

Gorazd Požlep¹, Breda Barbič Žagar², Gašper Marinšek³, Špela Plut⁴

Spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja pooperativne bolečine s kombinacijo tramadola in paracetamola

Study on The Efficacy and Safety of a Tramadol and Paracetamol Combination in Patients with Postoperative Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna bolečina, kombinacije zdravil, tramadol, paracetamol

IZHODIŠČA. Pooperativno bolečino občuti več kot 80 % bolnikov. Temelj zdravljenja so opiodi, novejša smernice pa priporočajo multimodalno analgezijo. Z neintervencijsko raziskavo spremljanja klinične učinkovitosti in varnosti zdravljenja s kombinirano tableto tramadola in paracetamola pri bolnikih s pooperativno bolečino smo želeli pridobiti dodatne izkušnje o uporabi te kombinacije v vsakdanji praksi. **METODE.** Zdravniki so v okviru rednega zdravljenja bolnikom uvedli kombinirano tableto v odmerku 37,5 mg/325 mg ali 75 mg/650 mg, odvisno od jakosti izhodiščne bolečine. Učinkovitost zdravljenja smo merili na podlagi bolnikove ocene jakosti bolečine na numerični lestvici ob vzetem odmerku in 2 uri po njem. Posameznega bolnika smo spremljali do 6 dni po operaciji. Varnost smo spremljali na podlagi spontanega poročanja o neželenih učinkih. **REZULTATI.** V raziskavo je bilo vključenih 1.427 bolnikov, največ z operacijo spodnjega uda in abdomna. Jakost bolečine se je statistično pomembno zmanjšala po vsakem odmerku in med 6-dnevnim spremljanjem. Zmanjšanje je bilo bolj izrazito pri večjem odmerku, saj se je bolečina med spremljanjem zmanjšala s 4,9 na 1,4, pri bolnikih, ki so jemali manjši odmerek, pa s 4,2 na 1,0. Kombinirana tableta tramadola in paracetamola je bila pri 57,7 % bolnikov uvedena kot sočasna analgetična terapija. Potreba po sočasni analgetični terapiji se je med spremljanjem zmanjševala, na zadnji dan je druga protibolečinska zdravila potrebovalo še 34,9 % bolnikov. Neželeni učinki so se pojavili pri manj kot 7 % bolnikov. **ZAKLJUČKI.** Zdravljenje pooperativne bolečine s kombinirano tableto tramadola in paracetamola je varno in omogoča dodatno zmanjšanje tako jakosti bolečine kot potrebe po sočasni analgetični terapiji.

¹ Prim. Gorazd Požlep, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; pozlep@netscape.net

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

³ Gašper Marinšek, mag. biokem., Krka d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; gasper.marinsek@krka.biz

⁴ Špela Plut, mag. farm., Krka d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; spela.plut1@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: postoperative pain, combination therapy, tramadol, paracetamol

BACKGROUND. Postoperative pain affects more than 80% of patients. The mainstay of treatment is opioid-based, with recent guidelines recommending multimodal analgesia. The aim of the non-interventional study on the clinical efficacy and safety of tramadol/paracetamol single-pill combination in patients with postoperative pain was to acquire detailed experience with the combination in everyday clinical practice. **METHODS.** The initiation of therapy with 37.5 mg/325 mg or 75 mg/650 mg single-pill combination as part of regular therapy was determined based on the patient's baseline pain intensity. The treatment efficacy was measured in terms of pain intensity evaluated on a 0–10 numeric rating scale at administration and 2 hours after each administration. Each patient was monitored for up to 6 days after surgery. The safety of the medicine was followed by spontaneous adverse event reporting. **FINDINGS.** The study population consisted of 1,427 patients; most of them underwent lower limb or abdominal surgery. Statistically significant pain intensity reduction was established after each administration and during the 6-day monitoring period. Improvement in pain intensity was more significant in patients who received the high-strength dosage; their pain improved from 4.9 at baseline to 1.4 at endpoint. In the low-strength subgroup, pain improved from 4.2 to 1.0. At baseline, 57.7% of patients were concomitantly treated with another analgesic; on the last day of monitoring, these patients amounted to 34.9%. Adverse events occurred in less than 7% of patients. **CONCLUSIONS.** Postoperative pain treatment with tramadol/paracetamol single-pill combination was safe and allowed for an additional reduction of both, pain intensity and the need for concomitant analgesic therapy.

UVOD

Vsako leto potrebuje operativni poseg več kot 230 milijonov ljudi, število posegov pa se iz leta v leto še povečuje (1). Akutna pooperativna bolečina je običajen pojav, saj jo občuti več kot 80 % bolnikov. Približno tri četrtine bolnikov svojo bolečino opisuje kot srednje močno, močno ali zelo močno (2, 3). Bolj kot jakost bolečine vzbuja skrb podatek, da je lajšanje bolečine zadostno pri manj kot polovici bolnikov s pooperativno bolečino (2, 4). Posledice nezadostnega lajšanja bolečine so slabša kakovost življenja in sposobnost okrevanja ter večje tveganje za pooperativne zaplete, lahko pa se razvije tudi kronična pooperativna bolečina (2). Zelo pomembno je, da pooperativno bolečino čim hitreje in čim uspešneje zmanjšamo oz. odpravimo in tako ugodno vplivamo na proces zdravljenja in rehabilitacijo (1).

Osnova za zdravljenje pooperativne bolečine so opiodi, po operativnem posegu jih jemlje kar 80 % bolnikov (5). So sicer učinkoviti, a hkrati povezani z neželenimi učinki. Za zdravljenje bolečine se zato priporočajo kombinirana zdravila, ki zagotavljajo hkratno učinkovitost in dobro prenašanje (6). Svetovne smernice za lajšanje pooperativne bolečine zelo priporočajo uporabo multimodalne analgezije. Gre za zdravljenje s kombinacijo dveh ali več analgetikov in/ali metod z različnimi mesti oz. načini delovanja. Rezultat takega zdravljenja je učinkovitejše lajšanje bolečine in zmanjšanje uporabe opiodov, posledično pa tudi z opiodi povezanih neželenih učinkov (7). Smernice priporočajo uporabo opiodov in neopioidnih analgetikov, npr. paracetamola (2). Ena izmed pogosto uporabljenih kombinacij je kombinacija šibkega opioda

tramadola in paracetamola. Tramadol je sintetični centralno delujoči opioidni analgetik z dvojnimi mehanizmom delovanja. Deluje kot agonist opioidnih receptorjev (pretežno μ) in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in serotonina. Za razliko od drugih opioidov je povezan z manjšim tveganjem za pojav zaprtosti, nastanek odvisnosti in manjšim vplivom na dihalno funkcijo. Paracetamol je derivat anilina z analgetičnim in antipiretičnim učinkom. V klinični praksi se uporablja že več kot 50 let, pretežno za zdravljenje blage do zmerne bolečine. Natančen mehanizem delovanja paracetamola ni poznan, predvideva pa se, da prek različnih mehanizmov vpliva na centralni živčni sistem (8, 9). Prednost uporabe kombinacije teh dveh učinkovin je predvsem komplementaren način delovanja, ki se odraža v sinergističnem oz. aditivnem učinku. Ta omogoča hiter in dolgotrajen analgetični učinek (hiter nastop delovanja omogoča paracetamol, dolgotrajnost analgezije pa tramadol) ter doseganje učinkovite analgezije z manjšimi odmerki posameznih učinkovin. Posledično se zmanjša tudi pogostost neželenih učinkov (6, 8, 10). Kombinacija tramadola in paracetamola je na voljo tudi v obliki kombinirane tablete. Poleg omenjene prednosti, značilne za kombinacijo dveh učinkovin, pomeni uporaba take farmacevtske oblike, da bolnik jemlje manj tablet, kar dodatno olajša zdravljenje (11). Z neintervencijskim spremljanjem klinične učinkovitosti in varnosti kombinirane tablete s tramadolom in paracetamolom smo želeli dobiti boljši vpogled v vsakdanjo klinično prakso uporabe te kombinirane tablete pri bolnikih s pooperativno bolečino. Medtem ko so učinkovitost in varnost kombinirane tablete v odmerku po 37,5 mg/325 mg pri bolnikih s pooperativno bolečino potrdili že v nekaj raziskavah, obsežnejših raziskav z odmerkom po 75 mg/650 mg do sedaj ni bilo na voljo (8). Namen raziskave je bil dodatno potrditi klinično učinkovitost

in varnost kombinirane tablete tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg, predvsem pa pridobiti bolj poglobljene izkušnje z zdravljenjem pooperativne bolečine z večjim odmerkom (75 mg/650 mg).

MATERIALI IN METODE

V neintervencijski raziskavi smo spremljali klinično učinkovitost in varnost zdravljenja pooperativne bolečine s kombinirano tableto tramadola in paracetamola v dveh jakostih. Spremljanje je potekalo v Sloveniji od junija 2016 do decembra 2017, vključeni so bili bolniki obeh spolov, starejši od 18 let, s pooperativno bolečino po operativnem posegu. Spremljanje je odobrila Komisija za medicinsko etiko (KME) z odločbo št. 0120-274/2016-2 in je potekalo v skladu z načeli Helsinške deklaracije in dobre klinične prakse.

Bolniki so bili spremljani od dne, ko jim je bilo po operativnem posegu uvedeno zdravljenje s kombinirano tableto tramadola in paracetamola, do odpusta iz bolnišnice (največ 6 dni). Posameznemu bolniku je bilo uvedeno zdravljenje s kombinirano tableto z jakostjo, ki je bila določena glede na jakost njegove bolečine. Jakost bolečine je bolnik ocenil na numerični lestvici 0–10, pri čemer 0 pomeni, da bolečine ni, 10 pa, da je bolečina zelo huda in močno izražena. Bolečina je bila ocenjena ob vsakem vzetem odmerku in 2 uri po vsakem odmerku. Bolniki so ustrezen odmerek po potrebi prejeli v razmiku najmanj 6 ur, vendar skupno ne več kot 4 tablete na dan (velja za obe jakosti kombinirane tablete). Skupno je bilo torej izvedenih do 8 meritev bolečine na dan (4 meritve, ko je bolnik vzel odmerek, in 4 meritve 2 uri po vzetem odmerku). Po prenehanju spremljanja so bolniki po potrebi lahko zdravljenje z uvedenim zdravilom nadaljevali.

Varnost zdravljenja smo spremljali na podlagi bolnikovega spontanega poročanja o neželenih učinkih. Preiskovalci so

ovrednotili in zabeležili jakost neželenega učinka (blag, zmeren, hud) in njegovo resnost, pisna prijava pa je bila oddana, če je šlo za resen, medicinsko pomemben ali nepričakovan neželeni učinek in če je uporaba zdravila povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugimi zdravili ali pa je bil prisoten sum, da ga je povzročila.

Parametri učinkovitosti so bili šteti za ordinalne naključne spremenljivke. Jakost bolečine, ocenjeno po numerični lestvici, lahko štejemo za diskretizacijo razmernostne naključne spremenljivke. Zaradi velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti razlike med povprečema dveh meritev v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalne ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja.

REZULTATI

V statistično analizo je bilo vključenih 1.427 bolnikov. Njihova povprečna starost je bila 62,3 leta \pm 16 let. 50 % je bilo moških in 50 % žensk. Večina (1.331; 93 %) bolnikov je bila s kombinirano tableto tramadola in paracetamola zdravljena zaradi pooperativne bolečine. Ostali so bili zdravljeni zaradi drugih vrst bolečine (nepooperativne). Največ (599; 44,8 %) jih je prestalo operacijo spodnjega uda, sledile so operacije abdominalna (429; 32,1 (122; 9,1 %).

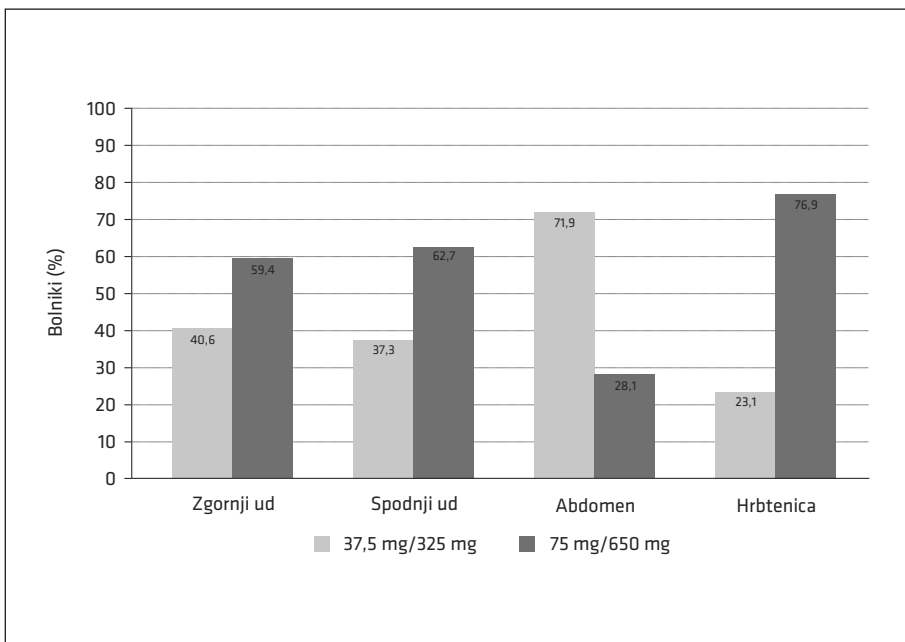
Bolniki so protibolečinska zdravila jemali že pred vključitvijo v spremljanje. 983 (69 %) jih je predhodno jemalo intravenska protibolečinska zdravila, najpogosteje metamizol (81 %), piritramid (47,4 %), paracetamol (34,3 %) ali kombinacijo diklofenaka in orfenadrina (20,4 %). Predhodno oralno protibolečinsko terapijo je jemalo 311 (22 %) bolnikov, od tega najpogosteje metamizol (47,3 %), paracetamol (24,4 %) in kombinacijo tramadola ter paracetamola (20,9 %). Drugo sočasno terapijo je pred začetkom spremljanja jemalo 556 (39 %) bolnikov, najpogosteje antitrombotike (69,2 %), zaviralce protonске črpalke (55 %), zaviralce

angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEi) (23,2 %), β -blokatorje (15,5 %) in statine (12,4 %). Ob prvem odmerku zdravila prvi dan spremljanja je več kot polovica bolnikov (825; 57,7 %) dobila tudi druga protibolečinska zdravila, ob prvem odmerku zadnji dan je bilo takih bolnikov precej manj (135; 34,9 %).

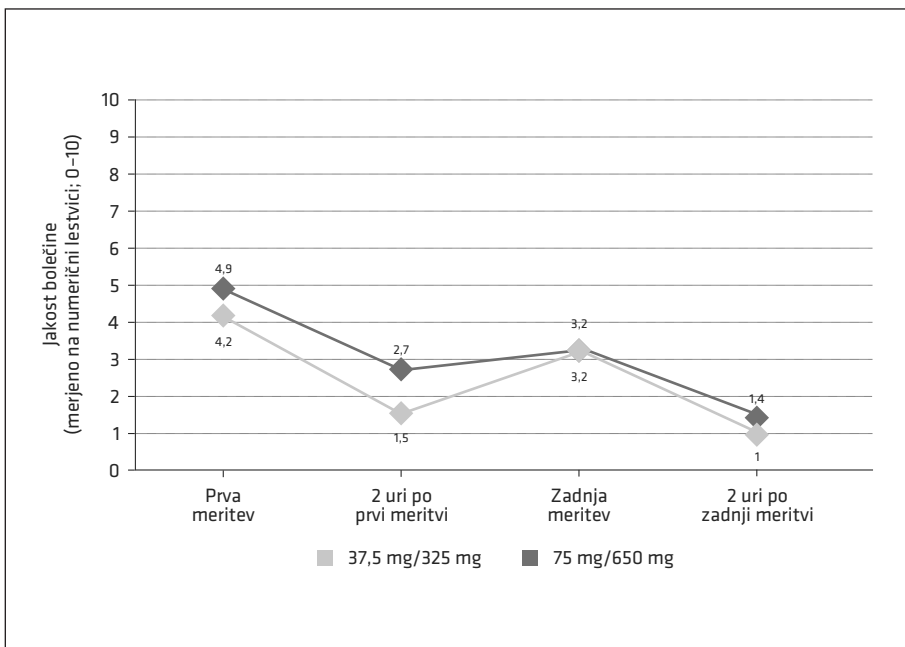
Več bolnikov, vključenih v spremljanje (723; 51 %), je zdravljenje začelo s kombinirano tableto tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg. To jakost je celoten čas spremljanja jemalo 633 (44,4 %) bolnikov, 571 (40 %) pa je jemalo odmerek 75 mg/650 mg. Pri 223 bolnikih (15,6 %) se je velikost posameznega odmerka med raziskavo spreminjala. Jakost zdravila je bila tako prilagojena potrebam posameznega bolnika.

Predpisana jakost kombinirane tablete tramadola in paracetamola se je razlikovala glede na vrsto operacije. Pri operacijah spodnjega uda je bil pogosteje predpisan večji odmerek zdravila 75 mg/650 mg (62,7 %), prav tako pri operacijah zgornjega uda (59,4 %) in hrbtenice (76,9 %). Ta jakost je bila uvedena tudi v vseh štirih primerih operacij, pri katerih je bil operiran več kot en del telesa (npr. operacija zgornjega in spodnjega uda). Pri operacijah abdominalna je bil pogosteje predpisan manjši odmerek zdravila 37,5 mg/325 mg (71,9 %) (slika 1).

Primerjava jakosti bolečine med zdravljenjem je pokazala razlike med podskupinama bolnikov, zdravljenih z manjšim oz. večjim odmerkom kombinirane tablete. Povprečne začetne in končne jakosti bolečine so prikazane na sliki 2. Ob prvi meritvi na prvi dan je bila bolečina statistično pomembno močnejša pri bolnikih, ki so med zdravljenjem jemali odmerek 75 mg/650 mg; povprečna ocena jakosti bolečine pri teh bolnikih je bila 4,9, pri bolnikih, ki jim je bilo uvedeno zdravljenje z odmerkom 37,5 mg/325 mg, pa 4,2 (merjeno na numerični lestvici, $p < 0,0001$). Primerjava jakosti bolečine



Slika 1. Predpisane jakosti kombinirane tablete tramadola in paracetamola glede na vrsto operacije.



Slika 2. Jakost bolečine med zdravljenjem s kombinirano tableto tramadola in paracetamola (prva in zadnja meritvev ter 2 uri po prvi in zadnji meritvi; merjeno na numerični lestvici, 0-10).

ob prvi meritvi na prvi dan in zadnji meritvi na zadnji dan kaže na večje zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so med zdravljenjem jemali odmerek 75 mg/650 mg. V tej podskupini bolnikov se je povprečna ocena jakosti bolečine znižala z začetnih 4,9 na končnih 1,4 (-3,5), medtem ko se je povprečna ocena jakosti bolečine v podskupini bolnikov, ki so jemali odmerek 37,5 mg/325 mg, znižala z začetnih 4,2 na 1,0 (-3,2).

V skupini bolnikov, ki so se ves čas spremljanja zdravili z manjšo jakostjo zdravila, je bilo pred prvim odmerkom 61,3 % bolnikov z bolečino, močnejšo od 3. V skupini bolnikov, ki so se zdravili z večjim odmerkom zdravila, je bil ta odstotek večji (78,6 %). Obe jakosti kombiniranih tablet tramadola in paracetamola sta klinično pomembno zmanjšali bolečino. V podskupini bolnikov, ki so jemali odmerek 37,5 mg/325 mg, se je delež bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem bolečine že po prvem odmerku povečal s 37,4 % na 84,4 %, pri bolnikih, ki so jemali odmerek 75 mg/650 mg, pa se je povečal z 19,4 % na 65,3 %. Dve uri po odmerku je bilo bolnikov z jakostjo bolečine, večjo od 3, v skupini, zdravljeni z manjšim odmerkom, le še 13,3 %, v skupini, zdravljeni z večjim odmerkom, pa 30,5 % (slika 3).

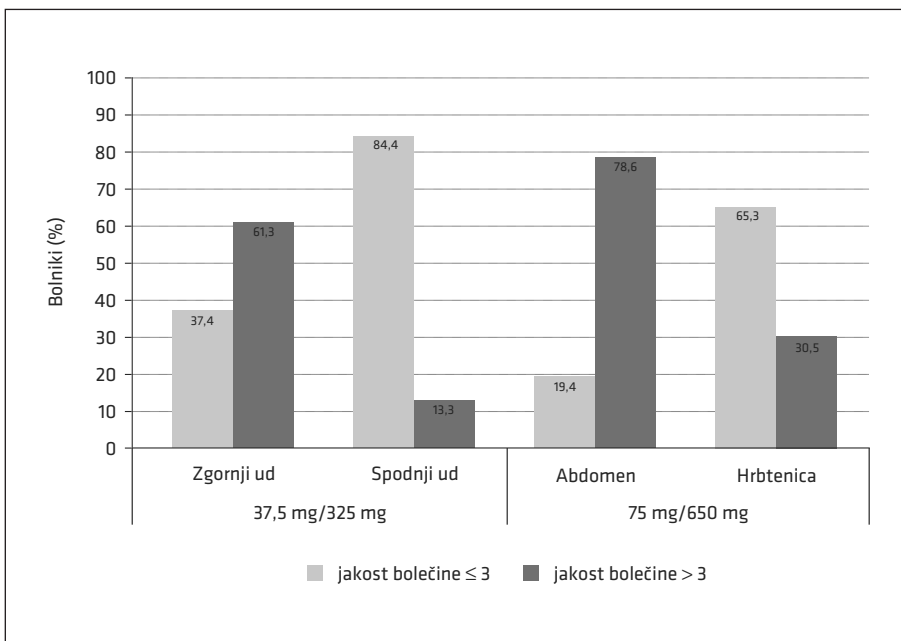
Med zdravljenjem je bilo opazno povečanje deleža bolnikov s klinično pomembnim zmanjšanjem jakosti bolečine. Prvi dan 2 uri po prvem odmerku je bila jakost bolečine ≤ 3 pri 78,5 % vseh bolnikov, zadnji dan po prvem odmerku pa pri 85,8 % vseh bolnikov (slika 4).

Več kot četrtnina bolnikov (387; 27,1%) je kombinirano tableto tramadola in paracetamola jemala vseh 6 dni spremljanja, 379 (26,6 %) bolnikov je zdravilo jemalo 2 dni, 234 (16,4 %) 3 dni, 170 (11,9 %) 4 dni, 155 (10,9 %) 1 dan, 102 (7,1 %) bolnika pa 5 dni. Bolniki, ki jim je bil predpisan odmerek 37,5 mg/325 mg, so zdravilo najpogosteje jemali 2 dni, bolniki s predpisano večjo jakostjo pa 6 dni. Bolniki so med spremlja-

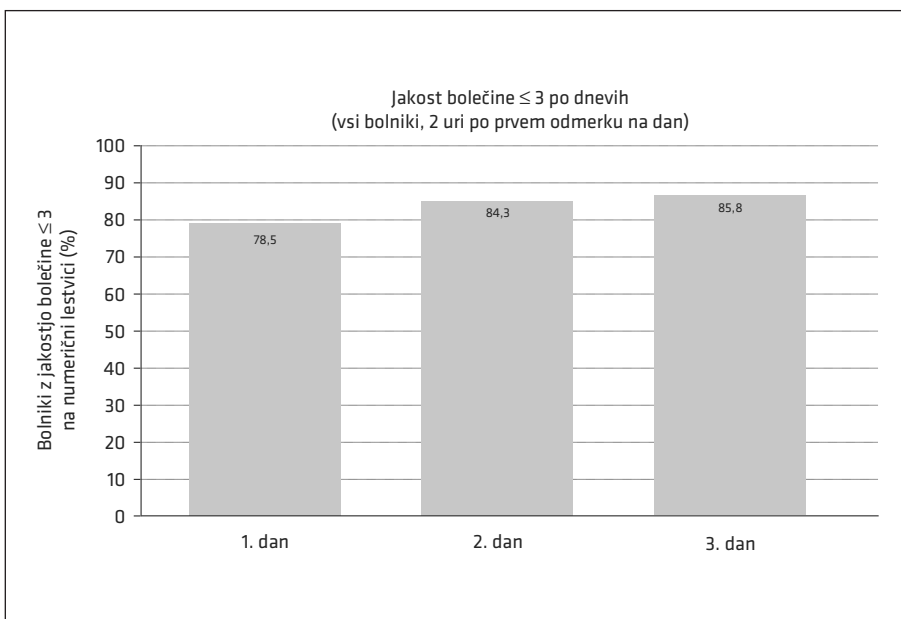
njem jemali kombinacijo tramadola in paracetamola kot eno tableto enkrat do štirikrat na dan; štiri tablete dnevno je ne glede na dan terapije vzelo manj kot 15 % bolnikov.

Po odpustu iz bolnišnice je 916 (64 %) bolnikov nadaljevalo zdravljenje s kombinirano tableto tramadola in paracetamola, večini je bil predpisan odmerek 37,5 mg/325 mg (63,8 %). Ostalim (35,7 %) je bil predpisan odmerek 75 mg/650 mg, za 5 bolnikov (0,5 %) ta podatek ni bil zabeležen. Bolniki, ki so zdravljenje nadaljevali tudi po koncu spremljanja, so najpogosteje jemali kombinacijo tramadola in paracetamola kot eno tableto trikrat dnevno ne glede na predpisano jakost. 340 (23,8 %) bolnikov je ob odpustu jemalo dodatna protibolečinska zdravila. Najpogosteje je bil sočasno predpisan metamizol (65 %), sledili so nesteroidni antirevmatiki (28,3 %), najpogosteje diklofenak in naproksen, ter paracetamol (6,8 %).

Bolniki so zdravilo dobro prenašali, kar 1.266 (88,7 %) jih ni imelo neželenih učinkov; pojavili so se le pri 99 bolnikov (6,9 %). Za 62 bolnikov podatka o neželenih učinkih ni bilo. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z zdravilom, so se pojavili pri 96 bolnikov (6,7 %). Pri 3 bolnikih neželeni učinki niso bili povezani z zdravilom. Primerjava med odmerkoma je pokazala, da so bili neželeni učinki nekoliko pogostejši pri bolnikih, ki so jemali večji odmerek zdravila; pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg, je bila pogostost vzročno povezanih neželenih učinkov 5,2-odstotna, pri bolnikih, ki so jemali 75 mg/650 mg, pa 8,8-odstotna. Pri bolnikih z neželenimi učinki so se najpogosteje pojavili slabost (5,0 %), omotica (2,0 %), bruhanje (1,8 %) in zaspanost (1,0 %). Ostali neželeni učinki so se pojavili pri manj kot 1,0 %. Večina neželenih učinkov je bila blaga (43,3 %), sledili so zmerni (29,2 %) in hudi (0,4 %). Med raziskavo so bili zabeleženi trije resni neželeni učinki, dva nista



Slika 3. Razporeditev bolnikov po jakosti bolečine ob prvem odmerku in 2 uri po prvem odmerku na prvi dan.



Slika 4. Delež bolnikov s klinično pomembnim zmanjšanjem jakosti bolečine 2 uri po prvem odmerku na določen dan.

bila vzročno povezana z zdravilom, za enega povezave ni bilo mogoče potrditi. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje prekinilo 29 bolnikov (2,0%). Pogostost neželenih učinkov smo beležili vsak dan zdravljenja. Prvi dan je o njih poročalo 3,7% bolnikov, 2. dan 2,5%, 3. dan 2,7%, zadnji dan je imelo neželene učinke le še 1,8% bolnikov. Pri večini (68,8%) bolnikov z neželenimi učinki so ti med spremljanjem zdravljenja minili.

RAZPRAVA

V šestdnevno neintervencijsko spremljanje so bili vključeni bolniki s pooperativno bolečino. Pri operacijah spodnjega in zgornjega uda je bil pogosteje predpisan odmerek 75 mg/650 mg, pri operacijah abdomna pa odmerek 37,5 mg/325 mg. Razlika v predpisanem odmerku je najverjetneje posledica razlike v izhodiščni jakosti bolečine; ta je bila najnižja ravno pri bolnikih po operaciji abdomna. Izhodiščna jakost bolečine v skupini, zdravljeni z manjšim odmerkom, je bila ocenjena na 4,2, v skupini, zdravljeni z večjim odmerkom, pa 4,9. Skupini bolnikov sta bili relativno enakomerno razporejeni, 44,4% bolnikov je ves čas spremljanja jemalo manjši odmerek kombiniranega zdravila s tramadolom in paracetamolom, 40% pa večji odmerek.

Pri 15,6% se je velikost posameznega odmerka med raziskavo spreminjala, kar kaže na prednost kombinirane tablete z dvema razpoložljivima jakostma, saj to omogoča enostavno titracijo in prilagajanje zdravljenja glede na jakost bolečine. V Sloveniji je tovrstno kombinirano zdravilo z jakostjo 75 mg/650 mg na voljo tudi v obliki deljive tablete, kar omogoča dodatno prilagajanje odmerjanja (12).

Pred začetkom spremljanja je večina bolnikov že jemala protibolečinska zdravila, večina intravensko obliko. Kombinirana tableta tramadola in paracetamola omogoča preprost prehod na peroralno terapijo, ki je za bolnika neboleča, varna in enostavna, hkrati pa lahko prehod s parenteralne tera-

pije na peroralno terapijo skrajša dolžino potrebnega bolnišničnega zdravljenja (13). Za paracetamol, ki se pogosto uporablja kot del multimodalne analgezije, je bilo ugotovljeno, da pri bolnikih, ki z jemanjem tablet nimajo težav, parenteralna aplikacija nima prednosti pred peroralno (14, 15). Kombinirana tableta tramadola in paracetamola je bila pri več kot 50% bolnikov, vključenih v raziskavo, uvedena kot dodatna terapija. Poleg dodatnega zmanjšanja bolečine, opisanega v naslednjem odstavku, je uporaba kombinirane tablete med zdravljenjem zmanjšala potrebo po drugih analgetikih; ob prvem odmerku na zadnji dan spremljanja je bilo bolnikov, ki so kombinirano tableto s tramadolom in paracetamolom jemali sočasno z drugo analgetično terapijo, precej manj, le dobra tretjina.

Raziskava je ugotovila dobro klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s kombinirano tableto tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg in 75 mg/650 mg. Pri obeh jakostih se je bolečina po koncu merjenja statistično pomembno zmanjšala. Ob zadnji meritvi na zadnji dan glede na prvo meritev na prvi dan se je bolečina bolj zmanjšala pri bolnikih, ki so jemali večjo jakost zdravila; v tej podskupini bolnikov se je povprečna bolečina med spremljanjem zmanjšala z začetnih 4,9 na končnih 1,4 (merjeno na numerični lestvici). Statistično pomembno izboljšanje bolečine je v literaturi sicer različno definirano, saj se jakost bolečine lahko meri na različne načine. Poleg 50-odstotnega zmanjšanja začetne jakosti bolečine, ki se najpogosteje omenja, so v uporabi tudi druge možnosti (16). V eni izmed raziskav je bilo ugotovljeno, da so bolniki, ki so bili zadovoljni s protibolečinsko terapijo po operativnih posegih, poročali o povprečni jakosti bolečine 3 na numerični lestvici, ki je običajno klasificirana kot blaga bolečina (17, 18). V tej raziskavi se je delež bolnikov z jakostjo bolečine ≤ 3 pomembno povečal že po prvem odmerku za obe jakosti zdravila;

v podskupini bolnikov, ki so jemali jakost 37,5 mg/325 mg, se je povečal s 37,4 % ob odmerku na 84,4 % 2 uri po odmerku, pri bolnikih, ki so jemali jakost 75 mg/650 mg, pa z 19,4 % na 65,3 %. Med zdravljenjem je bil opazen naraščajoč trend klinično pomembnega zmanjšanja jakosti bolečine. Prvi dan po prvem odmerku je imelo jakost bolečine ≤ 3 78,5 % vseh bolnikov, tretji dan je bilo takih bolnikov več kot 80 %, zadnji dan ob prvem odmerku pa kar 85,8 %, kar kaže na učinkovitost lajšanja bolečine med zdravljenjem.

Rezultati so skladni z ugotovitvami drugih avtorjev, ki so v več raziskavah spremljali učinkovitost zdravljenja pooperativne bolečine s kombinacijo tramadola in paracetamola z jakostjo 37,5 mg/325 mg. Smith in sodelavci so v randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi ugotovili, da je kombinacija tramadola in paracetamola v tej jakosti učinkovita in varna pri bolnikih z vsaj srednje močno bolečino po operaciji zgornjega ali spodnjega uda in abdomna. Spremljanje je tako kot v naši raziskavi trajalo 6 dni (19). Rawal in sodelavci so primerjali kombinacijo tramadola in paracetamola s tramadolom kot monoterapijo pri bolnikih po operaciji roke. Učinkovitost zdravljenja je bila v obeh primerih primerljiva, varnostni profil pa je bil pri kombinaciji tramadola in paracetamola statistično pomembno boljši, kar avtorji pripisujejo manjšemu odmerku tramadola v kombiniranem zdravilu (20). Učinkovitost in varnost jakosti 75 mg/650 mg sta bili doslej potrjeni le v nekaj raziskavah spremljanja pooperativne dentalne bolečine z enkratnim odmerkom zdravila (21, 22). S to neintervencijsko raziskavo smo prvi potrdili učinkovitost in varnost kombinacije tramadola in paracetamola z jakostjo 75 mg/650 mg pri pooperativni bolečini po operaciji zgornjega in spodnjega uda ter abdomna.

Zdravljenje s kombinirano tableto tramadola in paracetamola je med spremljanjem potekalo varno, saj so se neželeni

učinki pojavili pri manj kot 7 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, omotica, bruhanje in zaspanost. Primerjava dveh jakosti kombinirane tablete je pokazala, da so bili neželeni učinki nekoliko pogostejši pri večji jakosti. Večina neželenih učinkov je bila blaga do zmerna in je med spremljanjem izginila, ukinitve terapije je bila potrebna samo pri 2 % bolnikov. Naše ugotovitve glede varnosti so skladne z rezultati različnih kliničnih preskušanj kombinacije tramadola in paracetamola (8). Rawal in sodelavci so ugotovili, da so vzročno povezani neželeni učinki pri kombinaciji tramadola in paracetamola statistično pomembno redkejši kot pri monoterapiji s tramadolom (20).

Prednost naše raziskave je večje število vključenih bolnikov. Spremljali smo jih v pogojih vsakodnevnih kliničnih prakse in tako zajeli heterogeno populacijo bolnikov z različnimi sočasnimi boleznimi in sočasno terapijo, reprezentativno za resnično klinično okolje. Izsledki dajejo pomembno informacijo za objektivno odločanje zdravnikov, ki se med rutinskim delom pogosto srečujejo z bolniki s pooperativno bolečino.

Slabost oz. pomanjkljivost raziskave je v tem, da ni bila randomizirana oz. kontrolirana s placebom. Vanjo so bili večinoma vključeni bolniki s pooperativno bolečino, zaradi česar rezultatov ne moremo prenesti na druge vrste bolečine. Pomanjkljivost raziskave je tudi njena kratkoročnost (spremljanje do 6 dni), zaradi česar ne moremo sklepati o dolgoročni učinkovitosti in varnosti kombinirane tablete s tramadolom in paracetamolom.

ZAKLJUČEK

Rezultati neintervencijskega spremljanja zdravljenja pooperativne bolečine s kombinirano tableto tramadola in paracetamola kot sočasno analgetično terapijo so potrdili učinkovitost in varnost obeh odmerkov zdravila v pogojih vsakodnevnih kliničnih prakse. Ne glede na velikost odmerka zdra-

vila je bilo že 2 uri po prvem odmerku zabeleženo statistično pomembno zmanjšanje jakosti bolečine, kar kaže na hitro in učinkovito lajšanje bolečine. V vseh 6 dneh spremljanja je bilo opazno zmanjševanje jakosti bolečine, ki je bilo bolj izrazito pri večji jakosti zdravila. Uporaba kombinirane tablete s tramadolom in paracetamolom je omogočila tudi zmanjšanje deleža bolnikov, ki so ob koncu spremljanja potrebovali sočasno analgetično zdravljenje. Neželeni

učinki so se pojavili pri manj kot 7 % bolnikov, večina vzročno povezanih neželenih učinkov je bila blaga do zmerna in je med spremljanjem minila. Rezultati spremljanja so potrdili ugotovitve randomiziranih kliničnih raziskav in predstavljajo pomembno osnovo za vsakodnevno klinično odločanje glede zdravljenja pooperativne bolečine s kombiniranim zdravilom s tramadolom in paracetamolom.

LITERATURA

1. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017; 2 (2): e588.
2. 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 (2): 131-57.
3. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30 (1): 149-60.
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97 (2): 534-40.
5. Zhao S, Chen F, Feng A, et al. Risk factors and prevention strategies for postoperative opioid abuse. *Pain Res Manag.* 2019; 2019: 7490801.
6. Pergolizzi JV, van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.* 2012; 5: 327-46.
7. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: Scientific evidence. 4th ed. Australian and New Zealand College of Anesthetists and its Faculty of Pain Medicine; 2015.
8. 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.
9. Perrot S, Krause D, Crozes P et al. efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) Monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clinical therapeutics.* 2006; 28 (10): 1592-606.
10. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2003; 28: 13-7.
11. Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, et al. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. *ISRN Family Med.* 2013; 2013: 638469.
12. Doreta 75 mg/650 mg filmsko obložene tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, junij 2018.
13. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5 (2): 83-87.
14. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21 (1): 3.
15. Jibril F, Sharaby S, Mohamed A, et al. Intravenous versus oral acetaminophen for pain: systematic review of current evidence to support clinical decision-making. *Can J Hosp Pharm.* 2015; 68 (3): 238-47.
16. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005; 14 (7): 798-804
17. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, et al. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107 (4): 619-26.
18. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61: 277-84.
19. Smith AB, Ravikummar TS, Kamin M et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg.* 2004; 187 (4): 521-7.
20. Rawal N, Macquaire V, Catala E et al. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. *J Pain Res.* 2011; 4: 103-10.
21. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 23 (2): 121-30.
22. Jung YS, Kim DK, Kim MK, et al. onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther.* 2004; 26 (7): 1037-45.