

Lėtinio skausmo gydymas tramadolio ir paracetamolio fiksuotų dozių deriniu šeimos gydytojo praktikoje: klinikinė apžvalga

Šeimos gydytojas Julius Ališauskas



Šeimos gydytojai dažnai yra pirmieji, į kuriuos kreipiasi nuo skausmo kenčiantys pacientai. Įvairių apklausų duomenimis, net 40 proc. šeimos gydytojų konsultacijų būna dėl skausmo. Iki 40 proc. iš jų – dėl lėtinio skausmo, trunkančio ilgiau nei 6 mėnesius. Nugaros apatinės dalies ir sąnarių skausmai jau tapo gydytojo kasdienybės dalimi. Įvairialypės skausmo priežastys, jo suvokimas galvos smegenyse ir įtaka kasdieniui paciento veiklai tampa vis didesniu iššūkiu gydytojams. Vertinant galimas ilgalaikio gydymo nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo keliamas rizikas ir lyginant su tramadolio ir paracetamolio junginiu, šis pasižymi geru skausmą mažinančiu poveikiu ir yra gerai toleruojamas vyresnio amžiaus pacientų. Jau 2010 metais Paryžiuje vykusiam daugiadalykiame kongrese, skirtame skausmo gydymui, buvo pripažinta tramadolio ir paracetamolio derinio svarba. Populiacijai senstant, o nugaros apatinės (juosmeninės) dalies skausmui varginant vis jaunesnius pacientus, skausmo valdymas tampa vis didesne problema pacientams ir gydytojams. Aptariant šią temą bus remiamasi I. M. Merchante, J. V. Pergolizzi Jr., M. Laar, H. Mellinghoff, S. Nalamachu, J. O'Brien, S. Perrot, R. B. Raffa atlikta tramadolio ir paracetamolio fiksuotos dozės derinio svarba šeimos gydytojo darbe klinicine apžvalga. Viena straipsnyje aptarti ir reabilitacinių, ir medikamentinių lėtinio skausmo gydymo galimybių neįmanoma, tad apsiribosime tik dažniausiai klinikinėje praktikoje sutinkamais medikamentiniais gydymo būdais.

Skausmas ir jo vertinimas

Lėtinis skausmas dažniausiai apibūdinamas kaip skausmas, trunkantis ilgiau nei 3–6 mėnesius arba neįprastai ilgai užsitęsęs po ligos ar intervencijos. Lėtinis skausmas mažina paciento darbingumą, riboja laisvalaikį ir socialinį gyvenimą. Lėtinį skausmą dažnai lydi ir gretutinės patologijos pvz., nemiga, padidėjęs nerimas ar depresija. Vertinant lėtinį skausmą šeimos gydytojo darbe nėra laiko pildyti ilgiems klausimynams, kuriuose būtų atsižvelgiama į šias gretutines ligas, tačiau 2009 metais buvo pristatyta „Change pain“ iniciatyva ir kartu su ja trumpas klausimynas, kuris padeda lengviau atsižvelgti į individualius paciento poreikius ir ne tik sumažinti skausmą, bet ir pagerinti gyvenimo kokybę.

Paracetamolis

Klinikinėje praktikoje paracetamolis dažnai skiriamas dėl antipiretinių ir analgezių savybių. Visgi tarp pacientų vyrauja klaidinga nuomonė, kad paracetamolis tinkamas tik galvos skausmui malšinti ir peršalimo simptomams gydyti. Vyraujanti nuomonė yra, kad jis veikia centrinėje nervų sistemoje ir galimai blokuoja COX receptorių, esančių smegenyse. Dėl savo veikimo mechanizmo smegenyse paracetamolis nėra priskiriamas nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU), nes uždegimo beveik neveikia. Paracetamolis pasižymi plačiomis, net iki 4,0 g saugios dozės ribomis sveikiems žmonėms. Esant gretutinių ligų, pavyzdžiui, hepatitams, kepenų nepakankamumui, nesaikingam alkoholio vartojimui ar nevisavertei mitybai, saugios do-

zės riba mažėja. Taip pat vaistą reikia skirti atsargiai kartu su kitais citochromo P450 sistemą veikiančiais vaistais.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

Viską pasako jau pats šios vaistų grupės pavadinimas. NVNU efektyvūs mažinant uždegimą, karščiavimą ar ūminį skausmą. Platus veikimo spektras lemia platų jų vartojimą ir plačius nepageidaujamus šalutinius poveikius. Pacientams užsiimant savigyda ir ilgai vartojant NVNU skausmas gali tapti lėtiniu, taip pat didėja šių vaistų nepageidaujamų poveikių rizika. NVNU yra siejami su padidėjusia virškinimo trakto kraujavimo rizika, širdies ir kraujagyslių ligų rizika, inkstų pažeidimais. Kiekvienais metais Jungtinėse Amerikos Valstijose nustatoma nuo 3 500 iki 16 500 mirčių dėl kraujavimo iš virškinimo trakto, siejamo su nuolatiniu NVNU vartojimu.

Skiriant šios grupės vaistus reikia įvertinti paciento inkstų būklę, kepenų funkciją, galimą širdies ir kraujagyslių ligų riziką, esamas ligas, vartojamus vaistus ir galimas sąveikas. Siekiant sumažinti neselektyvių NVNU šalutinius poveikius, nustačius COX-2 fermentą buvo sukurti selektyvūs jo inhibitoriai, padedantys mažinti uždegimą. Pavyzdžiui, rofekoksibu nuo 1999 metų pradėtas gydyti osteoartritas, tačiau jau po 5 metų klinikinės praktikos buvo pastebėta, kad jį skiriant padidėja širdies ir kraujagyslių ligų progresavimo rizika, todėl teko šį vaistą atšaukti. Visų NVNU grupės vaistų aprašuose atsirado įspėjimai dėl galimos širdies ligų rizikos.

NVNU grupės vaistai puikiai tinka ūminiam skausmui gydyti, tačiau dėl ilgo nepageidaujamų poveikių sąrašo rekomenduojama juos skirti kuo trumpesnį laiką ir mažiausiomis efektyviomis dozėmis. Senyvo amžiaus pacientams NVNU turėtų būti skiriami tik išskirtiniais atvejais ir trumpiausią įmanomą laiką.

Opioidai

Praėjo daugiau nei 4000 metų nuo pirmo opioido „recepto“ išrašymo, bet ir šių die-



Vertinant galimas ilgalaikio gydymo nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo keliamas rizikas ir lyginant su tramadolio ir paracetamolio junginiu, šis pasižymi geru skausmą mažinančiu poveikiu ir yra gerai toleruojamas vyresnio amžiaus pacientų.

nų praktikoje jais vis dar malšinami stiprūs skausmai. Vis dėlto tolerancija, poreikis ir priklausomybė – tai baimės, ribojančios šio vaisto skyrimą. Toleranciją suprantame kaip vis didesnės opioido dozės poreikį norint pasiekti tą patį skausmą mažinantį poveikį. Apie vaisto poreikį galima kalbėti, kai nutraukus jo vartojimą stebime abstinencijos simptomus. Paprastai to galima išvengti palaipsniui mažinant opioido dozę, o ne staiga nutraukiant jo vartojimą. Priklausomybė atsiranda, kai siekiama vaistą vartoti ir toliau, nepaisant kylančių grėsmių sveikatai. Efektyvumas mažinant skausmą dažnai yra lemiamas veiksnys, dėl ko atsiranda vaisto poreikis, tačiau ne visi opioidų poreikį jaučiantys pacientai yra nuo jų priklausomi. Priklausomybės baimė riboja opioidų skyrimą. Dažniausiai be reikalo, nes tikslinėms pacientų grupėms šie vaistai gali būti vienintelė išeitis gyventi nekenčiant skausmo.

Tramadolis

Tramadolis yra opioidų grupės atstovas, tačiau išsiskiria iš jų savo poveikiu. Skirtingai nei kiti šios grupės vaistai, tramadolis veikia ne tik μ opioidinius receptorių, bet ir moduliuoja neuromediatorius serotoniną bei norepinefriną. Dėl veikimo įvairialypiškumo tramadolis puikiai tinka slopinti ūminiam ir lėtiniam skausmui sergant osteoartritu ar esant apatinės nugaros dalies skausmui. Modifikuota forma užtikrina, kad vartojant tramadolį retai kada pasireiškia perdozavimas ar priklausomybė.

Įprastinės tramadolio dozės gali būti nuo 50 iki 100 mg kas 4–6 val. nevirsijant maksimalios 400 mg paros dozės. Kaip ir

kiti opioidų grupės atstovai, tramadolis neslopina uždegimo, o dažniausi nepageidaujami šalutiniai poveikiai yra pykinimas, vėmimas, burnos džiūvimas.

Atsargiai reikia skirti šį vaistą pacientams, kurie vartoja selektyvius serotoninino reabsorbcijos (SSRI) ar monoaminooksidazės (MAO) inhibitorius, mat dėl sinerginio poveikio su serotoninu ir norepinefrinu buvo stebėta padidėjusi serotoninerginio sindromo išsivystymo rizika.

Kiti vaistai gydant skausmą

Vaistai nuo epilepsijos, priklausomai nuo veikliosios medžiagos blokuojantys kalčio arba natrio jonų kanalus, paprastai praktikoje skiriami neuropatiniam skausmui slopinti. Gabapentinas, pregabalinas ar karbamazepinas ir kt. antiepilepsiniai vaistai dažniausiai sukelia su centrine nervų sistema siejamus šalutinius poveikius – mieguistumą, silpnumą, galvos skausmą. Kai kuriais atvejais gali pasireikšti leukopenija, trombotopenija, hiponatremija.

Tricikliai ir SSRI grupės antidepresantai taip pat pasižymi nuskausminamuoju poveikiu. Tricikliams antidepresantams būdingas kardiotoksiškumas, todėl nerekomenduojama skirti širdies ligomis sergantiems žmonėms. Vyresnio amžiaus pacientams šios grupės atstovai dėl anticholinerginio poveikio ir sedacijos dažnai gali sukelti ortostatinę hipotenziją.

Glukokortikoidai klinikinėje praktikoje vertingi dėl stipraus priešuždegiminio ir imunosupresinio poveikio, todėl dažnai skiriami sergant reumatinėmis ligomis. Prieš skiriant ilgalaikį gydymą šios grupės vaistais reikia apsvastyti ir įvertinti visas galimas alternatyvas.

Fiksuotų dozių medikamentinis gydymas

Skausmo gydymas fiksuotų dozių sudėtiniais vaistais patogu tuo, kad pacientas vienoje tabletėje gauna skirtingas veikliąsias medžiagas fiksuotomis dozėmis. Skirtingos veikliosios medžiagos veikia skirtingus skausmo mechanizmus, todėl analgezinis poveikis yra stipresnis, o gydymas veiksmingesnis. Vartojant fiksuotų dozių sudėtinį vaistą dažnai pakanka mažesnės veikliosios medžiagos dozės tokiam pačiam analgeziniam poveikiui pasiekti, todėl mažėja nepageidaujamų reiškinių ir perdozavimo rizika. Dažniausiai skiriami sudėtiniai vaistai su opioidais deriniai yra kodeinas su paracetamoliu, tramadolis su paracetamoliu arba oksikodonas su paracetamoliu. Šie vaistų deriniai užtikrina mažesnės opioidų dozės poreikį norint pasiekti tą patį nuskausminamąjį poveikį kaip skiriant opioidus monoterapijai. Jų efektyvumas malšinant nugaros apatinės dalies ir pooperacinius skausmus buvo įrodytas klinikiniais tyrimais.

Tramadolio ir paracetamolio derinys šeimos gydytojo praktikoje

Skausmo gydymas neretai gali sukelti galvos skausmą ir pačiam gydytojui. Kad taip nenutiktų, toliau straipsnyje aptarsime dažniausiai skausmą sukeliančias lėtines ligas ir, svarbiausia, efektyvius skausmo malšinimo būdus.

Klinikiniu tyrimu ELZA, kuriame dalyvavo 5 495 pacientai, vertintas tramadolio ir paracetamolio derinio efektyvumas bei saugumas. Dažniausios pacientus varginusio skausmo priežastys buvo osteoartritas, nugaros apatinės (juosmeninės) dalies skausmas ir nervų šaknelių užspaudimas. Šios trys priežastys sudarė beveik 60 procentų visų skausmo priežasčių. Visi tyrimo dalyviai skausmą vertino pagal skalę nuo 0 (skausmo nėra) iki 10 (stipriausias įsivaizduojamas skausmas). Gydymo pradžioje pacientai patiriamą skausmą vidutiniškai vertino $6,3 \pm 1,7$ balo. Baigus gydymą tramadolio ir paracetamolio deriniu skausmą pacientai įvertino tik $2,3 \pm 1,9$ balo. Tyrimo metu tik 4,2 proc. dalyvių nurodė jaučiantys šalutinius poveikius, dažniausiai tai buvo virškinimo trakto sutrikimai.

Osteoartritas

Osteoartrito diagnozė vis dažniau linksniuojama visuo-menei senstant. Gydant osteoartritą siekiama simptomų kontrolės, lėtesnio ligos progresavimo ir gyvenimo kokybės gerinimo. Skausmui gydyti sergant osteoartritu



Skausmo gydymas fiksuotų dozių sudėtiniais vaistais patogus tuo, kad pacientas vienoje tabletėje gauna skirtingas veikliąsias medžiagas fiksuotomis dozėmis. Skirtingos veikliosios medžiagos veikia skirtingus skausmo mechanizmus, todėl analgezinis poveikis yra stipresnis, o gydymas veiksmingesnis.

skiriamas tramadolio ir paracetamolio derinys buvo tirtas skirtinguose tyrimuose. Papildomai paskyrus šį derinį pacientams, sergantiems klubo ar kelio sąnarių osteoartritu, skausmas vidutiniškai sumažėjo nuo $2,4 \pm 0,5$ iki 1,3 balo (vertinta pagal skausmo skalę nuo 0 iki 3, kur 3 yra stipriausias skausmas). Pietų Korėjoje buvo atliktas tyrimas su pacientais, sergančiais kelio sąnario osteoartritu. Pacientams, kurie vartojo meloksikamą arba aceklofenaką, nepasiekus pakankamo nuskausminamojo poveikio, papildomai keturioms savaitėms buvo skirtas tramadolio ir paracetamolio derinys. Po keturių savaičių gydymo pacientams, jaučiantiems mažesnę nei 4 balų (pagal skalę nuo 0 iki 10) skausmą, buvo vėl paskirta monoterapija NVNU arba tramadolio ir paracetamolio derinys.

Šie klinikiniai tyrimai įrodo, kad tramadolio ir paracetamolio derinys gali užimti svarbią vietą gydant osteoartrito sukeltą skausmą. Atsižvelgiant į sergančiųjų šia liga amžių, ilgalaikį vaistų poreikį bei NVNU sukeliamus nepageidaujamus reiškinius, tramadolio ir paracetamolio pozicija osteoartrito gydymo schemoje sustiprėja.

Nugaros apatinės dalies skausmas

Nugaros apatinės dalies skausmas vargina vis daugiau ir vis jaunesnio amžiaus žmonių. Jį sukelia sutrikusi skeleto ir raumenų funkcija arba stuburo patologija, bet dažniausiai priežastys būna kelios, todėl neretai pasireiškia mišrus skausmas. Gydant neuropatinį ir nocicepsinį skausmą dažnai vien tik NVNU ar paracetamolio neužtenka, prireikia vaistų derinių.

Tramadolio ir paracetamolio derinio efektyvumas buvo vertintas keliuose tyrimuose. Atliekant pirmąjį klinikinį tyrimą dalyvių skausmas vertintas pagal 0–100 mm skausmo skalę, kur 100 – stipriausias įsivaizduojamas skausmas. Vidutinis skausmo intensyvumas prieš pradedant gydymą buvo 71,1 mm. Po gydymo tramadolio ir paracetamolio deriniu skausmas sumažėjo iki 44,4 mm. Antrojo tyrimo dalyviai jaučiamą skausmą vidutiniškai įvertino 68 mm prieš gydymą, po gydymo įvertis sumažėjo iki 47 mm. Tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami poveikiai



Fiksuotų dozių tramadolio ir paracetamolio derinio analgezinės sinergijos efektyvumas gydant įvairių priežasčių sukeltą tiek ūminį, tiek lėtinį skausmą yra įrodytas klinikiniais tyrimais.

buvo galvos svaigimas (10,8 proc.), pykinimas (12 proc.), obstipacijos (10,2 proc.). Siekiant efektyviai gydyti nugaros apatinės dalies skausmą būtina atsižvelgti į galimas jo priežastis ir atitinkamai skirti kombinuotą gydymą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – lėtinė autoimuninė liga, dažniausiai pažeidžianti smulkiuosius sąnarius. Reumatoidiniu artritu sergantys asmenys dažnai visą gyvenimą vartoja ligos eigą modifikuojančius vaistus kartu su skausmą malšinančiais vaistais. Dažnai pirmo pasirinkimo vaistai būna NVNU ar COX-2 inhibitoriai, tačiau ilgalaikis jų vartojimas gali būti labiau žalingas nei naudingas. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad kartu su įprastai vartojamu NVNU grupės vaistu skausmui mažinti papildomai paskyrus tramadolio ir paracetamolio derinį gaunamas geras analgezinis poveikis. Tyrime dalyvavo 267 pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu. Vidutinis jaučiamas skausmas vartojant NVNU buvo $60,2 \pm 14,5$ mm (pagal skalę iki 100 mm). Papildomai paskyrus tramadolio ir paracetamolio derinį tris kartus per dieną skausmas sumažėjo iki $47,2 \pm 20$ mm. Paūmėjus reumatoidiniam artritui, skausmui mažinti gali būti skiriamas trumpalaikis tramadolio ir paracetamolio kursas.

Vyresnio amžiaus pacientai

Skausmą patiria beveik kiekvienas vyresnio amžiaus žmogus. Įprastai vyresnio amžiaus žmonės turi daug gretutinių patologijų, kurios arba gali kelti skausmą, arba riboja nuskausminimą. Amerikos geriatrų draugija rekomenduoja vyresnius pacientus NVNU grupės vaistais gydyti kuo

rečiau, o vyresniems nei 75 metų pacientams išvis vengti šios grupės vaistų.

Tyrimo SALZA metu buvo vertinamas tramadolio ir paracetamolio derinio efektyvumas bei saugumas gydant vidutinį ir stiprų skausmą vyresniems nei 65 metų pacientams. Dažniausia skausmo priežastis (beveik dviem trečdaliais atvejų) buvo raumenų ir skeleto sistemos lėtinės ligos (osteoartritas, nugaros apatinės dalies skausmas, nervų šaknelių suspaudimas, reumatinės ligos). Tyrime dalyvavo 2 663 pacientai, kurie skausmą pagal analoginę 10 balų skalę vertino $6,1 \pm 1,6$ balo. Po gydymo tramadolio ir paracetamolio deriniu skausmas vidutiniškai sumažėjo 3,1 balo. Didžioji dalis pacientų (64,8 proc.) nurodė nebejaučiantys jokie skausmo, daugiau nei 90 proc. tyrimo dalyvių buvo patenkinti gydymo rezultatais. Gydymas tramadolio ir paracetamolio deriniu dėl nepakankamo nuskausminamojo poveikio buvo nutrauktas 1,5 proc. tyrimo dalyvių, o dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų – 4,5 proc. tyrime dalyvavusių pacientų.

Išvados

Šeimos gydytojas dažnai tampa pagrindiniu vadovu pacientui diagnozuojant skausmą ir sėkmingai jį valdant. Kartu su gydytojais specialistais, šeimos gydytojas nemedikamentiniais ir medikamentiniais būdais stengiasi padėti pacientui suvaldyti skausmą.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo tinka trumpalaikiam skausmo ir uždegimo gydymui. Skiriant juos ilgesnį laiką, būtina atsižvelgti į galimus virškinimo trakto, širdies ir kraujagyslių ar inkstų pažeidimus.

Gydant skausmą vertinga skirti veikliųjų medžiagų derinius, kurie paveikia skirtingus skausmo veikimo mechanizmus. Analgezinė sinergija vartojant sudėtinius vaistinius preparatus dažnai yra veiksmingesnė nei monoterapija ir leidžia sumažinti vaistų dozes.

Fiksuotų dozių tramadolio ir paracetamolio derinio analgezinės sinergijos efektyvumas gydant įvairių priežasčių sukeltą tiek ūminį, tiek lėtinį skausmą yra įrodytas klinikiniais tyrimais. Geromis analgezinėmis savybėmis ir saugumu pasižymintis fiksuotų dozių tramadolio ir paracetamolio derinys tinka ir vyresnio amžiaus pacientų grupei.



Parengta pagal Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Mellinghoff HU, Nalamachu S, O'Brien J, Perrot S, Raffa RB. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. *ISRN Family Med.* 2013 Apr 11;2013:638469. doi: 10.5402/2013/638469. PMID: 24959571; PMCID: PMC4041254.