierpienia, prowadzącym do obniżenia jakości życia. Według badań epidemiologicznych występowanie silnego bólu przewlekłego w populacji osób dorosłych ocenia się na prawie 5%, natomiast bólu umiarkowanego na 12%, codziennie ból występuje u 8,86% populacji. Inne badania wskazują, że 27% osób dorosłych w Polsce cierpi z powodu bólu przewlekłego. Średni wiek pacjenta z bólem w populacji polskiej wynosi 48 lat. Ból przewlekły jest definiowany także jako „ból, który wykracza poza przewidywany czas zdrowienia”. Przyjmuje się (*International Association for the Study of Pain* – IASP), że dla bólu pochodzenia nie-nowotworowego granica pomiędzy bólem ostrym i przewlekłym wynosi 3 miesiące, bez względu na mechanizm jego powstawania. W pewnych przypadkach może jednak dochodzić do powstania bólu ostrego (pooperacyjnego, pourazowego, ostrego bólu kręgosłupa, półpaścowego), który u części chorych trwa przez długi czas i staje się bólem przewlekłym [1, 2]. Ból ma złożony mechanizm powstawania, dlatego dzisiaj powszechnie rekomendowana jest polimodalna lub multimodalna terapia bólu opierająca się na racjonalnym skojarzeniu leków.

Skojarzone podawanie dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania oraz leków adjuwantowych (leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, steroidy, spazmolityki, antagoniści receptora NMDA) jest powszechnie stosowane zarówno w uśmierzaniu bólu ostrego (szczególnie pooperacyjnego), jak i w leczeniu bólu przewlekłego. Takie postępowanie jest zalecane m.in. przez Amerykańskie Stowarzyszenie Geriatryczne, Światową Organizację Zdrowia (WHO), Amerykańską Szkołę Reumatologii oraz Amerykańskie Stowarzyszenie Bólu. Również w polskim piśmiennictwie dostępne są wytyczne dotyczące postępowania w bólu przewlekłym sygnowane przez 8 towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Badania Bólu, oraz uśmierzania bólu ostrego i pooperacyjnego [1]. Ideą kojarzenia leków w leczeniu bólu jest poszerzenie spektrum działania przeciwbólowego przy równoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, a także wykorzystywanie plejotropowego działania analgetyków [1–3]. Plejotropizm działania leków przeciwbólowych pozwala wpływać nie tylko na mediatory

pozapalne, szlaki bólowe, w tym opioidoergiczne, serotoninergeiczne, noradrenergiczne, lecz także na modulację receptorów kannabinoidowych, na antynocyceptywne ponadrdzeniowe szlaki cholinergiczne czy ekspresję nocyceptyny.

Istnieje wiele potencjalnych zalet skojarzonej farmakoterapii bólu – przede wszystkim możliwość uzyskania efektu addycyjnego lub synergistycznego, co w konsekwencji pozwala na zastosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków i może zmniejszyć częstość występowania objawów niepożądanych. Efekt addytywny polega na tym, że jeżeli ulga w dolegliwościach po zastosowaniu leku X wynosi 20%, a po zastosowaniu leku Y 25%, to po łącznym podaniu obu leków będzie wynosiła 45%. Jeśli natomiast w przypadku zastosowania takiego samego połączenia leków uzyskuje się większą ulgę niż suma składowych, to jest to efekt synergistyczny [1, 3]. Zgodnie z założeniami medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine* – EBM) synergizm efektu analgetycznego można uzyskać, kojarząc:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z paracetamolem lub metamizolem,
- NLPZ z opioidami,
- metamizol z opioidami,
- paracetamol z opioidami (I stopień wiarygodności wg EBM).

Uważa się, że multimodalna analgeza zapewnia zrównoważoną i skuteczną kontrolę bólu. Ta koncepcja jest zgodna z teorią, że leki o różnych mechanizmach działania przeciwbólowego mogą działać synergicznie i zapobiegać występowaniu bólu lub uśmierzać go w przypadku stosowania skojarzonego. Multimodalna analgeza polega na podawaniu poszczególnych leków w optymalnych dawkach, co zapewnia maksymalną skuteczność i minimalizuje działania niepożądane [1–3].

Zalecenie łączenia leków w terapii bólu opiera się na dwóch głównych założeniach:

- pojedyncze leki nie zawsze zapewniają zadowalające uśmierzanie bólu – połączenie leków, które działają na odmienne receptory i na odmienne mechanizmy bólu, może zwiększyć efekt przeciwbólowy;
- pojedyncze leki zapewniające zadowalające uśmierzanie bólu mogą powodować działania niepożądane, których nie można zaakceptować – skojarzenia leków mogą umożliwić zmniejszenie dawki składników czynnych potrzebnych do uzyskania tego samego działania przeciwbólowego przy niższej częstości występowania działań niepożądanych.

Powodzenie skojarzenia leków zależy od typu bólu: ostry czy przewlekły, zapalny, neuropatyczny. Tym samym strategia leczenia obejmująca leki skojarzone wpływające na kilka mechanizmów związanych z bólem może być skuteczniejsza niż podawanie leków działających przeciwko poszczególnym mechanizmom. Umożliwia ponadto zmniejszenie dawek poszczególnych leków i ograniczenie działań niepożądanych do minimum [1–3].

W praktyce klinicznej w leczeniu bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej coraz częściej stosuje się skojarzenia leków przeciwbólowych w postaci preparatów o stałych dawkach lub kojarzy się leki, które mają wykazywać synergizm działania przeciwbólowego [1, 4].

Problemem w stosowaniu skojarzeń leków o działaniu synergicznym jest konieczność utrzymania proporcji dawek w optymalnym zakresie, która ogranicza bardziej powszechne wykorzystywanie tej strategii ze względu na niekorzystne wskaźniki interakcji, nadmiar działań niepożądanych oraz zniechęcenie pacjenta do samodzielnego określania dawki. Preparaty złożone zawierające stałe dawki leków umożliwiają uzyskanie bardziej standardowego i powtarzalnego działania przeciwbólowego. Określenie, czy dane skojarzenie leków przeciwbólowych jest pod względem mechanistycznym niepożądane (subaddycyjne), pożądane (addycyjne) czy wysoce pożądane (synergiczne), wymaga skrupulatnej analizy jakościowej. Do badania interakcji między dwoma lekami podawanymi jednocześnie wykorzystuje się analizy izobolograficzne, które wraz z badaniami oceniającymi zależność odpowiedzi od dawki mogą pomóc określić stosunek dawek odpowiadający za synergizm lub antagonizm [1, 3]. Jeżeli wartości ED₅₀ nie różnią się statystycznie, wpływ skojarzenia jest addycyjny, co oznacza, że każdy składnik przyczynia się do całkowitego działania przeciwbólowego dzięki swojej mocy. Wskaźnik interakcji oblicza się jako stosunek między wartością eksperymentalną ED₅₀ a wartością teoretyczną ED₅₀. Gdy wartość ta jest bliska 1, nie ma interakcji i końcowy efekt jest addycyjny. Wartości poniżej 1 wskazują na interakcje supraaddycyjne lub synergiczne, a wartości powyżej 1 na interakcje subaddycyjne lub antagonistyczne.

Obecnie na polskim rynku dostępne są liczne leki skojarzone, które opierają się na synergizmie działania analgetycznego następujących substancji:

- paracetamol + ibuprofen,
- paracetamol + kwas acetylosalicylowy + kofeina,
- paracetamol + kodeina,

- ibuprofen + kodeina,
- tramadol + paracetamol,
- tramadol + deksketoprofen.

Warto zauważyć, że ze względu na genetycznie zmienny metabolizm kodeina nie jest rekomendowana w leczeniu bólu z powodu niemożności przewidzenia początku działania przeciwbólowego.

Dzięki skojarzeniu paracetamolu z tramadolem uzyskuje się synergizm działania przeciwbólowego, ale połączenie to nie jest skuteczne w bólu zapalnym. W tym typie bólu lekiem z wyboru jest skojarzenie tramadolu z deksketoprofenem.

Tramadol

Tramadol to syntetyczny lek przeciwbólowy o unikalnym mechanizmie działania. Jest czystym, nieselektywnym, słabym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy działania analgetycznego wynikają z hamowania neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenia uwalniania serotoniny. Siła działania tramadolu określana jest jako 1/10 do 1/6 siły działania morfiny [1, 3].

Tramadol jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów. Enancjomery (–) oraz (+) wykazują działanie w obrębie układu monoamin, natomiast działanie na receptory opioidowe wykazuje jedynie enancjomer (+) O-desmetylotramadolu, który słabiej niż np. tapentadol penetruje do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Tym samym relatywny udział poszczególnych mechanizmów działania w efektach analgetycznych tramadolu może się zmieniać w czasie. Cząsteczka macierzysta ulega metabolizowaniu, więc mechanizm monoaminowy może się zmniejszać, natomiast mechanizm opioidowy nasilać.

Po podaniu doustnym wchłania się ponad 90% leku, średnia biodostępność wynosi 70%, niezależnie od posiłku. Wiąże się z białkami w 20%. Okres półtrwania wynosi ok. 6 godzin, niezależnie od drogi podania. Krzywa zależności dawka – efekt w zakresie dawek terapeutycznych ma przebieg liniowy [2].

W badaniach eksperymentalnych tramadol, ale nie jego główny metabolit, wykazywał działanie hamujące potencjał czynnościowy w izolowanych nerwach. Jest to działanie podobne do leków znieczulenia miejscowego i w przypadku tramadolu nie było zależne od wpływu na receptor opioidowy ani też na układ monoamin.

Wskazaniem do zastosowania tramadolu jest leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego.

Dawkowanie powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości bólowych oraz osobniczej wrażliwości pacjenta. Preparaty krótko działające, np. kapsułki, krople, stosuje się doustnie w dawce 50–100 mg co 6 godzin, natomiast preparaty o przedłużonym działaniu 50–200 mg 2 razy na dobę. Dawka całkowita tramadolu nie powinna przekraczać 400 mg na dobę. W szczególnych sytuacjach klinicznych, np. u chorych na nowotwór i w silnym bólu pourazowym, można ją zwiększyć do 600 mg na dobę. Leku nie należy stosować u dzieci poniżej 12. roku życia. U pacjentów w wieku podeszłym modyfikacja dawki jest konieczna w przypadku niewydolności wątroby lub nerek, co wynika z profilu PK/PD tego leku. Zaleca się wówczas wydłużenie odstępu między dawkami. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby, a w przypadku umiarkowanej niewydolności tych narządów zaleca się wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami. Tramadol może być także podawany dożylnie, domięśniowo i podskórnie. W celu oceny zapotrzebowania na lek przeciwbólowy należy powoli podać dożylnie wstępną dawkę tramadolu – 100 mg, a następnie kontynuować podawanie leku po 50 mg co 10–20 minut, aż do osiągnięcia satysfakcjonującego poziomu uśmierzania bólu (całkowita dawka wstępna nie powinna przekraczać 250 mg tramadolu). Terapię należy następnie kontynuować, stosując tramadol dożylnie w dawce 50–100 mg co 4–6 godzin [1, 3].

W badaniach dotyczących ostrego bólu pooperacyjnego u ludzi obliczono NNT (*number needed to treat*) dla dawek 50, 100 oraz 150 mg tramadolu – wynoszą one odpowiednio: 7,1, 4,8 oraz 2,4. Dodatkowo w badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano efekt synergistyczny przy łącznym stosowaniu w terapii bólu ostrego tramadolu z paracetamolem oraz tramadolu z deksketoprofenem. Tramadol należy stosować ostrożnie u pacjentów uzależnionych od opioidów, po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niejasnego pochodzenia, z zaburzeniami oddechowymi oraz w przypadku podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Lek może obniżyć próg drgawkowy. Ryzyko drgawek wzrasta, gdy pacjent stosuje dawkę wyższą niż 400 mg/dobę, a także przy równoczesnym stosowaniu leków obniżających próg drgawkowy. Tramadol cechuje bardzo niski potencjał wywoływania lekozależności oraz rozwoju tolerancji, jednakże u pacjentów z pozytywnym wywiadem nadużywania leków tramadol powinien być stosowany krótkotrwale i pod ścisłym nadzorem lekarza.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano teratogennego działania tramadolu. Przenika on przez łożysko, a jego bezpieczeństwo nie zostało ustalone u kobiet ciężarnych, dlatego nie zaleca się jego stosowania w czasie ciąży. Nie wpływa na czynność skurczową macicy. U noworodków matek długotrwale przyjmujących tramadol w ciąży może wystąpić zespół odstawienny. Tramadol przenika do pokarmu, dlatego nie powinien być stosowany długotrwale w okresie laktacji, natomiast jednorazowe podanie leku u matki karmiącej nie ma znaczenia klinicznego i w takiej sytuacji nie jest konieczne przerwanie karmienia piersią [1, 3].

Tramadol w zalecanych dawkach może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, szczególnie w połączeniu z alkoholem i innymi substancjami psychotropowymi.

Objawy niepożądane, które mogą wystąpić u 10% pacjentów, to nudności i zawroty głowy. Często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) występują także bóle głowy, senność, wymioty, zaparcia, suchość jamy ustnej, nadmierna potliwość, zmęczenie. Objawy z OUN mogą ulec nasileniu w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków hamujących OUN lub alkoholu. Częstość występowania zapań i ryzyko uzależnienia przy stosowaniu tramadolu są znacznie mniejsze w porównaniu z silnymi opioidami w dawkach ekwianalgetycznych.

W przypadku zatrucia należy pamiętać, że lek w niewielkim stopniu jest eliminowany przy zastosowaniu hemodializy czy hemofiltracji.

U ludzi tramadol jest metabolizowany w procesie *N*- i *O*-demetylacji oraz sprzęgania produktów *O*-demetylacji z kwasem glukuronowym. Za efekt analgetyczny odpowiada *O*-demetylotramadol – główny metabolit tramadolu powstający przy udziale CYP2D6. Jest 2–4 razy silniejszy od substancji macierzystej [1, 3]. Izoenzym 2D6 jest polimorficzny, a jego genetycznie uwarunkowana odmiana może skutkować niepełną funkcją, którą obserwuje się u ok. 10% osób populacji kaukaskiej – *poor metabolizers*, lub też nadmierną aktywnością u tzw. *ultrarapid metabolizers*. U osób słabo metabolizujących nie dochodzi do przekształcenia tramadolu w aktywny metabolit i tym samym analgetyczna skuteczność tego leku jest obniżona, natomiast u osób szybko metabolizujących mogą z kolei wystąpić objawy toksyczne – nawet po niskiej dawce opioidu. Osłabienie efektu analgetycznego tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania ondansetronu (lek przeciwwymiotny, antagonist receptoru 5-HT₃) tłumaczy się przede wszystkim

antagonizmem ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT₃, natomiast w przypadku równoczesnego podawania karbamazepiny, która jest silnym induktorem CYP3A4, nasileniem przemiany tramadolu do nieaktywnego metabolitu *N*-desmetylotramadolu. Zgodnie z danymi dotyczącymi interakcji, leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol czy klarytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu przez *N*-demetylację i prawdopodobnie metabolizm aktywnego *O*-demetylotramadolu. Metabolizm tramadolu hamuje również metoklopramid, który osłabia jego działanie przeciwbólowe [1–3]. Około 85% wchłoniętego leku jest metabolizowane w wątrobie i wydalane z moczem (90%) oraz kałem (10%). U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby okres półtrwania tramadolu może być nieznacznie wydłużony.

Z oddziaływaniem tramadolu na układ monoamin wiąże się ryzyko wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego (stan wywołany zbyt dużą ilością serotoniny w mózgu) u chorych otrzymujących tramadol w skojarzeniu z takimi lekami, jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) i inhibitory MAO. Tramadol może również nasilać działanie innych leków wykazujących efekty serotoninergiczne, takich jak SSRI, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), leków przeciwpsychotycznych.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu i pochodnych kumaryny ze względu na ryzyko niekontrolowanego wzrostu INR i wystąpienia wybroczyn oraz krwawień u pojedynczych pacjentów.

W badaniach eksperymentalnych, a także w badaniach klinicznych u ludzi tramadol wykazywał skuteczność analgetyczną zarówno w bólu ostrym pooperacyjnym i pourazowym, jak i w bólu przewlekłym. Ze względu na swój mechanizm działania jest on skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego u ludzi – zmniejsza zarówno nasilenie bólu, jak i parastezje, alodynie i ból wzbudzany. Współczynnik NNT obliczony na podstawie dostępnych badań klinicznych z randomizacją wynosi 3,8, natomiast współczynnik NNH 8,3 [1, 3].

Deksketoprofen

Dexak, którego składnikiem czynnym jest trome-tamol deksketoprofenu, należy do grupy klasycznych NLPZ o silnym działaniu przeciwbólowym,

przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym [3]. Efekt farmakologiczny NLPZ wyraża się poprzez działanie na enzym COX. Hamowanie obwodowe tych enzymów zmniejsza syntezę prozapalnych prostaglandyn (PG) i tromboksanu. Nie bez znaczenia jest również wpływ deksketoprofenu na modulowanie przewodzenia bodźców bólowych oraz ograniczenie hiperalgezji, co w istotny sposób zapobiega transformacji bólu ostrego w ból przewlekły. Hamowanie syntezy PG – poza zmniejszeniem bólu, zapalenia i gorączki – może powodować działania niepożądane wynikające z funkcji ochronnej, jaką wywierają PG na śluzówkę przewodu pokarmowego oraz agregację płytek. Badania farmakoepidemiologiczne wskazują jednak, że ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania dawek terapeutycznych deksketoprofenu jest niewielkie, co także miało znaczenie w procedurze udostępnienia go bez recepty [1, 3].

Warto pamiętać, że deksketoprofen oprócz hamowania produkcji PG hamuje dodatkowo czynnik transkrypcji jądrowego białka κB odpowiedzialnego za ekspresję genu cytokin, a poprzez wpływ na nadrdzeniowe szlaki cholinergiczne dodatkowo wykazuje silne działanie przeciwbólowe [2, 3].

Deksketoprofen to prawoskrętny, czynny farmakologicznie izomer powszechnie stosowanego ketoprofenu. Ponieważ ketoprofen jest racematem, a jego właściwości przeciwbólowe są ograniczone do aktywnego enancjomeru S (+), enancjomer R (–) jest terapeutycznym balastem i wywołuje wyłącznie działania niepożądane. Deksketoprofen wykazuje efekt terapeutyczny analogiczny do dwukrotnie większej dawki racemicznego ketoprofenu. Obciążenie metaboliczne pacjenta może być tym samym dwukrotnie mniejsze, a działania niepożądane zredukowane poprzez eliminację enancjomeru pozbawionego działania przeciwbólowego [3].

W badaniach klinicznych wykazano doskonałą skuteczność analgetyczną w zwalczaniu ostrego bólu o natężeniu od małego do umiarkowanego. Udowodniono skuteczność terapeutyczną w uśmierzaniu bólu po ekstrakcji zęba, bólu pooperacyjnego, rwy kulszowej, kolki nerkowej, zespołu bolesnego mięśniaczekowania oraz bólu kostno-mięśniowego zarówno w zaostrzeniach procesu przewlekłego wywołanego chorobą zwyrodnieniową, jak i ostrego, pourazowego. Ze względu na spektrum działania przeciwbólowego deksketoprofen można polecić praktycznie każdemu pacjentowi z bólem, który zgłasza się po poradę do apteki. Cechuje go bardzo duże prawdopodobieństwo skuteczności przeciw-

bólowej przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [1–3]. Działania niepożądane występujące często (od 1/100 do 1/10) są nieliczne w porównaniu z innymi NLPZ (również tymi dostępnymi bez recepty). Należą do nich:

- nudności i/lub wymioty,
- bóle brzucha,
- biegunka,
- niestrawność.

Deksketoprofen ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym. Warto pamiętać, że znanych jest wiele czynników wpływających na wchłanianie leku w przewodzie pokarmowym – postać farmaceutyczna, stabilność w środowisku kwaśnym, wrażliwość na enzymy, perystaltyka jelit i obecność pokarmu w żołądku. Jednak dwa najważniejsze czynniki to rozpuszczalność w tłuszczach i rozpuszczalność w płynach ustrojowych. Deksketoprofen jest wysoce lipofilny. Przypuszcza się, że we wchłanianiu leku, oprócz dyfuzji biernej, uczestniczą również inne mechanizmy transportu. Stężenie maksymalne (C_{max}), które występuje w zależności od zastosowanej postaci leku po 15–25 minutach od podania, w przypadku granulatu doustnego jest o ok. 30% wyższe w porównaniu z innymi doustnymi postaciami deksketoprofenu.

Siła działania przeciwbólowego deksketoprofenu jest zbliżona do siły metamizolu. U pacjentów po ekstrakcjach zębów deksketoprofen w czasie pierwszej godziny po podaniu wykazywał silniejszy efekt analgetyczny niż ibuprofen. W modelu bólu wywołanego ekstrakcją zęba deksketoprofen w dawce doustnej 25 mg wykazywał silniejszy i szybszy efekt działania w porównaniu z 575 mg metamizolu lub 600 mg ibuprofenu oraz porównywalny z dwukrotnie większą dawką ketoprofenu (50 mg). Deksketoprofen po podaniu doustnym wykazuje profil kinetyczny gwarantujący szybszy początek efektu analgetycznego w porównaniu z ketoprofenem. Deksketoprofen charakteryzuje się wysoką skutecznością przeciwbólową w różnych wskazaniach klinicznych.

Podsumowując użyteczność deksketoprofenu w wybranych jednostkach klinicznych, należy podkreślić wysoką skuteczność analgetyczną, szybki początek efektu przeciwbólowego oraz mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należy także przypomnieć o wysokim bezpieczeństwie, ponieważ deksketoprofen charakteryzuje się niewielkim ryzy-

kiem interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, a szczególnie z kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwplatekcyjnych. Dla deksketoprofenu szacowane ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest blisko dwukrotnie mniejsze w porównaniu z ketoprofenem, naproksenem czy kwasem acetylosalicylowym [1, 3].

Pierwsze dostępne w Polsce połączenie tramadolu z deksketoprofenem

W przypadku połączenia tramadolu z deksketoprofenem mamy do czynienia z synergizmem hiperaddycyjnym. Jak już wspomniano, deksketoprofen i tramadol mają odmienne mechanizmy i miejsca działania [5–7]. Deksketoprofen wywiera swoje działanie przeciwbólowe głównie obwodowo, hamując izoenzymy COX, natomiast tramadol jest lekiem przeciwbólowym o podwójnym działaniu – działa ośrodkowo na drodze słabej aktywacji receptorów opioidowych i hamowania wychwytu zwrotnego monoamin. Dzięki odmiennemu mechanizmowi i miejscu działania oczekuje się, że to skojarzenie zapewni multimodalną, synergiczną analgezję, co umożliwi zmniejszenie dawki poszczególnych leków i tym samym zmniejszy ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Deksketoprofen i tramadol mają odmienne profile farmakokinetyczne. Deksketoprofen charakteryzuje się szybszym początkiem działania (t_{max} wynosi ok. 0,25–0,75 godziny), z kolei najsilniejsze działanie przeciwbólowe tramadolu można zaobserwować od 1 do 4 godzin po podaniu, a jego średni okres półtrwania wynosi 6 godzin. Dlatego oczekuje się, że skojarzenie tych leków zapewni efekt przeciwbólowy, który pojawi się szybko (cecha deksketoprofenu) i będzie długotrwały (cecha tramadolu) [8–10]. Skojarzenie deksketoprofenu z tramadolem może przynieść większe korzyści niż inne skojarzenia, np. paracetamolu z kodeiną. Dla deksketoprofenu stwierdza się mniejszą częstość występowania toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z większością NLPZ, a dla tramadolu mniejszą częstość występowania niepożądanych zdarzeń krążeniowo-oddechowych, a potencjał nadużywania leku jest porównywalny z innymi opioidami. Oczekuje się, że skojarzenie deksketoprofenu i tramadolu ograniczy występowanie zapań (często obserwowanych w przypadku terapeutycznego podawania opioidów), ponieważ deksketoprofen antagonizuje wpływ tramadolu na pasaż przez przewód pokarmowy [8–10].

Połączenie deksketoprofenu i tramadolu działa przeciwbólowo i przeciwzapalnie. Efekt przeciwbólowy takiego skojarzenia występuje przy niższych dawkach, niż byłyby konieczne dla każdej substancji osobno, aby zapewnić porównywalne działanie. Umożliwia to zmniejszenie dawek, a tym samym ograniczenie działań niepożądanych i zapewnienie korzyści w warunkach stosowania klinicznego [11, 12]. Wydaje się, że w synergicznym i przeciwbólowym działaniu takiego skojarzenia pośredniczy aktywacja receptorów opioidowych μ , ponieważ antagoniści opioidowi mogą odwrócić działanie przeciwbólowe skojarzenia deksketoprofenu i tramadolu [13]. Zdolność deksketoprofenu do antagonizowania wpływu tramadolu na hamowanie pasażu w przewodzie pokarmowym obserwowana w badaniu przedklinicznym może być korzystna w leczeniu bólu u ludzi, ponieważ poopiodowe zaburzenia jelitowe (*opioid-induced bowel dysfunction* – OIBD) są istotną barierą w uzyskaniu optymalnego uśmierzania bólu [14].

Połączenie deksketoprofenu i tramadolu jest skuteczne w krótkotrwałym leczeniu objawowym bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których ból wymaga zastosowania połączenia obu tych leków [1, 3, 8, 9]. Jest to połączenie innowacyjne, dotychczas niedostępne dla polskich pacjentów. Skojarzenie tego typu jest niezbędne w celu polepszenia kontroli bólu ostrego o podłożu zapalnym.

Skojarzenie tramadolu z deksketoprofenem jest wskazane w leczeniu bólu ostrego. Skuteczność tego połączenia wykazano w bólu pooperacyjnym i pourazowym, w bólach w narządzie ruchu (ból krzyża, zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej, rwa kulszowa, zespół bolesnego barku, zespoły korzeniowe), a także w bólach zębów i bólu po ekstrakcji zębów [1–3].

Połączenia tramadolu z deksketoprofenem nie należy stosować jednocześnie z innymi NLPZ, a także solami litu, cyklosporyną oraz mifepristonem.

Zalecane dawkowanie wynosi do 3 tabletek na dobę.

Opisane skojarzenie z punktu widzenia farmakologicznego cechuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym, farmakodynamicznym oraz klinicznym. Wynika to z zastosowania nieprzypadkowych proporcji tramadolu i deksketoprofenu w celu maksymalizacji skuteczności i minimalizacji ryzyka działań niepożądanych. Warto zatem rekomendować jego stosowanie w opisanych wskazaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). Farmakoterapia bólu. Termedia, Poznań 2014.
2. Bajwa ZH, Wootton RJ, Warfield CA. Principles and Practice of Pain Medicine. Mc Graw Hill, New York 2017.
3. Malec-Milewska M, Woron J (red.). Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2017.
4. van der Zee AHM, Daly AK. Pharmacogenetics and Individualized Therapy. Wiley, New Jersey 2012.
5. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU i wsp. Multimodal analgesia for the management of postoperative pain. Intech; dostępne na: <http://dx.doi.org/10.5772/57401>.
6. Schug SA, Goddard C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. Ann Palliat Med 2014; 3: 263-275.
7. Langley P, Muller-Schwefe G, Nicolaou A i wsp. The societal impact of pain in the European Union health-related quality of life and healthcare resource utilization. J Med Econ 2010; 13: 571-581.
8. Trescot A, Hansen H, Helm S i wsp. Pain management techniques and practice: new approaches, modifications of techniques, and future directions. Anesthesiol Res Pract 2012; 2012: 239636.
9. Dubois MY, Gallagher RM, Lippe PM. Pain medicine position paper. Pain Med 2009; 10: 973-998.
10. Sinatra RS, Jahr JS. Multimodal management of acute pain: the role of IV NSAIDs. Anesthesiology News 2011; 37: 1-8.
11. Eisenberg E, Marinageli F, Birkhann J i wsp. Time to modify the WHO analgesic ladder? Pain Clin Update 2005; 13: 1-4.
12. Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. J Prim Health Care 2012; 4: 254-258.
13. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D i wsp. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. Curr Med Res Opin 2015; 31: 2131-2143.
14. Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O i wsp. Cerebral analgesics response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. Pain 2015; 156: 1301-1310.

Adres do korespondencji:

dr med. Jarosław Woron
Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl