

Łączenie NLPZ z tramadolem

The combination of NSAIDs with tramadol

lek. Paweł Wojciechowski

Klinika Chorób Wewnętrznych 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202406.05 © P

DOI: 10.57591/GP.202406.05

Abstract

Pain is an unpleasant feeling and emotional experience whose task is to trigger a reflex defense reaction. This is a natural mechanism that ensured the survival of humanity. An unfavorable phenomenon is the negative impact of pain on the quality of life and everyday functioning of a person. Especially chronic pain lasting more than 3 months leads to a decrease in the quality of life, therefore effective assessment and treatment of pain can restore the patient's psychophysical well-being. Due to the prolonged life expectancy and multi-morbidity, more and more people complain about pain. The wide availability of a range of painkillers unfortunately exposes patients to a number of complications. When treating pain, we should rely on the guidelines contained in the analgesic ladder. The most popular drugs include NSAIDs, which, due to their easy availability, should be used with caution due to dangerous, frequent life-threatening side effects. The most well-known opioids include tramadol, which has a multidirectional influence on the process of pain transmission. By combining drugs with different mechanisms, we can treat pain more effectively while minimizing side effects. It is worth paying attention to the combination of tramadol with dextketoprofen. Thanks to the different pharmacological profile, this combination provides a quick and long-lasting analgesic effect and minimizes the most common side effects of individual drugs.

Keywords: pain, tramadol, dextketoprofen, pharmacotherapy, polypharmacy.

Streszczenie

Ból to nieprzyjemne doznanie uczuciowe i emocjonalne, którego zadaniem jest wywołanie odruchowej reakcji obronnej. Jest to naturalny mechanizm, który zapewnił przetrwanie ludzkości. Niekorzystnym zjawiskiem jest negatywny wpływ bólu na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie człowieka. Złaszcza ból przewlekły, utrzymujący się powyżej 3 miesięcy, prowadzi do zmniejszenia komfortu życia, dlatego skuteczna ocena i leczenie bólu może przywrócić pacjenta do dobrostanu psychofizycznego. W związku z przedłużającą się długością życia oraz wielochorobowością coraz więcej osób skarży się na ból. Szeroka dostępność gamy leków przeciwbólowych niestety naraża pacjentów na szereg powikłań. W leczeniu bólu powinniśmy opierać się na wytycznych zawartych w drabinie analgetycznej. Do najbardziej popularnych leków należą NLPZ-y, które dzięki łatwej dostępności powinny być stosowane z rozwagą, z uwagi na niebezpieczne, częste zagrażające życiu działania niepożądane. Do najbardziej znanych opioidów należy tramadol, wpływający wielokierunkowo na proces transmisji bólu. Poprzez łączenie leków o różnych mechanizmach możemy leczyć ból skuteczniej, minimalizując skutki uboczne. Warto zwrócić uwagę na połączenie tramadolu z deksketoprofenem. Dzięki odmienności profilu farmakologicznego skojarzenie to zapewnia szybki i długotrwały efekt przeciwbólowy oraz minimalizuje najczęstsze działania niepożądane poszczególnych leków.

Słowa kluczowe: ból, tramadol, deksketoprofen, farmakoterapia, polifarmakoterapia.

Wprowadzenie

International Association for the Study of Pain IASP 2020 definiuje ból jako nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z faktycznym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek albo przypominające takie doznanie [1]. Definicja ta wskazuje, jak wielkim wyzwaniem dla medycyny jest ból. Skuteczne leczenie bólu jest też wyzwaniem dla lekarza, natomiast codzienne zmaganie się z nim stanowi duży problem dla pacjentów. Ból to objaw subiektywny, tzn. że mimo istnienia opracowanych skali pomiarowych trudno określić, jak bardzo jest dokuczliwy dla pacjentów.

W codziennej praktyce możemy posługiwać się skalą NRS lub VAS – obie mają za zadanie ułatwić ocenę bólu, aby umożliwić wybór odpowiedniego leczenia oraz monitorowanie efektu leczniczego. Określenie w definicji bólu jako doznanie „przykre” wskazuje, że skuteczne leczenie poprawia komfort życia pacjentów, ułatwiając codzienne funkcjonowanie. Bardzo ważne jest, abyśmy w codziennej praktyce zwracali na to uwagę, ponieważ światowe dane wskazują, że ból przewlekły dotyka ponad 1/3 populacji światowej [2]. O bólu przewlekłym mówimy, gdy trwa dłużej niż 3 miesiące [3]. Ból, który trwa krócej niż 3 miesiące to ból ostry, związany najczęściej z uszkodzeniem tkanek (tab. 1).

Przyczyny bólu

W patogenezie bólu mamy do czynienia z wieloma procesami, tj.: nocycepcja, transduk-

cja, transmisja oraz modulacja, a także końcowym etapem, jakim jest percepcja na poziomie mózgowia [5]. W procesy te zaangażowane są neurony, wytwarzane przez nie neuroprzekaźniki, mediatory uwalniane z uszkodzonych lub patologicznie zmienionych komórek. Sam ból jest zjawiskiem ewolucyjnie istotnym, ponieważ pełni funkcję ostrzegawczo-ochronną. Ma za zadanie ostrzec oraz wywołać odruchową odpowiedź obronną [6].

Niestety, odporność i wytrzymałość na ból jest rzeczą zmienną osobniczo, podobnie jak i skłonność do rozwoju bólu przewlekłego. Liczne badania wskazują na korelację między natężeniem bólu a obniżeniem jakości życia pacjentów. W badaniu Małgorzaty Paplaczek, w którym oceniano jakości życia pacjentów z bólem przewlekłym w przebiegu choroby niedokrwiennej kończyn dolnych, wykazano, iż ból negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie, prowadzi do obniżenia komfortu życia. Szczególnie negatywne skutki wywołuje ból, który jest odczuwany w nocy lub jest długotrwały [7].

Przyczyny bólu ostrego:

- urazy,
- uszkodzenia mechaniczne, termiczne, chemiczne,
- infekcje,
- ból pooperacyjny,
- ostre stany chorobowe, tj. kamica żółciowa, kolka nerkowa.

Tabela 1. Ból ostry i przewlekły – najważniejsze różnice [4]

	Ból ostry	Ból przewlekły
Czas trwania	do 3 miesięcy	powyżej 3 miesięcy
Mechanizm	receptorowy	najczęściej pozareceptorowy, neuropatyczny
Rola biologiczna	ostrzegawczo-obronna	niepoznana
Następstwa	cierpienie	przewlekłe cierpienie, depresja
Kierunek leczenia	uśmierzanie, łagodzenie	postępowanie wielokierunkowe

Przyczyny bólu przewlekłego:

- choroby reumatyczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów,
- fibromialgia,
- przewlekły ból pleców,
- neuropatia,
- zespół przewlekłego bólu regionalnego,
- nowotwory.

Zasady stosowania leków przeciwbólowych

WHO w 1986 r. wprowadziło schemat stosowania leków przeciwbólowych, zdefiniowany jako drabina analgetyczna [8]:

- pierwszy stopień – analgetyki nieopiodowe (NLPZ, paracetamol, metamizol);
- drugi stopień – słabe opioidy (kodeina, tramadol, dihydrokodeina);
- trzeci stopień – silne opioidy (morfina, fentanyl, buprenorfina, oksykodon).

Ważnym elementem farmakoterapii bólu są koanalgetyki, czyli substancje wspomagające działanie wymienionych wyżej leków. Powinniśmy je stosować na każdym szczeblu drabiny.

Kolejną zasadą w farmakoterapii bólu jest łączenie ze sobą analgetyków. Należy pamiętać, że:

- dopuszczone jest łączenie leków nieopiodowych z opioidami;
- dopuszczone jest łączenie paracetamolu i NLPZ-ów;
- niedozwolone jest łączenie dwóch leków opiodowych [9];
- niedozwolone jest łączenie ze sobą dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych z uwagi na szereg powikłań, zwłaszcza gastro-, nefro-, hepatotoksyczności [10].

Zadaniem polifarmakoterapii jest redukcja dawek leków, poprawa skuteczności oraz minimalizacja efektów ubocznych. W codziennej praktyce lekarskiej często obserwujemy pacjentów, którzy nie stosują prawidłowo leków przeciwbólowych.

Jest to spowodowane niewłaściwym łączeniem leków z uwagi na ich ogólnodostępny charakter, gdy kupić je możemy w sklepie, drogerii czy kiosku. Kolejną ważną kwestią są interakcje z innymi lekami. Dlatego tak ważne jest uświadamianie naszych pacjentów na temat bezpiecznego leczenia bólu.

Niesteroidowe leki przeciwbólowe (NLPZ)

Jest to najbardziej popularna grupa leków stosowanych przez pacjentów w Polsce. Ma to związek z ich ogólną dostępnością oraz szerokim profilem działania, tj.: przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz przeciwgorączkowe. Mechanizm działania NLPZ polega na blokowaniu cyklooksygenazy biorącej udział w wytwarzaniu prostanoidów: prostaglandyn, prostacykliny oraz tromboksanów. To właśnie prostaglandyny są odpowiedzialne za wywoływanie bólu [11].

Niestety, oprócz leczenia bólu grupa ta charakteryzuje się wieloma działaniami niepożądanymi. Do najważniejszych należą: krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenia nerek, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, dyspepsja), zaburzenia jonowe, pogorszenie funkcji nerek.

Warto zauważyć, iż w ostatnich latach wzrasta świadomość pacjentów. W badaniu ankietowym przeprowadzonym na grupie 38 tys. pacjentów stosujących NLPZ-y stwierdzono, że 71% ankietowanych miała świadomość powikłań, natomiast aż 60% pacjentów doświadczyło działania niepożądanego [12]. Dane te oraz łatwa dostępność leków powinna skłaniać nas do dalszego uświadamiania pacjentów na temat bezpiecznego leczenia bólu oraz prowadzenia rozsądnej farmakoterapii, opartej na minimalizacji działań niepożądanych.

NLPZ to najczęściej wybierana przez pacjentów grupa leków przeciwbólowych, jak już o tym wspomniano w artykule. Na rynku są dostępne preparaty złożone, np. z paracetamolu i ibuprofenu. Szczególną uwagę w tym artykule zwrócono na połączenie tramadolu i deksketoprofenu.

Deksketoprofen

Jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny, którego mechanizm działania polega na hamowaniu cyklooksygenaz (konstytutywnej COX-1, odpowiadającej za syntezę prostaglandyn pełniących funkcje biologiczne, oraz indukowanej COX-2, odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn w miejscu zapalenia).

Hamowanie COX-1 odpowiada głównie za działania niepożądane: uszkodzanie błony śluzowej żołądka, upośledzanie filtracji kłębuszkowej, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość).

Działanie przeciwbólowe deksketoprofenu rozpoczyna się po 30 minutach i utrzymuje przez 4–6 godzin (tab. 2).

Tramadol

Tramadol należy do grupy słabych opioidów. Wykazuje ok. 5 razy słabsze od morfiny działanie po podaniu doustnym oraz 10 razy słabsze w poda-

niu pozajelitowym (tab. 3). Jest agonistą receptorów opioidowych μ , d i k . W zależności od rodzaju receptora dochodzi głównie do hamowania transmisji bólu na skutek blokady uwalniania się neuroprzekąznika lub wprowadzania neuronu w stan hiperpolaryzacji. Oprócz oddziaływania na receptory opioidowe lek wpływa również na przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin (noradrenaliny i serotoniny).

Do najważniejszych działań niepożądanych tramadolu należą: uczucie senności, nudności i wymioty, zawroty głowy, zaparcia, suchość w jamie ustnej [13]. Wywoływanie senności i zawrotów głowy może prowadzić do upośledzenia sprawności psychoruchowej, dlatego po zastosowaniu tramadolu nie powinno się prowadzić pojazdów oraz obsługiwać maszyn.

Lek ten charakteryzuje się również efektem pułapowym, co oznacza, że zwiększanie maksymalnej dawki nie przynosi zwiększenia działania przeciwbólowego, a jedynie naraża pacjentów na działania niepożądane.

Tabela 2. Deksketoprofen – działanie i biodostępność

	Podanie doustne	Podanie dożylnie lub domięśniowe
Dawkowanie	25 mg co 8 godzin, maksymalnie 75 mg/dobę	50 mg co 8–12 godzin, maksymalnie 150 mg/dobę
Początek działania	po 30 minutach	po 30 minutach
Czas działania	4–6 godzin	4–6 godzin
Redukcja dawki	niewydolność wątroby i nerek	niewydolność wątroby i nerek

Tabela 3. Tramadol – działanie i biodostępność

	Podanie doustne	Podanie dożylnie
Siła działania	5 razy słabsze od morfiny podanej analogicznie	10 razy słabsze od morfiny podanej analogicznie
Początek działania	po 15–30 minutach	po 15 minutach
Czas działania	3–4 godziny, w przypadku tabletek o przedłużonym działaniu do 8 godzin	3–4 godziny
Redukcja dawki	75%	100%

Wskazaniem do stosowania tramadolu są: ostre i przewlekłe bóle pourazowe, pooperacyjne oraz bóle w chorobach nowotworowych. Lek jest analgetykiem opioidowym stosowanym na drugim szczeblu tzw. drabiny WHO w leczeniu bólów o umiarkowanym i dużym nasileniu.

W przypadku tramadolu należy uwzględnić skutki uboczne, na które trzeba zwrócić uwagę pacjentowi w momencie ordynacji leku. Stosowanie tramadolu niesie za sobą ryzyko uzależnienia, dlatego powinien to być lek doraźny; ryzyko uzależnienia jest mniejsze niż przy stosowaniu morfiny.

Analgezja multimodalna

Pod pojęciem analgezji multimodalnej kryje się łączenie leków. Jak już wspomniano wyżej, w ogólnych zasadach leczenia bólu wytyczne zachęcają do łączenia leków o różnych mechanizmach działania. Wiąże się to z uzyskiwaniem efektu addycyjnego lub synergistycznego. Efekty te są bardzo korzystne, gdyż w wyniku polifarmakoterapii sumacyjny efekt dwóch leków jest większy niż efekt sumaryczny. Ma to szczególne znaczenie, gdyż pozwala na redukcję dawek leków, a co za tym idzie – zmniejsza się ryzyko działań niepożądanych.

W codziennej praktyce możemy spotkać połączenie paracetamolu i tramadolu oraz połączenie tramadolu i deksketoprofenu. Pierw-

sze połączenie nie zapewnia działania przeciwzapalnego, w związku z tym nie jest skuteczne w bólach ostrych związanych ze stanem zapalnym [14,15,16]. Z uwagi na różnice w mechanizmie działania oraz odmienne wskazania w niniejszym artykule nie zostanie opisane to połączenie.

Połączenie tramadolu i deksketoprofenu

Deksketoprofen i tramadol należą do różnych grup leków. Ich odmienne mechanizmy oraz punkty uchwytu pozwalają skutecznie leczyć ból o znacznym nasileniu, przy minimalizowaniu działań niepożądanych (tab. 4).

Pierwszą różnicą jest czas działania: deksketoprofen działa szybko ($T_{\max}$ wynosi ok. 0,25–0,75 godziny), tramadol natomiast zaczyna działać od 1 do 4 godzin po podaniu, średni okres półtrwania wynosi 6 godzin. Dzięki synergii różnic zapewniamy pacjentowi szybką i długotrwałą ulgę w bólu [14].

Redukcja dawek dzięki działaniu addyjnemu pozwala ograniczyć najniebezpieczniejsze powikłania terapii, do których należą krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku leków niesteroidowych mamy do czynienia z liniową zależnością między dawką a ryzykiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [17].

Tabela 4. Porównanie działania i dawkowania deksketoprofenu i tramadolu

	Deksketoprofen	Tramadol
Mechanizm działania	inhibicja cyklooksygenazy	agonizm wobec receptorów opioidowych
Szybkość działania	po 30 minutach	po 15–30 minutach
Czas działania	46 godzin	3–4 godziny
Dawkowanie	p.o. 25 mg co 8 godzin, maksymalnie 75 mg/dobę i.v. 50 mg co 8–12 godzin, maksymalnie 150 mg	p.o./ i.v./50–100 mg co 4–6 godzin, dawka maksymalna 400 mg
Dawkowanie u osób z upośledzoną czynnością nerek	Należy zredukować dawkę do 50 mg/dobę.	Nie ma potrzeby redukcji dawki, należy jedynie wydłużyć przerwy w stosowaniu leku.

Skuteczność opisywanego połączenia możemy obserwować szczególnie w bólu ostrym z komponentą zapalną. Do najczęstszych bólów tego rodzaju należą: ból pooperacyjny, ból pourazowy i ból krzyża.

Na rynku dostępnych jest wiele leków złożonych. W badaniu Hanna M, Montero i wsp. porównywano preparaty złożone tramadolu w leczeniu bólu po chirurgicznym usunięciu trzeciego zęba trzonowego. Badanie wykazało wyższość połączenia z deksketoprofenem nad połączeniem z paracetamolem. Grupa stosująca połączenie z deksketoprofenem nie tylko szybciej osiągała efekt przeciwbólowy, ale efekt ten był silniejszy, co miało odzwierciedlenie w skali bólu. Uwagę zwraca również to, iż nie obserwowano działań niepożądanych, tj. krwawienia po ekstrakcji w porównaniu z połączeniem z paracetamolem [18]. Dlatego nie powinniśmy się obawiać stosowania połączenia tramadolu z deksketoprofenem w łagodzeniu bólu po interwencjach chirurgicznych, mimo iż NLPZ-y wywierają efekt przeciwpłytkowy.

Kolejnym badaniem wskazującym na bezpieczeństwo i skuteczność połączenia lekowego jest ocena retrospektywna w populacji pacjentów azjatyckich. Pacjentom w przedziale wiekowym 63–74 lata odczuwającym niechirurgiczny ból ostry podawano 75 mg tramadolu i 25 mg deksketoprofenu. Wszyscy pacjenci odczuli zmniejszenie bólu ze średnim wskaźnikiem satysfakcji 4,3/5, przy minimalnych działaniach niepożądanych, niewymagających leczenia. Jest to szczególnie ważne dla osób starszych, aby leczenie bólu było skuteczne, bezpieczne i nie doprowadzało do zjawiska polipragmatyzacji [19].

Połączenie tramadolu i deksketoprofenu jest dostępne w formie tabletek powlekanych oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. 1 tabletka zawiera: 75 mg chlorowodoru tramadolu i 25 mg deksketoprofenu. Dzięki podziałce na tabletkę możliwy jest podział na dwie równe części [20].

Podsumowanie

Tylko skuteczne i bezpieczne leczenie bólu może zapewnić dobrostan psychofizyczny pacjentów.

W racjonalnej farmakoterapii powinniśmy sięgać po sprawdzone połączenia lekowe, pozwalające na redukcję działań niepożądanych przy jednoczesnej maksymalizacji działania analgetycznego.

Z uwagi na szeroką dostępność leków przeciwbólowych musimy w swojej codziennej praktyce edukować pacjentów i zwracać uwagę na dobór odpowiednich leków. To od nas lekarzy zależy bezpieczeństwo terapii, ponieważ pacjent skutecznie leczony nie będzie sięgał po leki na własną rękę, narażając się na możliwość interakcji oraz powikłań.

Najbardziej skutecznym postępowaniem w leczeniu bólu jest działanie na kilka mechanizmów poprzez stosowanie leków złożonych, których jest wiele na rynku farmaceutycznym. Jedynym połączeniem deksketoprofenu z tramadolem zapewnia pomoc w silnym bólu o charakterze ostrym, zapalnym, dzięki oddziaływaniu na komponentę zapalną bólu przez deksketoprofen oraz zmniejszanie transmisji nocycetyptynej przez tramadol.

Nadesłano: 09-08-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology>.
2. Kang Y, Trewern L, Jackman J, McCartney D, Soni A. Chronic pain: definitions and diagnosis. *BMJ*. 2023 Jun 27;381:e076036. doi: 10.1136/bmj-2023-076036. PMID: 37369384.
3. Dobrogowski J, Zajczkowska R, Dutka J, Wordliczek J. Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Pol. Przegl. Neurol* 2011;7(1):20-30.
4. Woroń J. Dlaczego w bólu ostrym należy rozważyć zastosowanie deksketoprofenu? *Forum Medycyny Rodzinnej* 2020;14:51-56.
5. McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone 2005.
6. Makara-Studzińska M, Madej A, Piszczek J. Pain and its importance in disease. *Chirurgia Plastyka i Oparzenia* 2015;3(4):159-162.
7. Paplaczek M, Gawor A, Ciura G. Evaluation of the quality of life of patients with chronic pain who suffer from ischemic disease of the lower limbs. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne/Surgical and Vascular Nursing*. 2015;9(3):135-140.
8. https://www.mp.pl/interna/image/B16.016_8349.
9. Szczeklik A [red.]. Choroby wewnętrzne. Kompendium Medycyny Praktycznej. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2009. ISBN 978-83-7430-223-4.
10. Synowiec J i wsp. Następstwa stosowania ogólnodostępnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna Rodzinna* 2018;3:281-291.
11. Samborski W i wsp. NLPZ a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Varia Medica* 2018;2(6):571-578.
12. Reguła J i wsp. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce – badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011;3(2):72-78.
13. Mutschler. Farmakologia i Toksykologia. Podręcznik E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth. MedPharm Polska.
14. Woroń J, Wordliczek J. The combination of tramadol with dextropropofen in clinical practice – the progress in the treatment of pain. *Lekarz POZ*. 2017;3(1):61-67.
15. Charakterystyka lecznicza produktu – deksketoprofen.
16. Charakterystyka lecznicza produktu – tramadol.
17. Zaremba M i wsp. Niesteroidowe leki przeciwzapalne – fakty, mity

i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. *Choroby Serca i Naczyń* 2012;9(3):119-136.

18. Hanna M, Montero A, Perrot S, Varrassi G. Tramadol/Dexketoprofen Analgesic Efficacy Compared with Tramadol/Paracetamol in Moderate to Severe Postoperative Acute Pain: Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, Parallel Group Trial-DAVID Study. *Pain Ther.* 2021 Jun;10.
19. Tantavisut S, Ho KY, Arandia EF, Cheng SC, Eiamtanassate S, Jarayabhand R, et al. Real-World Evidence on the Efficacy and Tolerability of Tramadol/Dexketoprofen (TRAM/DKP) Fixed-Dose Combination for the Management of Acute Non-surgical Pain in Asian Patients: A Multicentre Retrospective Case Series. *Cureus.* 2023 Jun; 29.
20. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/91670,Skudexa-tabletki-powlekane>.