



doreta[®]
tramadol/paracetamol

treasure studija je dokazala:

- ✓ **EFIKASNOST:** 80% pacijenata dostiglo je klinički značajno poboljšanje *akutnog umjerenog do jakog bola u leđima
- ✓ **BOLJI KVALITET ŽIVOTA:** poboljšanje za 44% fizičkog funkcionisanja (poput hodanja, oblačenja, obavljanje kućanskih poslova, itd. **)

*intenzitet boli na vizuelnoj analognoj skali < 30 mm
**prema skali fizičkog funkcionisanja u RAND 36 - kratka forma upitnika

RECITE NE BOLU

Skenirajte bar kod mobitelom za prikaz videa sa vježbama za leđa.

<https://ma.krka.si/ur/sayno/>

KRKA

EFIKASNOST TRAMADOL/PARACETAMOLA (DORETA) KOD PACIJENATA SA UMJERENIM DO JAKIM AKUTNIM BOLOM U DONJEM DIJELU LEĐA

Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*) definiše bol kao “neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takvog oštećenja”. Bol je jedan od prvih i najčešćih simptoma bolesti, koji utiče na fizičko i psihičko stanje oboljelog. Najčešći je razlog javljanja ljekaru i kada se razvije u hronični oblik postaje veliki klinički, socijalni i ekonomski problem društava širom svijeta.

Jedno od najčešćih bolnih stanja je bol u donjem dijelu leđa (low back pain-LBP), koje vodi do ograničenja aktivnosti i odsustva sa posla (na drugom mjestu nakon oboljenja gornjih respiratornih puteva) (1). Iskustvo LBP ima većina ljudi u jednom trenutku svog života sa prevalencom u rasponu od 51,0 do 84,0%. U epidemiološkim studijama postoje velika odstupanja u rezultatima upravo zbog brojnih poteškoća u definisanju epizoda bola i heterogenosti uzoraka. Procjena je da je incidenca prve epizode LBP godišnje od 6,3 do 15,4%, odnosno 13,5 do 26,2%, dok je incidenca LBP u jednoj godini uključujući pacijente kojima to nije prva epizoda 1,5 do 38,9%. Smatra se da je prevalenca na mjesec dana za LBP 24,0 do 49,5%, a za hroničnu formu LBP, generalno za

populaciju Evrope, u raponu od 5,9 do 11,1% (2). Sve ovo rezultira velikim ekonomskim opterećenjem za pojedinca, porodicu, širu zajednicu, društvo i ekonomiju u globalu.

Iz navedenih podataka jasno je da prevencija kao ključni faktor izostaje i uzimajući u obzir rasprostranjenost ovog oboljenja širom svijeta, sigurno da su razlozi za to mnogobrojni. I kada se razvije LBP, na scenu stupaju ljekari različitih medicinskih specijalnosti i koliko god pokušavamo liječenje ovog stanje nefarmakološkim metodama, u akutnoj fazi medikamentozna analgetska terapija je nužna, bez obzira kome se obrati pacijent kroz prvu ambulantnu posjetu. Uključenjem adekvatne analgetske medikamentozne terapije mi ne rješavamo samo pacijenta trenutne patnje, vraćamo mu funkcionalnost i uključujemo u zajednicu, već preveniramo prelazak akutne u hroničnu formu LBP, koja je za liječenje mnogo kompleksnija, a u izvjesnim situacijama izostaje odgovor na primjenjene farmakološke i nefarmakološke oblike liječenja (3).

Lijek prve linije u tretmanu akutnog LBP su NSAIL (4). Međutim postoje pacijenti koji iz razloga nepodnošenja ovih lijekova, postojećeg komorbiditeta ili nejasnih razloga nemaju adekvatan odgovor u smislu smanjenja bola i stabilizacije stanja. Ako vidimo da lijek prve linije nije dao rezultate, neophodno je dodati ili u potpunosti zamijeniti analgetikom koji nije iz grupe NSAIL. U našem mentalitetu važi pravilo da malo bola treba da se podnese, međutim dok pacijent "trpi" bol, u njegovom nervnom sistemu se dešavaju ozbiljni procesi senzitivizacije i gubitka adekvatne descendente inhibicije bola što će voditi hronifikaciji i nastanku neuropatske boli (5).

Lijek, koji možemo primijeniti u tom slučaju je tramadol/paracetamol (Doreta) sa fiksnom dozom, kombinovana tableta tramadola, opioidnog analgetika, slabog agonista mi-opioidnih receptora i paracetamola (acetaminofena), koji uglavnom djeluje preko centralnog mehanizma (6).

Tramadol je atipičan opioidni analgetik sa jedinstvenim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim profilom, sa opioidergijskim, noradrenergičkim i serotonergijskim djelovanjem, dugo se koristi kao dobro podnošljiva alternativa drugim lijekovima sa umjerenim bolom zbog svojih opioidergičnih i monoaminergičkih aktivnosti. Dokazi poslednjih nekoliko godina podržavaju druge vjerovatne mehanizme. Tramadol ima modulacione efekte na nekoliko medijatora uključenih u signalizaciju bola, također modifikuje neželjan prenos signala između neurona i ne-neuronskih ćelija, čime kroz ove molekularne efekte može modulirati perifernu i centralnu neuronsku hiperekscitabilnost. I uz anksiolitičke, antidepresivne aktivnosti koje su potvrđene mogao bi poboljšati ishode upravljanja bolom (7).

Jedna od najčešće korištenih strategija u liječenju akutnih i hroničnih bolova je multimodalna analgezija. Ovaj koncept podrazumijeva upotrebu više nego jedne metode ili modaliteta za kontrolu bola u cilju povećanja efekata, a smanjenja neželjnih efekata. Prednost multimodalne analgezije je mogućnost smanjenja akutne tranzicije bola u hroničnu (8).

Sistematski pregledi i meta-analize kliničkih studija pokazale su pozitivne rezultate kombinacije tramadola sa drugim analgeticima u tretmanu bolnih stanja, prvenstveno acetaminofenom (paracetamol) (9), što je potvrdilo pretkliničke studije (10). Efekat paracetamola se brzo javlja, obično u roku od pola sata od primjene, ali njegov kratak poluživot od 2 sata znači da analgetički efekat može trajati samo 2–4 sata nakon pojedinačne doze. Nasuprot tome, tramadol ima relativno

spor početak efikasnosti i duži poluživot od približno 6 h što dovodi do duže analgezije u poređenju sa paracetamolom.

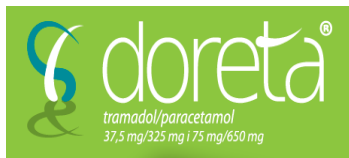
Studije su pokazale efikasnost tramadola u tretmanu hroničnog LBP, ali studija koje su ispitivale efekat tramadol/paracetamol na tretman akutnog LBP izostaju (11).

Iz gore navedenih razoga kompanija “Krka” Slovenija 2019.godine podržava randomiziranu, otvorenu, prospektivnu studiju “Efikasnost i sigurnost tramadol hidrohlorida/paracetamola (Doreta) kod pacijenata sa umjerenim i jakim akutnim bolovima u donjem djelu leđa“, provedenu na 25 lokacija u Poljskoj, Sloveniji, Hrvatskoj i Republici Češkoj. Studija je objavljena u *Terapia* 2020; 3(386):16:24. Cilj je bio procijeniti djelotvornost, sigurnost i uticaj na kvalitet života (QoL) kombinovane tablete Tramadol/paracetamol, 37,5 mg/325 mg (Doreta tbl) kod pacijenata sa umjerenim do jakim akutnim LBP. U studiji su učestvovali ispitanici oba pola od 18 do 75 godina života prethodno netretirani ili tretirani nekim drugim analgeticima LBP (manje od 12 nedelja) uz nemogućnost korištenja lijekova koji bi mogli imati uticaja na ishod, pri čemu je bilo dozvoljeno uzimanje naproksen natrijuma 550 mg dva puta dnevno u slučaju da nije dovoljno smanjena bol uz lijek korišten u studiji. Ispitanici su bol tretirali jednom tabletom tramadol/paracetamola (Doreta) na 6 sati. Osim prve posjete ljekaru ispitivaču, provedene su još tri kontrole 7., 14. i 28. dana, te vođen dnevnik bola za 2., 3., 6., 8. i 15. dan. Praćeno je smanjenje intenziteta bola po VAS (klinički značajno smanjenje intenziteta ≤ 30 mm po VAS na završnom danu terapije), praćena je razlika u rezultatima intenziteta bola (PI-d), kumulativni intenzitet bola (CPI) i uticaj bola na aktivnosti svakodnevnog života i kvalitet života (SF 36). Ispitanici, koji su imali dobar ishod po VAS-u mogli su prekinuti primjenu lijeka prije isteka istraživanja (28 dana). Sigurnost se procjenjivala praćenjem incidence i težine neželjenih događaja (AE) tokom cijelog ispitivanja. Kratkoročna podnošljivost terapije se ocjenjivala kroz monitoring incidence četiri česte neželjene reakcije (mučnina, vrtoglavica, povraćanje i zatvor), koji su dalje analizirani kao zasebne krajnje ishodne tačke.

Rezultat studije kao primarni ishod je bilo smanjenje bola kod 79,6% pacijenata sa srednjim intenzitetom bola koji se smanjio od 70,3 mm na VAS na početku do 16,3 mm na završnom mjerenju. Manje od četvrtine pacijenata je imalo potrebu uzeti naproksen natrijum, što se sa proticanjem studije značajno smanjivalo. 37,5% pacijenata je prestalo uzimati tramadol/paracetamol (Doretu) prije završetka ispitivanja jer su ispunili uslove smanjenja bola ispod limitirane granice.

U našem iskustvu mnogo bolji rezultati su bili kada pacijent pije tabletu tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg (Doreta) na šest ili osam sati i na takav način ne dopuštamo ponovnu pojavu ili pojačanje bola nakon prestanka dejstva prve doze lijeka u odnosu na pacijente koji su nam se javljali nakon već neke prethodne ambulantne posjete gdje im je preporučena tableta po potrebi ili ujutro i uveče. Na takav način dolazilo je ponovne pojave ili pojačanja bola i otežanog ponovnog okupiranja bola, postojala je patnja pacijenta i mogućnost već pomenutih promjena u nervnom sistemu i tim gubitak povjerenja u vrstu terapije.

Sam nestanak patnje omogućava provođenje potrebnih aktivnosti svakodnevnog života i posljedično poboljšava i kvalitet života, što je takođe potvrđeno u studiji kao sekundarna dobit.



Značajne promjene su primjećene već kod druge kontrolne posjete. Postojala su značajna poboljšanja u svih devet domena kvalitete života, najveće poboljšanje u fizičkom funkcionisanju, dok su manji efekti zabilježeni u domenu emocionalne dobrobiti.

Ono čega se najviše plašimo kod opioidnih lijekova su neželjne reakcije. Tramadol ima povoljan profil kad su pitanju neželjne reakcije i dobro se podnosi, najčešće efekti su mučnina, vrtoglavica, pospanost, umor, znojenje, opstipacija, povraćanje, suvoća usta. Sudije su pokazale da ima minimalan uticaj na respiratornu funkciju u preporučenim dozama, i eventualan ozbiljan efekat, depresija disanja se može javiti ukoliko se daju supratrapijske doze (preko 1000 mg) kod pacijenata sa respiratornim poremećajima. Jedna od prednosti tramadola u odnosu na druge opioidne lijekove je kvalitativna i kvantitativna sličnost negativnog profila efekta kod kratkoročnog i dugoročne primjene. Stoga, za razliku od morfija, tramadol nema kumulativne neželjne efekte, koji se javljaju kod ponovljene primjene lijeka (12),(13),(14). Stručna komisija SZO je izjavila da je tramadol relativno siguran lijek, a rizik od razvoja zavisnosti i potencijalnu zloupotrebu u odnosu na morfin je manja (15).

Studija je po pitanju sigurnosti pokazala da u odnosu na četiri glavne i najčešće prijavljene neželjene reakcije za tramadol (mučnina, vrtoglavica, povraćanje i zatvor), više od polovine pacijenata (57,3%) nije prijavilo neželjene događaje, dok kod onih koji su prijavili (34,4%) to se dešavalo u periodu između početka primjene i prve kontrole, i taj procenat tokom studije se značajno smanjio (10,2%), s izuzetkom opstipacije, čije pojavljivanje je bilo najčešće u periodu između druge i treće kontrole. 76,6% neželjnih reakcija su bile blage. Nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja.

Uzimajući u obzir rezultate studije i već gore navedeno, mi imamo dobru alatku u borbi sa LBP, ali krajnji ishod u velikoj mjeri zavisi od uključenosti ljekara u smislu postavke pravilne indikacije, pravilnog doziranja (čime se borimo protiv hroniciteta i smanjujemo dužinu primjene lijeka, a tim i mogućim neželjnih reakcija), mogućnost preveniranja nekih od neželjnih reakcija (npr.opstipacije) i praćanje pacijenta. A prvi korak je sticanje povjerenja od strane pacijenta, razbijanja njegovog straha kada od ordinarijusa dobija odgovor zašto koristi lijek, koje su mogućnosti neželjnih reakcija i koja je konačna dobrobit za pacijenta.

Prof. Dr. Tatjana Bućma, spec. fizikalne medicine i rehabilitacije, ZZFMR Dr. Miroslav Zotović

1. **Reference:** 1. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and Chronic Low Back Pain. Med Clin N Am. 2014; 98: 777–789. 2. Henschke N, Kamper SJ, Maier CG. The epidemiology and economic consequences of pain. Mayo Clin Proc. 2015 Jan;90(1):139-47. 3. Inage K, Orita S,Yamauchi K, Suzuki T, Suzuki M, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Sainoh T, Sato J, Fujimoto K, Shiga Y, Abe K, KanamotoH, Inoue M, Kinoshita H, Takahashi K, Ohtori S. Low-Dose Tramadol and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Combination Therapy Prevents the Transition to Chronic Low Back Pain. Asian Spine. 2016; 10(4): 685-

689. **4.** Wong JJ, Côté P, Sutton DA, Randhawa K, Yu H, Varatharajan S, Goldgrub R, Nordin M, Gross DP, Shearer HM, Carrol LJ, Stern PJ, Ameis A, Southerst D, Mior D, Stupar M, Varatharajan T, Taylor-Vaisey A. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201-216. **5.** Pozek JJ, Beausang D, Baratta JL, Viscusi ER. The Acute to Chronic Pain Transition: Can Chronic Pain Be Prevented? *Med Clin North Am*. 2016 Jan; 100(1): 17-30. **6.** Yokotsuka S, Kato J. [Tramadol/acetaminophen combination tablets]. *Masui*. 2013 Jul; 62(7): 791-798. **7.** Ahmed Barakat. Revisiting Tramadol: A Multi-Modal Agent for Pain Management. *CNS Drugs*. 2019 May; 33(5): 481-501. **8.** Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med*. 2010;11(12):1859–71. **9.** McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(S28):19–22. **10.** Gong Y-H, et al. Antinociceptive effects of combination of tramadol and acetaminophen on painful diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011;49(1):16–20. **11.** Chou R, Huffman LH. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147(7): 505. **12.** Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. *Drugs*. 1993;46(2):313–40. **13.** Scott LJ, Perry CM. Tramadol. *Drugs*. 2000;60(1):139–76. **14.** Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13): 879-923. **15.** World Health Organization. WHO expert committee on drug dependence. Geneva: World Health Organization; 2018.