

- 149 Uporaba računalniškotomografske metode stožčastega snopa pri izvajanju biopsij na mišično-kostnem sistemu: retrospektivna raziskava – *Matija Smrečnik, Vida Mask, Vladka Salapura*
- 169 Uporaba elektronskih cigaret med študenti Medicinske in Zdravstvene fakultete Univerze v Ljubljani – *Helena Koprivnikar, Dora Stepan, Andreja Kukec, Jerneja Farkaš-Lainščak*
- 187 Transkranična magnetna stimulacija pri otrocih – *Natalija Krajnc*
- 197 Monogenske bolezni ščitnice – *Maja Jakič, Magdalena Avbelj Stefanija, Urh Grošelj*
- 213 Katatonija pri otrocih in mladostnikih – pregledni članek – *Melita Bokalič, Alenka Tonkli Peternel, Maja Drobnič Radobuljac*
- 227 Tumorsko brstenje kot nov napovedni dejavnik pri raku debelega črevesja in danke – *Eva Germ, Branislava Miličič*
- 235 Radiološki prikaz perineuralnega širjenja tumorjev glave in vratu – *Urša Zabret, Katarina Šurlan Popović*
- 243 Klasifikacija ventralnih kil in pregled operativnih tehnik – *Iztok Ditz, Mark Mušič*
- 253 Predpisovanje psihotropnih zdravil v otroški in mladostniški psihiatriji – *Maja Drobnič Radobuljac, Maja Tršinar*
- 263 Eozinofilna pljučnica – predstavitev kliničnega primera – *Iva Jurov, Sara Kavčič*
- 273 Pseudomiksom peritoneja – predstavitev kliničnega primera – *Jure Jug, Rok Petrič*
- 281 Spremljanje učinkovitosti in varnosti kombinacije tramadola in paracetamola pri bolnikih s srednje močno do močno bolečino – *Aleksander Stepanovič*
- 289 Diagnostični izziv
- 293 Novice
- 303 Seznam diplomantov
- 305 Navodila avtorjem
- 311 Guidelines for Authors

Aleksander Stepanović<sup>1</sup>

# Spremljanje učinkovitosti in varnosti kombinacije tramadola in paracetamola pri bolnikih s srednje močno do močno bolečino

*A Clinical Study on the Efficacy and Safety of Tramadol/Paracetamol Combination in Patients with Moderate to Severe Pain*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolečina, analgetiki, kombinacije zdravil

**IZHODIŠČA.** Bolečina je eden izmed najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki iščejo zdravniško pomoč. Največkrat gre za bolečino v križu in sklepih, ki pomembno poslabša kakovost življenja bolnikov in predstavlja velik socialni in ekonomski problem. Za lajšanje bolečine so na voljo različni analgetiki, ki imajo predvsem v velikih odmerkih precej neželenih učinkov, porajajo pa se tudi nekateri dvomi o njihovi učinkovitosti. V zadnjih letih je zato na trgu vse več fiksnih kombinacij učinkovin s komplementarno farmakokinetiko in mehanizmom delovanja, kar omogoča uporabo nekoliko manjših odmerkov posameznih učinkovin. Z raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšni sta v vsakdanji praksi klinična učinkovitost in varnost zdravljenja s fiksnima kombinacijama tramadola in paracetamola po 37,5 mg/325 mg in 75 mg/650 mg pri bolnikih s srednje močno do močno bolečino. **METODE.** V raziskavo je bilo vključenih 3.113 bolnikov s povprečno starostjo 63,5 ± 15 let. Najpogostejša indikacija za zdravljenje je bila bolečina v križu in hrbtenici (47,9 %). Spremljanje posameznega bolnika je trajalo en mesec, opravljena sta bila dva obiska, ki sta vključevala oceno jakosti bolečine in spremljanje neželenih učinkov. **REZULTATI.** Povprečni dnevni odmerek tramadola in paracetamola je bil 155 mg/1.344 mg. Jakost bolečine se je med spremljanjem statistično pomembno zmanjšala ( $p < 0,0001$ ). Po štirih tednih zdravljenja je bilo povprečno absolutno in relativno zmanjšanje jakosti bolečine, merjene z vizualno analogno lestvico, 4,41 ± 1,84 oz. 59,4 ± 23,4 %. Neželeni učinki, ki so bili vzročno povezani s predpisanim zdravilom, so se pojavili pri 189 (6,1 %) bolnikih, od tega je bilo treba pri 51 (1,6 %) bolnikih zdravljenje prekiniti. **ZAKLJUČKI.** Zdravljenje s fiksno kombinacijo tramadola in paracetamola, ki smo ga spremljali en mesec, je bilo učinkovito, neželeni učinki pa redki. To je pomembna informacija za vse, ki se med rutinskim delom pogosto srečujejo z bolečino.

<sup>1</sup> Asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., Zdravstveni dom Kranj, Osnovno zdravstvo Gorenjske, Gosposvetska ulica 9, 4000 Kranj; aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si

## ABSTRACT

KEY WORDS: pain, analgesics, drug combinations

**BACKGROUND.** Pain is one of the most common symptoms for which people seek medical help. The most common types of pain are lower back pain and joint pain, which can significantly reduce the quality of life of those affected and present a substantial social and economic burden. There is a wide range of analgesics available to relieve pain. However, many of them are associated with a number of adverse reactions, especially when high doses are required. Moreover, doubts have been raised about the efficacy of some of them. These were the reasons for an increasing number of fixed-dose combinations of active substances on the market, with complementary pharmacokinetic properties and mechanisms of action allowing for lower doses of the individual agents. The aim of our study was to monitor clinical efficacy and safety of two different strengths of a fixed-dose combination of tramadol and paracetamol (37.5 mg/325 mg and 75 mg/650 mg) in patients with moderate to severe pain in daily practice. **METHODS.** The study population consisted of 3,113 patients with a mean age of  $63.5 \pm 15$  years. The most common indication was pain in the lower back or spine (47.9%). The patients were followed for one month. They had two control visits during the study period, at which pain intensity and adverse events were recorded. **RESULTS.** The mean daily dose of the tramadol/paracetamol combination was 155 mg/1,344 mg. The intensity of pain was statistically significantly reduced ( $p < 0.0001$ ) during the study period. The mean absolute and relative pain reductions at four weeks, measured with the visual analogue scale, were  $4.41 \pm 1.84\%$  and  $59.4\% \pm 23.4\%$ , respectively. Adverse events causally related to the study medication occurred in 189 (6.1%) patients, and 51 (1.6%) of them had to discontinue the treatment due to adverse events. **CONCLUSIONS.** The fixed-dose combination of tramadol and paracetamol was effective during the month-long observation period and rarely caused adverse reactions. This is an important finding for health-care professionals who often see patients with pain conditions in their daily practice.

## UVOD

Bolečina je eden izmed najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki v razvitem svetu iščejo pomoč pri zdravniku v osnovni zdravstveni dejavnosti. Najpogostejši razlog je bolečina v križu in sklepih (1). Za bolnika je še posebej hudo, ko bolečina postane kronična, saj traja dlje od pričakovanega zdravljenja bolezni ali poškodbe. Bolečina je kronična, kadar traja od tri do šest mesecev, nekateri predlagajo celo 12 mesecev. Večkrat se zgodi, da vzroka zanjo ni mogoče odpraviti ali pa vztraja kljub odstranitvi vzroka. Časovno jo zato opredeljujejo tudi kot bolečino, ki traja dlje, kot bi pričakovali glede na njene značilnosti (2–4).

Pri sistematičnem pregledu epidemioloških podatkov iz znanstvene literature so ugotovili, da je splošna prevalenca kronične bolečine v Evropi 19 % (5). Kakovost življenja bolnikov s kroničnimi mišično-skeletnimi boleznimi je slabša kot pri vseh ostalih kroničnih bolnikih (6). Zaradi velikega števila bolnikov, ki trpijo zaradi bolečin v sklepih, in pomembnega zdravstvenega, socialnega in ekonomskega problema za družbo je Mednarodno združenje za preučevanje bolečine (International Association for the Study of Pain) leto 2016 razglasilo za globalno leto proti bolečinam v sklepih (7).

Za zdravljenje bolečine uporabljamo analgetike, ki jih po priporočilih Svetovne

znanstvene organizacije (SZO) izberemo po tristopenjski lestvici glede na jakost bolečine, njeno vrsto in vzrok zanjo (8). Zdravila uvajamo stopenjsko, in sicer najprej uvedemo neopioide, kadar ne zadostujejo, jih zamenjamo ali jim dodamo šibke opioide. Kadar tudi ti ne zadostujejo, jih zamenjamo z močnimi opioidi. V zadnjih 15 letih je prišlo do velikega napredka bazičnega znanja o bolečini in veljavnost priporočil SZO je postala vprašljiva, zato so se v letu 2016 odločili, da bodo priporočila SZO posodobili (9). Ob ostalih novih dognanjih so številne raziskave pokazale, da lahko s fiksnimi kombinacijami analgetikov z različnimi mehanizmi delovanja dosežemo boljšo zavzetost pri zdravljenju ter izboljšamo učinkovitost zdravljenja v primerjavi z ekvivalenčnimi odmerki posameznega zdravila. Pogoste so fiksne kombinacije paracetamola in šibkega opioida, zlasti tramadola, saj imata ti dve učinkovini komplementarno farmakokinetiko in mehanizem delovanja, zato lahko uporabljamo nekoliko manjše odmerke posameznih učinkovin (10). Poleg učinkovitosti sta pri zdravljenju pomembni tudi varnost in prenašanje zdravila. Vse več je podatkov o neželenih učinkih nesterooidnih antirevmatikov (NSAR) na prebavila, srčno-žilni sistem, ledvice in jetra, kar pomembno omejuje možnosti za njihovo predpisovanje, zlasti pri kronični bolečini (11). Objavljene so tudi raziskave, ki ugotavljajo škodljivost paracetamola v velikih odmerkih (12). Zdravljenje z opioidi je po drugi strani povezano z zaprtjem, sedacijo in potencialno odvisnostjo, kar pa je manj izraženo pri manjših odmerkih, ki jih lahko dosežemo s sočasnim zdravljenjem s paracetamolom (13). Vendar nekateri avtorji ugotavljajo, da pri zdravljenju akutne bolečine tramadol v kombinaciji s paracetamolom ni učinkovitejši od NSAR in ima več neželenih učinkov (14). Tudi nekateri novejši poskusi zdravljenja pooperativne bolečine pri živalih kažejo, da tako tramadol kot tudi hidrokodon v kombinaciji s para-

cetamolom nista dovolj učinkovita za zdravljenje bolečine (15).

Z raziskavo smo zato želeli ugotoviti, kakšni sta v vsakdanji praksi klinična učinkovitost in varnost zdravljenja s fiksnima kombinacijama tramadola in paracetamola po 37,5 mg/325 mg in 75 mg/650 mg pri bolnikih s srednje močno do močno bolečino.

## MATERIALI IN METODE

V statistično analizo je bilo vključenih 3.113 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila  $63,5 \pm 15$  let, za 18 bolnikov ni bilo podatka o starosti. Med vključenimi bolniki je bilo 1.249 (40 %) moških in 1.855 (60 %) žensk, za devet bolnikov ni bilo podatka o spolu. Najpogostejša indikacija, za katero je bila predpisana fiksna kombinacija tramadola in paracetamola, je bila bolečina v križu in hrbtenici (47,9 %).

Spremljanje posameznega bolnika je trajalo en mesec. Opravljena sta bila dva obiska, prvi ob vključitvi v spremljanje in drugi po enem mesecu zdravljenja. Na prvem obisku se je ugotovilo, ali je bolnik primeren za zdravljenje s fiksno kombinacijo tramadola in paracetamola. Uvedlo se je zdravljenje z odmerkom, ki je bil določen na osnovi jakosti bolečine. Jakost bolečine je bolnik ocenil z vizualno analogno lestvico (angl. *visual analogue scale*, VAS), kar je ponovil na drugem obisku, na katerem so bili zabeleženi tudi neželeni učinki.

Zaradi velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti razlike med povprečema pri dveh meritvah v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalske ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja.

## REZULTATI

Pred vključitvijo v spremljanje se 682 (22 %) bolnikov ni zdravilo zaradi bolečine, preostalih 2.431 (78 %) bolnikov pa je že jemalo protibolečinska zdravila. Predhodno zdravljeni bolniki so najpogosteje jemali diklofenak

(769 bolnikov, 31,6 %). Preostala najpogostejša protibolečinska zdravila, ki so jih bolniki jemali predhodno, so bili še paracetamol v monoterapiji (724 bolnikov, 29,8 %) ali v kombinaciji s tramadolom (332 bolnikov, 13,7 %), naproksen (286 bolnikov, 11,8 %) in metamizol (203 bolniki, 8,4 %), upoštevani so bili tudi bolniki, ki so se zdravili z več protibolečinskimi zdravili hkrati. Ostala zdravila so se pojavljala v manjših odstotkih.

Največ bolnikov, vključenih v spremljanje (797 bolnikov, 25,6 %), je zdravljenje začelo z odmerkom po 75 mg/650 mg trikrat na dan, 749 (24,1 %) bolnikom je bilo predpisano zdravljenje z odmerkom po 75 mg/650 mg dvakrat na dan, 486 (15,6 %) pa z odmerkom po 37,5 mg/325 mg trikrat na dan. Preostali režimi odmerjanja so predstavljeni v tabeli 1. Povprečni predpisani dnevni odmerek tramadola in paracetamola je bil 158 mg/1368 mg. Na drugem obisku so bolniki poročali o tem, kolikokrat na dan in kakšen odmerek so dejansko jemali. V večini primerov so sledili zdravnikovim navodilom in jemali predpisani odmerek, vendar ne vsi, zato je bil dejansko prejeti odmerek tramadola in paracetamola 155 mg/1344 mg.

Jakost bolečine se je med spremljanjem statistično pomembno zmanjšala ( $p < 0,0001$ ).

Po štirih tednih zdravljenja se je povprečno absolutno in relativno zmanjšala za  $4,41 \pm 1,84$  oz.  $59,4 \% \pm 23,4 \%$  (merjeno z VAS). Jakost bolečine se je statistično pomembno zmanjšala ( $p < 0,0001$ ) v obeh skupinah, zdravljenih z odmerkom po 37,5 mg/325 mg oz. 75 mg/650 mg (slika 1).

V analizo varnosti zdravila je bilo vključenih 3.105 bolnikov. Za osem bolnikov ni bilo podatka o pojavu neželenih učinkov. Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 2.912 (93,8 %) bolnikov ni imelo neželenih učinkov; le-te je imelo le 193 (6,2 %) bolnikov. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane s predpisanim zdravilom, so se pojavili pri 189 (6,1 %) bolnikih (tabela 2). Pri preostalih štirih bolnikih neželeni učinki niso bili povezani s predpisanim zdravilom. Pri bolnikih z vzročno povezanimi neželenimi učinki so se najpogosteje pojavili zaspanost (1,8 %), slabost (1,6 %), zaprtje (1,1 %) in bruhanje (1,1 %). Ostali neželeni učinki so se pojavljali v manj kot 1 %. Večina vzročno povezanih neželenih učinkov je bila občasna (84 bolnikov, 2,7 %). Pri večini bolnikov (107 bolnikov, 3,4 %) z vzročno povezanimi neželenimi učinki se je zdravljenje nadaljevalo brez ukrepov. Simptomatsko zdravljenje je potrebovalo 14 (0,5 %) bolnikov, zmanjšanje odmerka prav tako 14 bolnikov (0,5 %), pri preostalih

**Tabela 1.** Režim odmerjanja fiksne kombinacije tramadola in paracetamola. N – število bolnikov.

Odmerek	Število tablet/dan	N (%)
75 mg/650 mg	3	797 (25,6 %)
75 mg/650 mg	2	749 (24,1 %)
37,5 mg/325 mg	3	486 (15,6 %)
37,5 mg/325 mg	3	253 (8,1 %)
75 mg/650 mg	1	237 (7,6 %)
37,5 mg/325 mg	4	122 (3,9 %)
75 mg/650 mg	4	89 (2,9 %)
37,5 mg/325 mg	4,5	62 (2,0 %)
Ostala odmerjanja		318 (10,2 %)

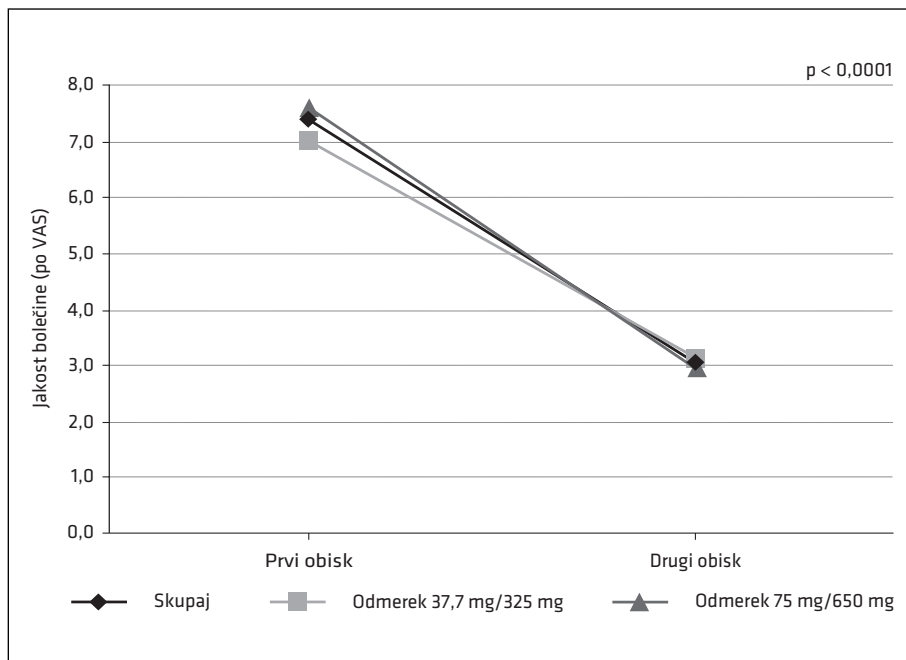
51 bolnikih (1,6%) pa je bilo treba zdravljenje ukiniti.

## RAZPRAVA

Ugotavljamo dobro klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s fiksnima kombinacijama tramadola in paracetamola po 37,5 mg/325 mg in 75 mg/650 mg pri opazovanih bolnikih s srednje močno do močno bolečino. Bolečina se je statistično značilno zmanjšala, po pričakovanjih bolj pri večjem odmerku. Ugotavljamo, da je bilo tako zdravljenje v opazovanem obdobju varno, saj je bila ukinitiv zdravljenja potrebna pri manj kot 2% bolnikov, redki so bili tudi neželeni učinki, saj so se pojavili pri manj kot 7% bolnikov. Žal raziskava ni bila randomizirana oz. kontrolirana s placebom, kar je pomembna slabost oz. pomanjkljivost. Glede na veljavna priporočila bi bilo zdravljenje bolnikov s srednje močno in močno bolečino s placebom lahko etično vprašljivo, zato se zanj nismo odločili. Bolnike smo

spremljali le en mesec, kar je premalo, da bi lahko govorili o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravljenja s kombinacijo tramadola in paracetamola.

Naše ugotovitve se skladajo z ugotovitvami drugih avtorjev, ki so v številnih kliničnih raziskavah pokazali, da je fiksna kombinacija tramadola in paracetamola učinkovita za zdravljenje pooperativne bolečine in različnih mišično-skeletnih bolečin (16). Prednost naše raziskave v primerjavi z ostalimi do sedaj objavljenimi je v velikem številu bolnikov, ki so bili spremljani v vsakdanji klinični praksi, zato so izsledki pomembna informacija za zdravnike, ki se med rutinskim delom pogosto srečujejo z bolniki s srednje močno in močno bolečino. Na podlagi nekaterih drugih raziskav bi se namreč lahko porajal dvom o učinkovitosti in varnosti zdravljenja s fiksno kombinacijo tramadola in paracetamola, kar pa se je v naši raziskavi pokazalo kot neutemeljeno (14, 15).



Slika 1. Jakost bolečine, merjena z vizualno analogno lestvico (angl. *visual analogue scale*, VAS).

## ZAKLJUČEK

Opazovano zdravljenje s fiksno kombinacijo tramadola in paracetamola v obdobju enega meseca je bilo učinkovito, neželeni učinki so bili redki. Z večjimi odmerki smo dosegali boljše lajšanje bolečine. Ugotovitve so pomembne za delo v vsakdanji klinični praksi, kjer se zelo pogosto srečujemo z bolniki z bolečinami.

## ZAHVALA

Zahvaliti se želim vsem bolnikom za sodelovanje v raziskavi in vsem raziskovalcem za skrbno spremljanje bolnikov in izpolnjevanje protokola raziskave. Posebna zahvala gre gospe Bredi Barbič-Žagar in gospe Mojci Ploštajner za pomoč pri izvedbi raziskave in pripravi končnega poročila.

**Tabela 2.** Pogostost vzročno povezanih neželenih učinkov ob drugem obisku.

Neželeni učinek	Število bolnikov z neželenim učinkom	Odstotek glede na vse bolnike
Kateri koli vzročno povezani neželeni učinek	189	6,1 %
Zaspanost	56	1,8 %
Slabost	51	1,6 %
Zaprtje	34	1,1 %
Bruhanje	22	0,7 %
Glavobol	11	0,4 %
Bolečine v trebuhu	11	0,4 %
Srbečica	10	0,3 %
Suha usta	10	0,3 %
Zmedenost	8	0,3 %
Sprememba razpoloženja	7	0,2 %
Potenje	6	0,2 %
Motnje spanja	6	0,2 %
Tremor	4	0,1 %
Povišan krvni tlak	3	0,1 %
Diareja	2	0,1 %
Napenjanje	2	0,1 %
Slab vid	1	0,0 %
Nespečnost	1	0,0 %
Drugo - izpuščaj	1	0,0 %
Drugo - vrtoglavica	1	0,0 %
Drugo - utrujenost	1	0,0 %
Poslabšanje astme ponoči	1	0,0 %
Dispepsija	1	0,0 %
Omotica	1	0,0 %

## LITERATURA

1. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, et al. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*. 2013; 154 (12): 2649–57.
2. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as global public health priority. *BMC Public Health*. 2011; 11: 770.
3. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015; 156 (6): 1003–7.
4. Debono DJ, Hoeksema LJ, Hobbs, RD. Caring for patients with chronic pain: pearls and pitfalls. *J Am Osteopath Assoc*. 2013; 113 (8): 620–7.
5. Brevik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; 10 (4): 287–333.
6. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol*. 2000; 53 (9): 895–907.
7. Joint Pain [internet]. Washington: International Association for the Study of Pain; c2017 [citirano 2017 Dec 17]. Dosegljivo na: <http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/JointPain/>
8. World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
9. Pergolizzi JV, Paladini A, Varrassi G, et al. Change pain: ever evolving-an update for 2016. *Pain Ther*. 2016; 5 (2): 127–33.
10. Schug SA. Combination analgesia in 2005 - a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 (Suppl 1): 16–21.
11. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (5): 818–22.
12. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (3): 552–9.
13. Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 (Suppl 1): 9–15.
14. Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician*. 2005; 71 (5): 913–8.
15. Benitez ME, Roush JK, McMurphy R, et al. Clinical efficacy of hydrocodone-acetaminophen and tramadol for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Am J Vet Res*. 2015; 76 (9): 755–62.
16. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010; 30 (10): 711–38.

Prispelo 22. 3. 2018