

МЯСТО И РОЛЯ НА КОМБИНАЦИЯТА TRAMADOL/PARACETAMOL ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНАТА БОЛКА

РЕЗЮМЕ

МЯСТО И РОЛЯ НА КОМБИНАЦИЯТА TRAMADOL/PARACETAMOL ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНАТА БОЛКА

И. Първова¹, Е. Йорданов², Е. Милушев³,
С. Огнянов², Е. Христов²

¹ Клиника по ревматология, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет, София, България

² Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, София, България

³ Университетска болница по неврология и психиатрия „Св. Наум“, Медицински университет, София, България

Болката се дефинира като неприятно сетивно и/или емоционално изживяване свързано с действително или възможно увреждане на тъканите. Тя е субективно усещане, влияещо се от физически, психически, социални и душевни фактори. Въпреки сериозните последици за конкретния пациент, често се приема за обичайно състояние и не рядко се допуска да хронифицира. **Цел** на настоящето проучване е да направим анализ на мястото и ролята на комбинираният лекарствен продукт Tramadol/Paracetamol в лечението на онкологичната болка без оглед на системно-органната локализация на туморния процес чрез използване на измерителите на лекарствената употреба, в съответствие със стандартите на СЗО. **Материали и методи:** Анализирахме терапевтичните показания, фармакологичните данни и данните за нежелани лекарствени реакции. Изчислихме лекарствената използваемост чрез анализ на данни от публичните регистри на Националния съвет по цени и реимбурсиране (НСЦР) и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Анализите са направени за периода 2016-2023 г. **Обсъждане и заключение:** Ефикасността и безопасността на фиксираната комбинация трамадол и ацетаминофен при лечението на средна до силна болка има значителна

ABSTRACT

PLACE AND ROLE OF THE TRAMADOL/PARACETAMOL COMBINATION IN THE TREATMENT OF CANCER PAIN

I. Parvova¹, E. Yordanov², E. Milushev³,
S. Ognyanov², E. Hristov²

¹ Department of Rheumatology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria

² Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“, Sofia, Bulgaria

³ University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria

Pain is defined as an unpleasant sensory and/or emotional experience associated with actual or potential tissue damage. It is a subjective sensation influenced by physical, mental, social and spiritual factors. Despite the serious consequences for the individual patient, it is often considered a normal condition and is often allowed to become chronic. **Aim** of this study is to analyze the place and role of the combined drug product Tramadol/Paracetamol in the treatment of cancer pain regardless of the systemic-organ localization of the tumor process by using the measures of drug use, in accordance with WHO standards. **Materials and methods:** We analyzed the therapeutic indications, pharmacological data and data on adverse drug reactions. We calculated drug usability by analyzing data from the public registers of the National Council for Prices and Reimbursement (NCPR) and the National Health Insurance Fund (NHIF). The analyses were conducted for the period 2016-2023. **Discussion and conclusion:** The efficacy and safety of the fixed combination of tramadol and acetaminophen in the treatment of moderate to severe pain has significant analgesic efficacy with a reduction in average pain intensity, with 64.8% of patients describing significant pain relief. Our study shows that in Bulgarian conditions there is a significant use of the Tramadol/Paracetamol combination in

аналгетична ефикасност с намаляване на средния интензитет на болката, като 64,8% от пациентите описват значително облекчаване на болката. Нашето проучване показва, че в български условия се наблюдава значителна употреба на комбинацията Tramadol/Paracetamol като брой опаковки, като не се установява превишаване на дневната терапевтична доза и не се откриват данни за увеличаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Налице е равномерна лекарствена консумация през годините, без да се установява превишаване на DDD на Трамадол. Фиксираната комбинация Tramadol/Paracetamol може да се използва като ефективна комбинация при лечението на хронична онкологична болка, при стриктно спазване на терапевтичните показания и дозовия режим, правилно титриране на дозата при ниска степен на изява на нежелани лекарствени реакции.

Ключови думи: болка, фиксирани комбинации, Tramadol/Paracetamol, лекарствена използваемост

Въведение: Болката се дефинира като неприятно сетивно и/или емоционално изживяване свързано с действително или възможно увреждане на тъканите. Тя е субективно усещане, влияещо се от физически, психически, социални и душевни фактори (1, 2). Въпреки сериозните последствия за конкретния пациент, често се приема за обичайно състояние и нерядко се допуска да хронифицира. Тя е сериозен обществено-здравен проблем с относително висока честота и ниско възстановяване (3). По-голямата част от пациентите с напреднало онкологично заболяване изпитват болка. Нейното лечение се базира на клиничната оценка за силата на болката, в съответствие с въведената от СЗО тристепенна аналгетична стълба, според която основните лекарства за третиране на средна към силна онкологична болка са опиоидите – приложени самостоятелно или в комбинация с адювантни аналгетици – таблица 1. Под адювантни лекарствени продукти се има предвид ко-аналгетици, използвани за потенциране на аналгетичния ефект, редуциране на общата дневна доза и оттам намаляване на страничните ефекти на опиоидите (4).

Цел на настоящето проучване е да направим анализ на мястото и ролята на комбинираният ле-

карствен продукт Tramadol/Paracetamol в лечението на онкологичната болка без оглед на системно-органичната локализация на туморния процес чрез използване на измерителите на лекарствената употреба, в съответствие със стандартите на СЗО.

Key words: pain, fixed combinations, Tramadol/Paracetamol, drug utilization

Таблица 1. Модел на СЗО за лечение на онкологична болка

Първа стъпка (лека болка)	Аспирин, Ацетаминофен, НСПВС (+/- Адювантни медикаменти)
Втора стъпка (умерена болка)	Аспирин или Ацетаминофен + Кодеин, Оксикодон, Хидрокодон, Дехидрокодеин, Трамадол (+/- Адювантни лекарства)
Трета стъпка (силна болка)	Морфин, Хидроморфон, Метадон, Леворфанол, Фентанил, Оксикодон (+/- Адювантни лекарства) (+/- Неопиоидни аналгетици)

карствен продукт Tramadol/Paracetamol в лечението на онкологичната болка без оглед на системно-органичната локализация на туморния процес чрез използване на измерителите на лекарствената употреба, в съответствие със стандартите на СЗО.

Материали и методи: Направихме анализ на наличните разрешения за употреба на комбинирани лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol чрез анализ на публичните регистри на ИАЛ. Анализирахме терапевтичните показания, фармакологичните данни и данните за нежелани лекарствени реакции. Изчислихме лекарствената използваемост чрез анализ на данни от публичните регистри на Националния съвет по цени и реимбурсиране (НСЦР) и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Основните използвани

Таблица 2. НСПВС, приложими за лечение на онкологична болка – първо стъпало на СЗО

Вещество	Дозови форми и количество активно вещество	Време до начало на действие (min)	Предупреждения	Максимална дневна доза
Acetaminophen (paracetamol)	Таблетки, супозитории 500-1000 mg	15-30	Хепатотоксичност	4000 mg
Acetysal	Таблетки 500-1000 mg	15-30	Гастроинтестинална токсичност, алергия, инхибитор на тромбоцити	3000 mg
Ibuprofen	Таблетки 200 mg; 400 mg; 600 mg, 800 mg с модифицирано освобождаване, топиални гелове	15-30; 120+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	2400 mg обикновено освобождаване; 2400 mg модифицирано освобождаване
Ketoprofen	Таблетки 25-75 mg; таблетки 100 mg; 150 mg; 200 mg с модифицирано освобождаване	30+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	300 mg; 400 mg модифицирано освобождаване
Diclofenac	Таблетки 25 mg; 50 mg; 75 mg; таблетки 100 mg с модифицирано действие	30-120	Гастроинтестинална и ренална токсичност	200 mg; 200 mg модифицирано освобождаване
Mefenamic Acid	Капсули 250-500 mg	30+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	2000 mg
Naproxen	Таблетки 250 mg; 375 mg; 500 mg	30+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	1000 mg
Metamizole*	Таблетки 500 mg; перорален разтвор 500 mg/ ml; ампули 1000 mg/2 ml	15-30	Гастроинтестинална и ренална токсичност, левкопения и агранулоцитоза, синдром на Lyell	4-6 x 500-1000 mg

* Metamizole не е част от правилата на Европейското дружество по медицинска онкология (European Society for Medical Oncology-ESMO); СЗО

Таблица 3. Лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol налични на пазара в България

Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество	Лекарствена форма	Брой таблетки в опаковка	Брой притежатели на разрешение за потреба (ПРУ)	Брой Лекарствени продукти включени в регистъра на пределни цени
Tramadol/ Paracetamol	37,5 mg / 325 mg	film-coated tablet	x 10; x 20; x 30; x 60; x 90	3	10
	75 mg / 650 mg				

измерители са дефинирана дневна доза (DDD) – DDD per day; DDD per year; количество на активно лекарствено вещество; брой опаковки на годишна база. Анализите са направени за периода 2016 – 2023 г.

Резултати: Комбинираният лекарствен продукт Tramadol/Paracetamol е част от фармакотерапевтичната група: други опиоиди, трамадол, комбинации; и е класифициран по анатомо-терапевтичната и химична класификация (АТС) с код N02AX 52. (6)

Разрешенията за употреба лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol са представени в таблица 3.

Трамадол е опиоиден аналгетик, действащ върху централната нервна система и представлява чист неселективен агонист на μ , δ и κ опиоидните рецептори, с по-висок афинитет към μ рецепторите.

Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект са потискане на невроналното обратно захващане на норадреналин и повишаване освобождаването на серотонин. Трамадол има и антитусивен ефект. За разлика от морфина, аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон нямат потискащ ефект върху дишането. Освен това, стомашно-чревния мотилитет не се променя. Сърдечносъдовите ефекти като цяло са слабо изразени. Мощността на трамадол е определена като 1/10 до 1/6 от тази на морфин. Точният механизъм на аналгетичните свойства на парацетамол не е известен, допуска се, че може да включва централни и периферни ефекти. Tramadol/ Paracetamol е поставен на II позиция в стълбата на аналгетиците на СЗО и трябва да бъде прилаган съответно от лекар (7-9).

Трамадол се прилага в рацемична форма, като

[-] и [+] форми на трамадол и неговия метаболит M1 са установими в кръвта. Въпреки, че трамадол се абсорбира бързо след приложение, неговата абсорбция е по-бавна (и неговият полуживот по-дълъг) от тази на парацетамол. След еднократно перорално приложение на трамадол/парацетамол (37,5 mg/325 mg), пикови плазмени концентрации се достигат след съответно 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 часа (парацетамол). Средният елиминационен полуживот $t_{1/2}$ е съответно 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол). По време на фармакокинетичните проучвания при здрави доброволци след еднократното или многократно перорално приложение не са наблюдавани клинично значими промени в кинетичните параметри на всяко от активните вещества, в сравнение със самостоятелното приложение на отделните активни вещества. Рацемичният трамадол се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност при еднократна доза от 100 mg е около 75%. След многократно приложение, бионаличността се повишава и достига около 90%. Пероралната абсорбция на парацетамол е бърза и почти пълна и се осъществява в тънките черва. Пикови плазмени концентрации на парацетамол се достигат за един час и не се променят от едновременното приложение на трамадол. Пероралното приложение с храна не е свързано със значителен ефект върху пиковата плазмена концентрация или степента на абсорбция, както на трамадол, така и на парацетамол, поради което комбинацията може да се приема независимо от режима на хранене. Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Свързването с плазмените протеини е около 20%.

Парацетамол изглежда има широко разпределение в повече от тъканите, с изключение на мастната тъкан. Неговият привиден обем на разпределение е около 0,9 l/kg. Относително малка част (~20%) от парацетамол се свързва с плазмените протеини. Трамадол се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Около 30% от дозата

се екскретира с урината в непроменен вид, като 60% от дозата се екскретира под формата на метаболити. Трамадол се метаболизира посредством О-деметиране (катализирано от ензима CYP2D6) до метаболита M1 и чрез N-деметиране (катализирано от CYP3A) до метаболита M2. По-нататък M1 се метаболизира чрез N-деметиране и конюгиране с глюкуроновата киселина. Плазменният елиминационен полуживот на M1 е 7 часа. Метаболитът M1 има аналгетични свойства и е по-мошен от изходното съединение. Плазмените концентрации на M1 са седем пъти по-ниски от тези на трамадол, като приносът към клиничния ефект обикновено не се променя при многократно приложение. Парацетамол се метаболизира предимно в черния дроб посредством два основни чернодробни пътя: глюкорониране и сулфониране. Последният може бързо да се насити при дози над терапевтичните. Малка фракция (по-малко от 4%) се метаболизира посредством цитохром P450 до неактивен междинен метаболит (N-ацетил бензохинонимин), който при нормално приложение бързо се детоксифицира чрез понижаване на глутатиона и се екскретира в урината след конюгиране с цистеин и меркаптурова киселина. Въпреки това, при масивно предозиране, количеството на този метаболит се повишава (10-13).

Трамадол и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците. Полуживотът на парацетамол е около 2 до 3 часа при възрастни. Той е по-кратък при деца и леко удължен при новородени и пациенти с цироза. Парацетамол се елиминира основно чрез дозозависимо образуване на глюको- и сулфо-конюгирани производни. По-малко от 9% парацетамол се екскретира непроменен в урината. При бъбречна недостатъчност, полуживотът на двете съставки е удължен.

Не са провеждани предклинични проучвания с фиксираната комбинация (трамадол и парацетамол) за оценка на канцерогенните или мутагенни ефекти, както и на ефектите върху фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект, който може да бъде отнесен към лекарството върху прогени на плъхове,

лекувани перорално с комбинацията трамадол/парацетамол. Доказано е, че комбинацията трамадол/парацетамол е ембриотоксична и фетотоксична за плъхове, при дози токсични за майката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), т.е 8,3 пъти по-високи от максималната терапевтична доза при човека. При тази доза не е наблюдаван тератогенен ефект. Токсичността върху ембриона и плода води до понижение на теглото на плода и учестване на случаите с появата на допълнителни ребра. По-ниските дози, водещи до по-лека токсичност за майката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол) нямат токсични ефекти върху ембриона и плода. Резултатите от стандартните тестове за мутагенност не са показали потенциален генотоксичен риск на трамадол при човека. Резултатите от канцерогенните тестове не предполагат потенциален риск на трамадол при човека.

Проучванията при животни с много високи дози трамадол показват наличието на ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност, свързани с токсичността върху майката. Фертилитета и развитието на потомството не са засегнати. Трамадол преминава през плацентата. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета след перорално приложение на трамадол при дози до 50 mg/kg при мъжки плъхове и 75 mg/kg при женски плъхове. Екстензивните проучвания не показват данни за значим генотоксичен риск на парацетамол, в терапевтични (т.е. нетоксични) дози. Продължителните проучвания при плъхове и мишки не са показали данни за значими туморогенни ефекти при не-хепатотоксични дози парацетамол. Проучванията при животни и значителният опит при човека не са показали данни за репродуктивна токсичност (14-17).

Комбинацията Tramadol/Paracetamol е показана за симптоматично лечение на умерена до силна болка при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи. Употребата на лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol трябва да бъде ограничена само при пациенти, при които се

прецени, че умерената до силна болка изисква комбиниранието на трамадол и парацетамол. Дозата трябва да бъде индивидуално адаптирана в зависимост от интензитета на болката и чувствителността на конкретния пациент. По принцип, за постигане на аналгезия трябва да бъде избрана най-ниската ефективна доза. Препоръчва се начална доза от две таблетки (еквивалентно на 75 mg трамадол и 650 mg парацетамол. При необходимост може да бъдат приети и допълнителни дози, ненадвишаващи 8 таблетки дневно (еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол). Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа. При никакви условия комбинацията не трябва да бъде прилагана за по-продължителен от необходимия период (18-21). При необходимост от повторно приложение или продължително лечение, в резултат на характера и тежестта на заболяването, е необходимо внимателно, редовно проследяване на пациента (с прекъсване на лечението, ако е възможно) за оценка на необходимостта от продължително лечение. Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст до 75 години без клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти над 75 години елиминиранието може да бъде удължено. Ето защо, поради съдържанието на трамадол, при пациентите над 75 години се препоръчва минимален интервал между дозите не по-малко от 6 часа (22-25). При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, елиминиранието на трамадол е забавено. При тези пациенти удължаването на дозовите интервали трябва внимателно да се обмисли съгласно изискванията на пациента. Не се препоръчва употребата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min). В случай на умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 10 и 30 ml/min), интервалът между дозите трябва да бъде увеличен на 12 часа. Тъй като трамадол се елиминира съвсем бавно при хемодиализа или хемофилтрация, обикновено не е необходимо прилагането на поддържаща аналгезия след диа-

лиза. Комбинацията Tramadol/Paracetamol не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При умерено нарушение, е необходимо внимателно обмисляне на възможността за удължаване интервала между отделните дози, в зависимост от нуждите на пациента (26).

Най-често съобщаваните нежелани ефекти по време на клиничните проучвания, проведени с комбинацията парацетамол/трамадол са гадене, замаяност и сънливост, наблюдавани при повече от 10% от пациентите. В таблица 4 са представени нежеланите реакции, според системно-органната класификация и честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$; чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки

($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Налице са данни за голямо разнообразие на лекарствени взаимодействия, които трябва да бъдат взети предвид като: Едновременното терапевтично приложение на трамадол и серотонинергични лекарства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRIs), MAO инхибитори, трициклически антидепресанти, триптани, антипаркинсонови средства (като амантадин); петидин, резерпин, сибутрамин, литий и миртазапин, може да доведе до серотонинова токсичност; Други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно

Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции при приложението на комбинирани лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето						хипогликемия
Психични нарушения		обърканост, промени в настроението тревожност, нервност, еуфория, нарушения на съня	депресия, халюцинации, кошмарни сънища, амнезия	лекарствена зависимост	злоупотреба (при постмаркетинговото проследяване)	
Нарушения на нервната система	Замаяност, сънливост	главоболие, треперене	неволни съкращения на мускулите, парестезии	атаксия, конвулсии, синкоп		
Нарушения на очите				замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			тинитус			
Нарушения на сърцето			палпитации, тахикардия, аритмия			
Съдови нарушения			хипертония, горещи вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			диспнея			
Стомашно-чревни нарушения	гадене	повръщане, запек, сухота в устата, диария, коремна болка, диспепсия, флатуленция	дисфагия, мелена			
Изследвания			повишение на чернодробните трансаминази			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		хиперхидроза сърбеж	кожни реакции (напр. обрив, уртикария)			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			албуминурия, микционни нарушения (дизурия и ретенция на урината)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			тръпки, гръдна болка			

лечение), бензодиазепини и барбитурати; Повишен риск от потискане на дишането, което може да бъде фатално в случай на предозиране; Други депресанти, действащи върху централната нервна система, като други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно лечение), барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресанти, седативни антихистамини, невролептици, централно-действащи антихипертензивни лекарства, талидомид и баклофен; Поради съобщения за повишено INR (International Normalised Ratio- международен нормализиран коефициент) със значително кървене и екхимози при някои пациенти, трябва да се подходи с внимание при едновременно лечение с кумарин и при медицински показания да се контролира редовно протромбиновото време при едновременна употреба на Tramadol/Paracetamol и кумаринови производни (напр. варфарин) и др.

Нашата задача е да определим мястото и ролята на комбинацията Tramadol/Paracetamol в реалната терапевтична практика в България. Определихме лекарствената използваемост на комбинацията за периода 2016-2023 г. Данните са посочени в таблица 5 и фигури 1 и 2. Лекарствената употреба е измерена през количеството активно вещество Tramadol, съдържащо се в опаковка, таблетка и DDD.

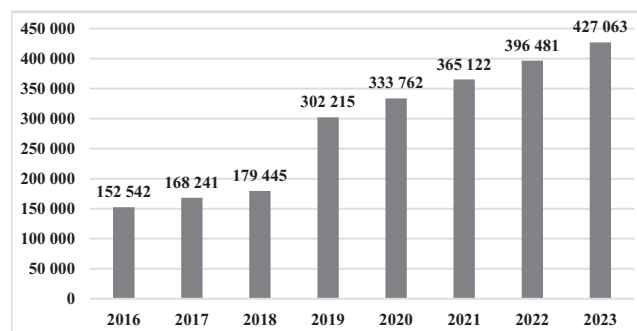
За периода 2016-2023 на българския пазар са пуснати 1 363 021 опаковки с 30 таблетки или 40 890 630 таблетки; 941 309 опаковки с 10 таблетки или 9 413 090 таблетки; 20 541 опаковки с 90 таблетки или 1 848 690 таблетки. Отпуснатият общ брой таблетки е 52 152 410, като средният брой таблетки в опаковка е приблизително 22,43.

Средното количество Tramadol в една опаковка е 841,10 mg, получени от умножението на средния брой таблетки в опаковка по съдържанието на Tramadol във всяка таблетка или $37.5 \text{ mg Tramadol} \times 22,43 \text{ tablets} = 841.1 \text{ mg}$.

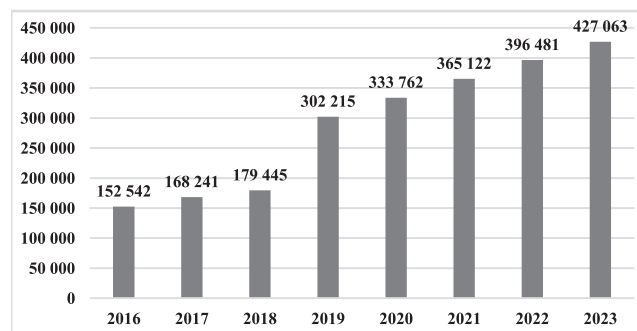
За да изчислим средния брой дефинирани дневни дози (DDD) в опаковка, трябва да разделим средното количество на Tramadol в опаковката

Таблица 5. Лекарствена употреба на комбинацията Tramadol/Paracetamol по години, изчислена през Tramadol

Години	Опаковки	Таблетки	Количество (mg) Tramadol	Дефинирани дневни дози (DDD)
2016	152,542	3,421,517	128,303,076	427,118
2017	168,241	3,773,646	141,507,505	471,075
2018	179,445	4,024,951	150,931,190	502,446
2019	302,215	6,778,682	254,193,037	846,202
2020	333,762	7,486,282	280,727,218	934,534
2021	365,122	8,189,686	307,104,114	1,022,342
2022	396,481	8,893,069	333,480,169	1,110,147
2023	427,063	9,579,023	359,202,689	1,195,776
Общо	2 324 871	52 152 410	1 955 448 998	6 509 639



Фигура 1. Лекарствена употреба по опаковки на година (2016–2023) (в хиляди)



Фигура 2. DDD per year (2016 – 2023)

(841.1 mg) на количеството, съответстващо на една DDD според СЗО ($0.3 \text{ g} = 300 \text{ mg}$), получаваме, че средно в една опаковка има приблизително 2.80 DDD.

За наблюдавания от нас период от 2016 до 2023 г. общото количество отпуснати DDD Tramadol в комбинация с Paracetamol възлиза на 6 509 639 DDD.

По данни на НЗОК за периода от 2016 до 2018 г., когато лекарствените продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg film-coated tablet бяха част от Позитивния лекарствен списък, пациентите приемащи комбинирания продукт са 35 126 средногодишно. Ако приемем, че този тренд е останал непроменен за 8 години имаме приблизително 281 000 лечебни курса. Ако разделим приетите 6 509 639 DDD на тези 281 000 лечебни курса, ще получим, че за всеки лечебен курс с продължение 1 месец пациентите са приели около 23.18 DDD или приблизително 1 DDD на ден така както е препоръчано в КХП на лекарствения продукт.

Обсъждане и заключение: Ефикасността и безопасността на фиксираната комбинация трамадол и ацетаминофен при лечението на средна до силна болка (5) има значителна аналгетична ефикасност с намаляване на средния интензитет на болката, като 64,8% от пациентите описват значително облекчаване на болката. Данните от същото проучване показват, че 90,5% от пациентите имат висока степен на удовлетвореност от лечението, а 78,7% от пациентите оценяват общата ситуация като много по-добра. От изследваните пациенти само 4,5% съобщават за поне една нежелана лекарствена реакция. Подобни резултати посочват и други проучвания (28-30), където интензивността на болката на десетия ден от лечението е редуцирана значително, като още на 24 час след започване на лечение се установява бързо начало на действието на лекарството. В друго проучване за ефикасността на фиксирана комбинация трамадол и парацетамол при лечението на болка при група пациенти с костни метастази (мускулно-костна болка) средният интензитет на болката при пациентите на първия ден от лечението е $6,0784 \pm 1,1831$, на петия ден значително по-нисък $1,9412 \pm 0,6265$ ($p < 0,001$) и на десетия ден от лечението $1,5882 \pm 0,5691$ ($p < 0,001$), което подкрепя аналгетичната ефикасност на фиксирана комбинация трамадол и парацетамол (27).

Нашето проучване показва, че в български условия се наблюдава значителна употреба на комби-

нацията Tramadol/Paracetamol като брой опаковки, като не се установява превишаване на дневната терапевтична доза и не се откриват данни за увеличаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Налице е равномерна лекарствена консумация през годините, без да се установява превишаване на DDD на Трамадол.

Фиксираната комбинация Tramadol/Paracetamol може да се използва като ефективна комбинация при лечението на хронична онкологична болка, при стриктно спазване на терапевтичните показания и дозовия режим, правилно титриране на дозата при ниска степен на изява на нежелани лекарствени реакции.

Автор за кореспонденция:

Доц. д-р Емил Милушев, дм

Университетска болница по неврология и психиатрия „Св. Наум”,

Медицински университет, София, България

Corresponding author:

Assoc. Prof. Dr. Emil Milushev, MD

University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Medical University, Sofia, Bulgaria

ЛИТЕРАТУРА

1. International Association of the Study of Pain. IASP pain terminology: pain. Available from URL: <http://www.iasp-pain.org> [Accessed 2010 Jun 2].
2. Langford, RM. Pain management today: what have we learned? Clin Rheumatol, 2006; 25 Suppl. 1: S2-8.
3. Varrassi, G., Müller-Schwefe, G., Pergolizzi, J., et al. Pharmacological treatment of chronic pain: the need for CHANGE. Curr Med Res Opin, 2010, 26, 5, 1231-1245.
4. McClellan, K., Scott, L.J. Tramadol/paracetamol. Drugs, 2003, 63, 11, 1079-1086, discussion 1087-1088.
5. Mattia, C., Coluzzi, F., Sarzi Puttini, P., et al. Paracetamol/tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. Minerva Med, 2008, 99, 4, 369-90.
6. Scott, L.J., Perry, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs, 2000, 60, 1, 139-76.
7. Graham, G.G., Scott, K.F. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther, 2005, 12, 1, 46-55.
8. Grond, S., Sablotzki, A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin

- Pharmacokinet, 2004, 43, 13, 879-923.
9. Raffa, R.B, Friderichs, E., Reiman, W., et al. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260, 1, 275-285.
10. Tallarida, R.,J., Raff, R., B. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci*, 1996, 58, 2, 23-28.
11. Filitz, J., Ihmsen, H., Gunther, W., et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*, 2008, 136, 3, 262-270.
12. Pickering, G., Estrade, M., Dubray, C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19, 6, 707-711.
13. Desmeules, J., Rollason, V., Piguët, V., et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesthesiol*, Suppl. 2003, 28, 7-11.
14. Grünenthal Ltd. Tramacet (tramadol/paracetamol) 37.5/325 mg effervescent tablets [online]. Available from URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22691/SPC/Tramacet+37.5+mg+325+mg+effervescent+tablets/> [Accessed 2010 Jul 16]
15. Grünenthal. Public assessment report (scientific discussion): Zaldiar or Ixprim (tramadol/paracetamol) 37.5mg/325mg effervescent tablets (FR/H/211-212/02/DC). Levallois-Perret: Grünenthal, 2008.
16. Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brosen, K., et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60, 6, 636-644.
17. Fricke, J., R., J., Karim, R., Jordan, D., et al. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*, 2002, 24, 6, 953-68.
18. Smith, A., B., Ravikumar, T., S, Kamin, M., et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg*, 2004, 187, 4, 521-527.
19. Ruoff, G., E., Rosenthal, N., Jordan, D., et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*, 2003, 25, 4, 1123-1141.
20. Bennett, R., M., Kamin, M., Karim, R., et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 2003, 114, 7, 537-545.
21. Perrot, S., Krause, D., Crozes, P., et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325mg/37.5mg) 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. *Clin Ther*, 2006, 28, 10, 1592-1606.
22. Edwards, J., E., McQuay, H., J., Moore, R., A. 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, 121-130.
23. Mullican, W., S., Lacy, J., R. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*, 2001, 23, 9, 1429-1445.
24. Tavassoli, N., Lapeyre-Mestre, M., Sommet, A., et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmaco-vigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextro-propoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68, 3, 422-426.
25. World Health Organization. WHO normative guidelines on pain management: report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. Available from URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines.pdf
26. European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Postoperative pain management — good clinical practice: general recommendations and principles for successful pain management [online]. Available from URL: <http://www.esraeurope.org/PostoperativePainManagement.pdf>
27. Ajay, S., C., Subramanian, S., Kaliaperumal, L., Swati, B., Mukesh, G., Manoj, N., Kamlesh, P. Efficacy and safety profile of combination of tramadoldiclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *Journal of Pain Research*. 2014, 7, 455-463.
28. van Tulder, M., Becker, A., Bekkering, T., et al. on behalf of the COST B13 Working Group on guidelines for the management of acute low back pain in primary care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15, Suppl. 2, 169-191.
29. Schnitzer, T., J. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*, 2006, 2, 5Suppl. 1, 22-29.
30. Luqmani, R., Hennell, S., Estrach, C., et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 9, 1167-1169.