

Najważniejsze fakty dotyczące leczenia bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lekiem będącym połączeniem tramadolu z deksketoprofenem w stałych dawkach

Dr hab. n. med. Jarosław Woron

¹Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii

²Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

NIEWŁAŚCIWE LECZENIE BÓLU POZABIEGOWEGO POGARSZA PROCES ZDROWIENIA PACJENTA

Niewłaściwe leczenie bólu ostrego wiąże się z wystąpieniem reakcji hormonalnych, metabolicznych i zapalnych skutkujących zmianami fizjologicznymi. Zwiększone w wyniku procedury chirurgicznej wydzielanie hormonów uwalnianych przez podwzgórze stymuluje wydzielanie z przedniej i tylnej przysadki mózgowej.

Autonomiczna nadaktywność zwiększa częstość akcji serca, obwodowy opór naczyniowy, ciśnienie tętnicze i kurczliwość mięśnia sercowego, co prowadzi do zwiększonego zużycia tlenu przez mięsień sercowy [1]. Ponadto intensywna stymulacja współczulna może również powodować zwężenie naczyń wieńcowych, a także pęknięcie blaszki miażdżycowej. Połączenie zwiększonego zapotrzebowania na tlen w mięśniu sercowym i zmniejszonego zaopatrzenia w tlen może być szkodliwe u pacjentów z chorobą wieńcową i może prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, bólu dławicowego i zawału mięśnia

sercowego. Niewystarczające leczenie bólu, zwłaszcza po zabiegach w obrębie klatki piersiowej i górnej części brzucha, może powodować dysfunkcję płuc i zwiększać odsetek powikłań pooperacyjnych [2]. Odruchowy skurcz mięśni w bezpośrednim obszarze urazu, a także otaczających mięśniach uniemożliwia ruch w obszarze uszkodzenia, co przekłada się na hipowentylację i hipoksemię. Ponadto ból może powodować dysfunkcję przepony, co dodatkowo pogarsza wentylację [3]. Po operacji górnej części brzucha pojemność życiowa spada o 40–60%, przy czym większy spadek występuje u osób starszych niż u młodszych [3]. Zwiększona aktywność współczulna wywołana silnym bólem zwiększa wydzielanie z przewodu pokarmowego i napięcie zwieracza mięśni gładkich, jednocześnie zmniejszając ruchliwość jelit [4].

Analiza regresji logistycznej potwierdziła też to, że intensywność bólu jest czułym predyktorem wymiotów pooperacyjnych [5, 6]. W jednym badaniu [6] stwierdzono, że częstość występowania nudności od umiarkowanej do ciężkiej zmniejszyła się z 37% do 23% przy zwiększonym stosowaniu opioidów, dodatkowo pacjenci odczuli większą ulgę w bólu. Przypuszcza się, że aktywacja współczulna odpowiada za zwiększenie częstości wymiotów [7].

Niewłaściwie leczony ból może również powodować zwiększone zmęczenie pooperacyjne. Ograniczenie ruchu spowodowane bólem może powodować wyraźne upośledzenie metabolizmu mięśni, zanik mięśni, osłabienie mięśni i opóźniony powrót do normalnej funkcji mięśni [8]. Wykazano również, że niekontrolowany ból przedłuża pobyt pacjenta w szpitalu oraz opóźnia wypis i zwiększa częstość nieprzewidzianych przyjęć do szpitala po operacji ambulatoryjnej [9–11]. Niewłaściwe leczenie bólu po operacji ma znaczące konsekwencje. Pavlin i wsp. [12] podali, że trzy najczęstsze medyczne przyczyny opóźnionego wypisu po operacji ambulatoryjnej to: ból, senność oraz nudności i wymioty.

Po wypisaniu pacjentów leczenie bólu w domu wydaje się często ignorowane [13]. Wielu badaczy [14–17] zgłosiło zwiększoną częstość występowania bólu w domu. W analizie badań dotyczących objawów po wypisie po operacji ambulatoryjnej Wu i wsp. [17] stwierdzili, że ogólna częstość występowania bólu po wypisie po

operacji ambulatoryjnej wynosiła ok. 45%. Ból był jedną z najczęstszych przyczyn ponownego przyjęcia po operacji ambulatoryjnej [17–20]. Słabo kontrolowany ból pooperacyjny może zwiększać częstość występowania pooperacyjnego majaczenia i zaburzeń funkcji poznawczych [21]. Ogólny ból i jego konsekwencje obniżają jakość życia związaną ze zdrowiem, a także opóźniają powrót do normalnych codziennych czynności [10]. Niewystarczająca pooperacyjna kontrola analgetyczna była również najczęstszym powodem, dla którego pacjenci kontaktowali się z lekarzem rodzinnym po wypisaniu ze szpitala [22]. Ból znalazł się w pierwszej piątce najbardziej niepożądanых objawów pooperacyjnych obniżających jakość życia [23, 24].

NIWYSTARCZAJĄCO LECZONY BÓL OSTRY MOŻE PRZEJŚĆ W BÓL PRZEWLEKŁY

Badania wskazują, iż niewystarczająco leczony ból pooperacyjny może przejść w ból przewlekły [25–28]. W przekrojowym badaniu ankietowym na 1030 pacjentach poddawanych operacji wymiany stawu biodrowego pooperacyjny ból przewlekły rozwinął się u ok. 38% [29]. W innym badaniu spośród 911 pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi, 522 skarżyło się na ból ≥ 3 w NRS po zabiegu (skala 0–10). Spośród nich po 29 miesiącach zidentyfikowano 214 pacjentów z bólem przewlekłym (NRS ≥ 3). W końcowym badaniu zidentyfikowano 83 pacjentów z przewlekłym bólem pourazowym (14,8%): 28% było po zabiegach ogólnych, 15% – naczyniowych, a 57% po urazach/operacjach ortopedycznych. Najczęściej wymienianymi miejscami bólu były: staw (49,4%), nacięcie/blizna (37,7%) i ból nerwów (33,7%) [30].

NIWŁAŚCIWE LECZENIE NIEKORZYSTNIE WPŁYWA NA STAN PSYCHOLOGICZNY I SYTUACJĘ SPOŁECZNĄ CHOREGO

W ostatnich latach dokładnie przebadano zawodowe, społeczne i rodzinne konsekwencje nieskutecznego leczenia bólu [31]. Wykazano, że źle leczony ból ostry po przejściu do fazy przewlekłej o ponad 2 razy zwiększał ryzyko ponownej hospitalizacji i konieczno-

ści wizyty u lekarzy [31]. Przekładało się to nie tylko na znaczne pogorszenie jakości życia, lecz także na wzrost wydatków na opiekę szpitalną. Negatywny wpływ na jakość życia i sferę psychiczną generował dodatkowe problemy, takie jak: większy poziom stresu i trudniejsze radzenie sobie z nim, a także niższą aktywność na rynku pracy. Wnioski te zostały potwierdzone również w innych badaniach, ich wyniki podkreśliły silną korelację między obecnością bólu a zmniejszoną aktywnością fizyczną. Intensywność, czas trwania lub lokalizacja bólu mają decydujący wpływ na sprawność fizyczną pacjenta, ponieważ zmniejszają aktywność fizyczną, a nawet powodują niepełnosprawność, co z kolei wpływa na inne aspekty zdrowotne i dotyczące codziennego życia [32].

MONOTERAPIA MAKSYMALNYMI DAWKAMI LEKÓW NIE JEST SKUTECZNA W LECZENIU BÓLU

Powszechnie stosowane obecnie metody zmniejszania ostrego bólu pozabiegowego są niewystarczające. Świadczy o tym fakt, że większość pacjentów z ostrym bólem pozabiegowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zgłasza nieadekwatne zmniejszenie bólu [33]. Wydaje się, że jedną z najważniejszych przyczyn tej sytuacji jest zwiększanie dawki leków stosowanych w monoterapii w przypadku niewystarczającego efektu dawki początkowej. Tymczasem ból powstaje w wyniku działania wielu mechanizmów, dlatego uzyskanie odpowiedniego złagodzenia w monoterapii bywa trudne, ponieważ jeden lek oddziałuje zazwyczaj na jedną drogę. Znacznie skuteczniejszą metodą jest analgezja multimodalna. Połączenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania wykazujących potencjalny efekt synergii umożliwia leczenie szerszego spektrum bólu i stosowanie niższych dawek poszczególnych składników leków, dzięki czemu możliwe są zwiększenie skuteczności terapii oraz minimalizacja ryzyka zdarzeń niepożądanych [34]. Dlatego też w terapii przeciwbólowej coraz szerzej wykorzystuje się skojarzenia leków. Multimodalna (zbilansowana) terapia skojarzona umożliwia zwiększenie skuteczności i/lub poprawę tolerancji i bezpieczeństwa leczenia w porównaniu z analgezą uzyskaną przy użyciu jednego leku.

MECHANIZMY DZIAŁANIA SUBSTANCJI W LEKU ZŁOŻONYM UZUPEŁNIAJĄ SIĘ W SPOSÓB SYNERGISTYCZNY

Jednym z leków stosowanych w leczeniu przeciwbólowym jest połączenie tramadolu z deksketoprofenem w stałych dawkach. Wykorzystuje ono uzupełniające się profile farmakokinetycznych obu leków. Tramadol to inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, jest lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym, który wykazuje także przeciwbólowe działanie obwodowe i miejscowe. Ma niewielkie powinowactwo do receptorów opioidowych typu μ , κ oraz δ . Dzięki temu praktycznie nie powoduje depresji ośrodka oddechowego ani działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, a przy stosowaniu dawek terapeutycznych ryzyko wystąpienia uzależnienia fizycznego jest minimalne, ponieważ powinowactwo tramadolu do receptorów typu μ jest ok. 6000 razy słabsze niż w przypadku morfiny [35]. Lek ten stosuje się zarówno w bólu ostrym, jak i przewlekłym. Pierwszy mechanizm przeciwbólowy jest związany z powinowactwem leku do receptorów opioidowych. Drugi mechanizm działania tramadolu polega na aktywacji zstępujących szlaków kontroli bólu przez hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Powstające w efekcie zwiększenie stężenia serotoniny i noradrenaliny hamuje przekazywanie impulsów bólowych w neuronach rogów tylnych rdzenia kręgowego bezpośrednio lub z udziałem interneuronów. Skuteczności przeciwbólowej tramadolu towarzyszy długi czas działania (okres półtrwania: ok. 6 h) oraz profil bezpieczeństwa korzystniejszy niż w przypadku innych opioidów [36].

Z kolei deksketoprofen to niesteroidowy lek o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działa on głównie w mechanizmie hamowania COX-1 odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn, spełniających funkcje fizjologiczne, i indukowanej COX-2 odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. Działanie przeciwbólowe deksketoprofenu zaczyna się ok. 30 min po podaniu, a przyjmowanie go w dawce 25 mg co 8 h zapewnia efekt analgetyczny.

Dawki tramadolu 75 mg + deksketoprofenu 25 mg zostały wybrane jako potencjalnie optymalne połączenie na podstawie wyników badań przedklinicznych i potwierdzone w badaniu klinicznym u pacjentów poddanych ekstrakcji zatrzymanego całkowicie lub częściowo trzeciego zęba trzonowego [37]. Skuteczność tego połączenia w kontrolowaniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego potwierdziły wyniki badań na modelach ostrego bólu trzewnego i somatycznego [38, 39]. Połączenie to ma wiele zalet, w tym udowodnioną skuteczność i tolerancję przy 25-procentowej ogólnej redukcji dawki opioidów, zapewnia lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, jak również wygodny sposób podawania.

POJEDYNCZA DOUSTNA DAWKA (W MILIGRAMACH)
DEKSKETOPROFENU Z TRAMADOLEM ZAPEWNIĄ LEPSZĄ
KONTROLĘ BÓLU U WIĘKSZEJ LICZBY PACJENTÓW NIŻ TAKIE
SAME DAWKI DEKSKETOPROFENU LUB TRAMADOLU PODAWANE
ODDZIELNIE

Synergistyczny efekt działania leczenia złożonego potwierdziły wyniki metaanalizy Derry i wsp. Opracowali oni wyniki trzech badań z udziałem 1853 uczestników, którzy przeszli chirurgiczne usunięcie zębów mądrości, wymianę stawu biodrowego lub histerektomię. Spośród 748 uczestników przyjmujących leczenie złożone co najmniej 50-procentowe zmniejszenie bólu w ciągu 6 h wystąpiło u 66%, w grupie placebo odsetek ten wyniósł 32%, co daje NNT = 3,0 (95% CI 2,5–3,7; RR = 2,1; 95% CI 1,7–2,4; trzy badania). Wskaźnik odpowiedzi dla samego deksketoprofenu 25 mg wynosił 53%, a dla samego tramadolu – 45%. Oznacza to, że ok. 7 na 10 osób osiągnęło zmniejszenie bólu dzięki połączeniu deksketoprofenu z tramadolem. Ulga w bólu trwała długo, prawdopodobnie 8 h lub dłużej, ale badaczom nie udało się ustalić dokładnego czasu trwania. U ok. 1 na 10 osób wystąpiły działania niepożądane związane z deksketoprofenem 25 mg i tramadolem 75 mg. Były to najczęściej łagodne lub umiarkowane nudności (mdłości), wymioty (mdłości) i zawroty głowy, które są typowe dla tych leków. Poważne działania niepożądane występowały niezbyt często [40].

LECZENIE POŁĄCZENIEM DEKSKETOPROFENU Z TRAMADOLEM JEST SKUTECZNIEJSZE NIŻ ZASTOSOWANIE PARACETAMOLU Z TRAMADOLEM

Innym, ostatnio wprowadzonym do leczenia przeciwbólowego lekiem jest połączenie tramadolu z paracetamolem (75 mg/650 mg). Jego skuteczność przeciwbólową porównano z połączeniem tramadolu z deksketoprofenem w badaniu klinicznym typu *head-to-head*. Przeprowadzono je u pacjentów z bólem po ekstrakcji zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego. Wybór tej grupy nie był przypadkowy, ponieważ model ten ma udowodnioną czułość w zakresie porównania skuteczności przeciwbólowej, w tym początku działania [41, 42].

W badaniu wzięło udział 653 zdrowych dorosłych pacjentów (w wieku > 18 lat) zakwalifikowanych do planowego chirurgicznego usunięcia co najmniej jednego w pełni lub częściowo zatrzymanego dolnego trzeciego zęba trzonowego wymagającego manipulacji w kości. Kryteria randomizacji obejmowały wystąpienie bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (NRS \geq 4) w trakcie 4 h po zakończeniu zabiegu. Uczestnicy byli randomizowani w stosunku 2 : 2 : 1 do grup przyjmujących pojedynczą doustną dawkę tramadolu z deksketoprofenem 75/25 mg, tramadolu z paracetamolem 75/650 mg lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik całkowitego ustąpienia bólu w ciągu 6 h od zabiegu (TOTPAR6) obliczany jako ważona suma punktów zmniejszenia bólu uzyskanych w pięciopunktowej skali oceny słownej (0 – brak zmniejszenia bólu; 4 – całkowite ustąpienie bólu). Połączenie tramadolu z deksketoprofenem było lepsze niż tramadolu z paracetamolem oraz placebo w pierwszorzędowym punkcie końcowym: średnia (odchylenie standardowe) TOTPAR6 wynosiła 13 (6,97), a w aktywnej grupie kontrolnej oraz w grupie placebo odpowiednio 9,2 (7,65) oraz 1,9 (3,89). Przewagę tramadolu z deksketoprofenem nad aktywnym lekiem porównawczym i placebo zaobserwowano we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych: TOTPAR2, 4 i 8, odsetku maksymalnych obliczonych wartości TOTPAR, sumie różnicy intensywności bólu oraz odsetku maksymalnych obliczonych jej wartości. Efekt ten uwarunkowany jest właściwościami farmakologicznymi połączenia: deksketoprofen zapewnia szybki początek

działania przeciwbólowego i aktywność przeciwzapalną, a tramadol – trwałe działanie.

Leczenie okazało się także dobrze tolerowane. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między grupami pod względem częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występowały: wymioty (3,8%), nudności (3,4%), zawroty głowy (2,9%) oraz senność (2,1%). Nie odnotowano zgonów ani innych istotnych działań. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w zakresie czynności życiowych ani w badaniu fizykalnym w stosunku do stanu wyjściowego [43].

POŁĄCZENIE DEKSKETOPROFENU Z TRAMADOLEM ZMNIEJSZA ZAPOTRZEBOWANIE NA LEKI DORAŻNE

Bardzo istotną konsekwencją wysokiej skuteczności i długiego czasu działania połączenia deksketoprofenu z tramadolem jest zmniejszenie zapotrzebowania pacjentów na doraźne leczenie przeciwbólowe. W kluczowych badaniach dotyczących tego połączenia u pacjentów, którzy otrzymywali opisywane połączenie analgetyków, czas do podania pierwszej dawki doraźnego leku przeciwbólowego był dłuższy niż u pacjentów otrzymujących sam deksketoprofen w dawce 25 mg lub tramadol w dawce 100 mg [37, 38].

W pierwszym z nich czas do zastosowania leku doraźnego był znacznie dłuższy dla połączeń tramadolu z deksketoprofenem 75/12,5 mg i 75/25 mg – mediana czasu wyniosła odpowiednio (95% CI): 8,5 h (5,9–13,0) i 8,1 h (6,3–13,4) w porównaniu z 1,4 h (1,2–1,8) w grupie placebo [37].

W drugim badaniu czas do zastosowania leku doraźnego w grupie tramadolu z deksketoprofenem był dłuższy niż w grupach deksketoprofenu ($p = 0,003$) i tramadolu ($p = 0,004$) jako pojedynczych leków. Odsetek pacjentów stosujących leki doraźne w ciągu 24 h był znacząco niższy w przypadku deksketoprofenu z tramadolem (4,4%) niż w przypadku deksketoprofenu (11%; $p = 0,010$) i tramadolu (10%; $p = 0,021$). Wyniki były podobne w ciągu 48 h (odpowiednio 6,4% w porównaniu z 12% i 12%) i ogólnie (7,9% w porównaniu

z odpowiednio 13% i 12%) podczas fazy wielokrotnej dawki, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej [38].

Wyniki te potwierdziła wspomniana już metaanaliza Derry i wsp. Autorzy wspominają, iż złagodzenie bólu trwało ok. 8 h lub dłużej, choć dokładne określenie tego czasu nie jest możliwe. Mniejsza liczba pacjentów stosujących kombinację wymagała podawania leków ratunkowych w porównaniu z placebo [40].

W OSTRYM BÓLU O NASILENIU UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO POŁĄCZENIE TRAMADOLU Z DEKSKETOPROFENEM ZAPEWNIĄ SKUTECZNĄ I SZYBKĄ ANALGEZJĘ, ZMNIEJSZAJĄC OBCIĄŻENIA ZWIĄZANE Z BÓLEM

Powyższe właściwości połączenia tramadolu z deksketoprofenem zostały pozytywnie zweryfikowane w praktyce klinicznej w skali globalnej. Świadczy o tym stanowisko twórców konsensusu, uzyskanego metodą delficką w sprawie klinicznego stosowania doustnego preparatu złożonego zawierającego deksketoprofen i tramadol, w ostrym bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W jego przygotowaniu wzięło udział 75 ekspertów w dziedzinie leczenia bólu z całego świata. Na podstawie własnych doświadczeń sformułowali oni następujące zalecenia/wskazówki dotyczące tego połączenia:

1. Tramadol z deksketoprofenem stanowi połączenie dwóch dobrze znanych leków o udowodnionej skuteczności i potwierdzonym profilu bezpieczeństwa, zgodnym z profilem bezpieczeństwa leków składowych stosowanych w monoterapii.
2. W ostrym bólu o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu połączenie zawierające deksketoprofen (szybko działający niesteroidowy lek przeciwzapalny) i tramadol (długo działający opioid) zapewnia skuteczną analgezję dzięki różnym mechanizmom i miejscom działania.
3. W ostrym bólu somatycznym lub trzewnym o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim uzupełniające się profile farmakokinetyczne tramadolu i deksketopropenu zapewniają skuteczną analgezję o szybkim początku i długim czasie działania.

4. Połączenie tramadolu z deksketoprofenem oferuje skuteczną multimodalną analgezję w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego, zgodnie z najnowszymi zaleceniami dotyczącymi postępowania w bólu pooperacyjnym.
5. W chirurgii jednego dnia tramadol z deksketoprofenem mógłby zapewnić skuteczne i szybkie opanowanie bólu, umożliwiając pacjentom szybszy powrót do normalnej codziennej aktywności.
6. W chirurgii jamy brzusznej, np. po histerektomii z powodu zmian łagodnych lub po zabiegach ginekologicznych z dostępu brzuszego, tramadol z deksketoprofenem umożliwi skuteczne leczenie ostrego bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
7. W chirurgii ortopedycznej, np. po operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, skuteczność połączenia tramadolu z deksketoprofenem w kontrolowaniu bólu pooperacyjnego, zarówno w spoczynku, jak i w czasie ruchu, mogłaby umożliwić wczesne uruchamianie pacjenta, zmniejszając tym samym ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej, skracając czas trwania hospitalizacji i dając szansę na lepszą rehabilitację.
8. Można się spodziewać, że doustny lek zawierający połączenie tramadolu z deksketoprofenem znajdzie zastosowanie po niedużych zabiegach ortopedycznych, takich jak: naprawa stożka rotatorów, artroskopia stawu barkowego i kolanowego, operacja haluksów, meniscektomia, uwolnienie nerwu pośrodkowego i leczenie złamań.
9. Tramadol z deksketoprofenem powinien być skutecznym lekiem przeciwbólowym stosowanym w niedużych zabiegach chirurgicznych, takich jak: apendektomia, endoskopowe zabiegi na pęcherzu moczowym, endoskopowa prostatektomia (TURP), chirurgia plastyczna tkanek miękkich, rynoplastyka, zabiegi wiideotorakoskopowe, operacje przepukliny, cholecystektomia, chirurgia oka, chirurgia skóry, drenaż ropnia.
10. Tramadol z deksketoprofenem zapewniał skuteczne i szybkie łagodzenie bólu pooperacyjnego po chirurgicznym usuwaniu zatrzymanych zębów mądrości i innych zabiegach chirurgii stomatologicznej.

11. Tramadol z deksketoprofenem powinien zapewniać skuteczną kontrolę bólu w przypadkach ostrego bólu zęba o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z uwagi na szybszy początek działania przeciwbólowego i działanie przeciwzapalne.
12. Z uwagi na profil farmakologiczny tramadol z deksketoprofenem mógłby być ważnym narzędziem kontroli bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadkach zaostrzeń bólów kostno-stawowych, w których uczestniczą mechanizmy nocyceptywne i neuropatyczne na poziomie miejscowym i ośrodkowym.
13. Z uwagi na profil farmakologiczny tramadol z deksketoprofenem prawdopodobnie będzie odgrywać ważną rolę w kontroli bólu w przypadkach, w których uczestniczą mechanizmy nocyceptywne i neuropatyczne na poziomie miejscowym i ośrodkowym oraz w przypadkach zaostrzeń bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej, gdyż obydwaj składniki mają udowodnioną skuteczność.
14. Tramadol z deksketoprofenem działa w różnych miejscach, dlatego jest odpowiednim lekiem do stosowania w bólach mieszanych pochodzących z różnych struktur organizmu (stawy, mięśnie, więzadła itp.), takich jak ostry ból stawu lub niespecyficzny ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej.
15. Tramadol z deksketoprofenem z uwagi na różne mechanizmy i miejsca działania może stanowić ważne uzupełnienie w kontroli bólu pourazowego z komponentą somatyczną i neuropatyczną (np. urazy tkanek miękkich, złamania kości długich z przemieszczeniem, złamania kończyn).
16. Tramadol z deksketoprofenem oferuje dodatkowe korzyści w porównaniu z jednoczesnym podawaniem oddzielnych preparatów, takie jak: wygoda stosowania, zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek i większa szansa na regularne kontynuowanie terapii w zaleconym okresie.
17. Doustna droga podawania tramadolu z deksketoprofenem zwiększa szansę na regularne i wytrwałe przyjmowanie leku przez pacjentów, co stanowi dużą zaletę w warunkach ambulatoryjnych.
18. Tramadol z deksketoprofenem może mieć olbrzymie znaczenie w przypadkach, gdy inne leki proste lub złożone okażą się mniej

skuteczne lub nie będą tolerowane z powodu działań niepożądanych.

19. W ostrym bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego tramadol z deksketoprofenem zapewnia skuteczną i szybką analgezję, zmniejszając obciążenia związane z bólem. To z kolei może wpływać korzystnie na psychospołeczne aspekty ostrego bólu, takie jak: brak odporności psychicznej, podatność na stres, częstsze korzystanie z usług opieki zdrowotnej i mniejsza aktywność zawodowa [44].

PIŚMIENNICTWO

1. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2004; 101: 153-61.
2. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998; 86: 598-612.
3. Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin*. 1999; 15: 151-66.
4. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD et al. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2004; 91: 828-41.
5. Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis I: aetiology. *Can Anaesth Soc J*. 1984; 31: 178-87.
6. Harmer M, Davies KA. The effect of education, assessment, and standardized prescription on postoperative pain management: the value of clinical audit in the establishment of acute pain services. *Anaesthesia*. 1998; 53: 424-30.
7. Carpenter DO. Neural mechanisms in emesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990; 68: 230-6.
8. Gonzalez-Alegre P, Recober A, Kelkar P. Idiopathic brachial neuritis. *Iowa Orthop J*. 2002; 22: 81-5.
9. Tong D, Chung F. Postoperative pain control in ambulatory surgery. *Surg Clin North Am*. 1999; 79: 401-30.
10. Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA et al. A survey of pain and other symptoms that affect the recovery process after discharge from an ambulatory surgery unit. *J Clin Anesth*. 2004; 16: 200-6.
11. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery – a prospective study. *Can J Anaesth*. 1998; 45: 612-9.
12. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL et al. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth Analg*. 1998; 87: 816-26.

13. Marley RA, Swanson J. Patient care after discharge from the ambulatory surgical center. *J Perianesth Nurs.* 2001; 16: 399-419.
14. Rawal N, Hylander J, Nydahl P-A et al. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 1017-22.
15. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1997; 85: 808-16.
16. McHugh GA, Thomas GMM. The management of pain following day-case surgery. *Anaesthesia.* 2002; 57: 266-83.
17. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ et al. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology.* 2002; 96: 994-1003.
18. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH et al. Unanticipated admissions to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA.* 1989; 262: 3008-10.
19. Fancourt-Smith PF, Hornstein J, Jenkins LC. Hospital admissions from the surgical day care center of Vancouver General Hospital 1977-1987. *Can J Anaesth.* 1990; 37: 699-704.
20. Twersky R, Fishman D, Homel P. What happens after discharge: return hospital visits after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1977; 84: 319-24.
21. Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 240-8.
22. Ghosh S, Sallam S. Patient satisfaction and postoperative demands on hospital and community services after day surgery. *Br J Surg.* 1995; 82: 1635-8.
23. Macario A, Winger M, Carney S et al. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid: the perspective of patients. *Anesth Analg.* 1999; 89: 652-8.
24. Tong D, Chung F, Wong D. Predictive factors in global and anesthesia satisfaction in ambulatory surgical patients. *Anesthesiology.* 1997; 87: 856-64.
25. Jin J, Peng L, Chen Q et al. Prevalence and risk factors for chronic pain following cesarean section: a prospective study. *BMC Anesthesiol.* 2016; 16: 99.
26. Weibel S, Neubert K, Jelting Y et al. Incidence and severity of chronic pain after caesarean section: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33: 853-65.
27. Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Rothe T et al. Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy. *Eur J Pain.* 2009; 13: 853-60.
28. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open.* 2012; 2: e000435.
29. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP et al. A cross-sectional survey on prevalence and risk factors for persistent postsurgical pain 1 year after total hip and knee replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2012; 37: 415-22.
30. Simanski CJ, Althaus A, Hoederath S et al. Incidence of chronic postsurgical pain (CPSP) after general surgery. *Pain Med.* 2014; 15: 1222-9.
31. Langley P, Mueller-Schwefe G, Nicolau A et al. The societal impact of pain in European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Econ.* 2010; 13: 571-81.
32. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016; 28(9): 457-67.
33. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016; 17: 131-57.

34. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008; 9: 76-82.
35. Bope TE, Kellerman RD, Rake RE. *Conn's Current Therapy 2011*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011.
36. Varrassi G, Hanna M, Macheras 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: 1165-73.
37. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015; 16: 541.
38. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol*. 2016; 16: 9.
39. McQuay HJ, Moore RA, Berta A et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2016; 116(2): 269-76.
40. Derry S, Cooper TE, Phillips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD012232.
41. Desjardins P, Black P, Papageorge M et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58: 387-94.
42. Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S et al. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133: 611-21.
43. Gay-Escoda C, Hanna M, Montero A 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: e023715. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023715>.
44. Varrassi G, Coaccioli S, De-Andrés J et al. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther*. 2019; 36(11): 3174-85. <http://doi.org/10.1007/s12325-019-01096-0>.

Adres autora:

dr hab. n. med. Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10