

## Nuova opzione farmacologica contro il dolore

A cura della redazione

*La nuova associazione a dosi fisse paracetamolo/tramadolo rappresenta un'opzione terapeutica sicura ed efficace nel trattamento del dolore acuto e cronico, che sfrutta la complementarità dei singoli principi attivi con un effetto antalgico potente, rapido e duraturo*

**N**el definire le linee guida per il trattamento del dolore l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha individuato nell'associazione di due analgesici, un oppioide e un non oppioide (paracetamolo o FANS), l'approccio ideale al dolore lieve-moderato.<sup>1</sup>

Tra le varie associazioni possibili è stata scelta quella tra paracetamolo e tramadolo per realizzare un nuovo farmaco antidolorifico (Patrol, Alfa Wassermann) in grado di soddisfare le esigenze di efficacia, tollerabilità e maneggevolezza di un numero sempre crescente di pazienti.

Un rapido sguardo alle caratteristiche principali delle due molecole è sufficiente per capire che l'associazione di paracetamolo e tramadolo si basa su un razionale molto forte.

Il paracetamolo è l'analgesico più utilizzato al mondo grazie al suo favorevole rapporto rischio/beneficio e al ridotto potenziale di interazione farmacologica.<sup>2</sup> Esplica la sua attività antalgica a livello del sistema nervoso centrale con un effetto inibitorio sulla sintesi di ossido nitrico (NO) e sulla liberazione locale di prostaglandine (PGE<sub>2</sub>).<sup>3</sup>

Il tramadolo è un analgesico sintetico ad azione centrale con un meccanismo d'azione originale. È dotato di un'affinità debole per i recettori oppioidi, in particolare per i recettori  $\mu$ , ma esplica anche un effetto inibitorio sulla ricaptazione di noradrenalina e incrementa il rilascio neuronale di serotonina. Per questo duplice meccanismo d'azione il tramadolo è stato classificato come analgesico ad azione centrale non narcotico.<sup>4</sup> L'efficacia clinica e la maneggevolezza rendono il tramadolo farmaco di scelta in un'ampia gamma di situazioni, compreso il trattamento del dolore cronico o persistente.<sup>4</sup>

Dal punto di vista farmacodinamico l'associazione di paracetamolo e di tramadolo produce pertanto un effetto analgesico sinergico e il dosaggio dei due principi attivi (paracetamolo 325 mg + tramadolo 37,5 mg) è stato definito per ottenere la massima efficacia e la maggiore sicurezza.<sup>2</sup>

Inoltre il profilo farmacocinetico del paracetamolo è caratterizzato da un rapido raggiungimento della massima concentrazione ematica ( $T_{max}=0,5$  ore), mentre il tramadolo vanta una prolungata emivita di eliminazione ( $t_{1/2}=6$  ore). Anche sotto questo aspetto si può quindi parlare di sinergia in quanto l'associazione paracetamolo/tramadolo sfrutta la rapidità d'azione di paracetamolo e il prolungato effetto antalgico di tramadolo.<sup>5</sup>

La sua efficacia e la tollerabilità nel trattamento del dolore lieve-moderato sono supportate da un vasto numero di studi clinici e ciò rappresenta un ulteriore elemento di sicurezza che arricchisce il profilo del farmaco.

### ■ Dolore acuto

Il modello di dolore acuto più utilizzato per valutare l'efficacia della nuova associazione è stato quello dentale. Fricke et al hanno confrontato l'efficacia antalgica dell'associazione paracetamolo/tramadolo verso placebo e tramadolo da solo in 456 pazienti sottoposti a estrazione chirurgica ambulatoriale di almeno 2 terzi molari. L'associazione è risultata significativamente superiore a tramadolo da solo e a placebo.<sup>6</sup> Da una metanalisi di 3 studi clinici su complessivi 1.197 pazienti sottoposti a estrazione di più di 2 terzi molari, è emerso che con l'associazione paracetamolo/tramadolo l'insorgenza dell'effetto antalgico

era più rapida rispetto a tramadolo da solo e l'entità dell'effetto stesso era significativamente superiore sia a tramadolo sia a paracetamolo usati singolarmente.<sup>7</sup>

Altri studi hanno valutato la sua efficacia nel dolore associato a procedure ortopediche ambulatoriali (ginocchio, spalla, anca), chirurgia addominale e ginecologica, e hanno sempre evidenziato un rapido e significativo controllo del dolore.<sup>8-11</sup>

Nel dolore muscolo-scheletrico acuto di origine traumatica (603 pazienti con distorsione della caviglia e parziale lesione dei legamenti) Hewitt et al hanno dimostrato che l'efficacia antalgica dell'associazione paracetamolo/tramadolo è simile a quella dell'associazione idrocodone-paracetamolo e significativamente superiore al placebo, sia nelle prime ore di trattamento sia nei giorni successivi.<sup>12</sup>

### ■ Dolore cronico

La nuova associazione è stata oggetto di studio anche nel dolore cronico associato a patologie muscolo-scheletriche come l'osteoartrosi e l'artrite reumatoide. Studi a breve termine hanno fornito precise indicazioni sulla sua efficacia come add-on nel controllo delle riacutizzazioni dell'osteoartrosi. La durata dei trattamenti è stata mediamente di 10 giorni e la posologia di una o due compresse quattro volte al giorno.<sup>13,14</sup> Silverfied et al hanno arruolato 308 soggetti con osteoartrosi sintomatica dell'anca o del ginocchio: l'81% di quelli trattati con l'associazione paracetamolo/tramadolo è rimasto soddisfatto o molto soddisfatto della terapia, che ha confermato risultati statisticamente superiori al placebo.<sup>14</sup>

In pazienti con lombalgia 4-8 compresse di paracetamolo/tramadolo al giorno per 10 giorni hanno permesso un controllo del dolore simile a tramadol da solo a dosaggio pieno, ma con una migliore tollerabilità.<sup>15</sup>

Studi a lungo termine sono stati condotti su pazienti con osteoartrosi, lombalgia e fibromialgia. La durata dei trattamenti variava da 3 mesi a 2 anni e sebbene fosse prevista la possibilità di assumere fino a 8 compresse/die del farmaco in studio, la media è stata di 3-5 compresse/die.<sup>16-19</sup> In questi studi l'associazione paracetamolo/tramadolo ha mostrato una spiccata attività antidolorifica, un significativo miglioramento della funzione fisica nell'osteartrosi<sup>20</sup> e della qualità di vita nei pazienti con fibromialgia.<sup>21</sup> La lunga durata dei trattamenti e l'ampia casistica hanno permesso inoltre una puntuale verifica della sicurezza del farmaco che ha confermato un ottimale profilo di tollerabilità.<sup>16-19</sup>

### Valutazione farmacoeconomica

L'impiego clinico dell'associazione paracetamolo/tramadolo è caratterizzato anche da un rapporto costo/efficacia positivo. La valutazione è stata effettuata in una review di 5 studi clinici di confronto, di cui uno verso l'associazione codeina/paracetamolo nel dolore postoperatorio acuto, 3 verso tramadol da solo nel dolore lombare e uno verso FANS, con o senza gastroprotettore, nel dolore cronico da osteoartrosi. In tutti gli studi analizzati il trattamento con paracetamolo/tramadolo è risultato economicamente vantaggioso rispetto ai confronti.<sup>22</sup>

### Conclusioni

L'associazione di paracetamolo e tramadol è una scelta razionale sia dal punto di vista farmacodinamico che farmacocinetico in quanto consente di sfruttare la complementarietà delle due molecole per ottenere un effetto antalgico potente, rapido e duraturo. Completa il giudizio positivo il favorevole profilo di sicurezza evidenziato anche nel caso di trattamenti particolarmente prolungati.

## BIBLIOGRAFIA

1. www.who.int/cancer/palliative/painladder/en
2. Pérez Cajaraville J, Tapiés Llobet S, Lafuente, A et al. Combinación analgésica tramadol/paracetamol. *Dolor* 2006; 21 (2): 100-110.
3. McClellan K et al. Tramadol/paracetamol. *Drugs* 2003; 63: 1079-86.
4. Raber M et al. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 415-23.
5. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 28: 13-8.
6. Fricke JR et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004; 109: 250-7.
7. Medve RA et al. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001; 48: 79-81.
8. McQuay H et al. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20 (suppl 28): 19-22.
9. Edwards JE et al. 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: 121-30.
10. Smith AB et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004; 187: 521-27.
11. Bourne MH et al. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthoped* 2005; 34: 592-7.
12. Hewitt DJ et al. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 468-80.
13. Rosenthal NR et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 374-80.
14. Silverfield JC et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002; 24: 282-97.
15. Perrot S 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. *Clin Ther* 2006; 28: 1592-606.
16. Alwine LK. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl 1).
17. Ruoff GE 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: 1123-41.
18. Peloso P. A Pooled Analysis of Tramadol/Acetaminophen Tablets for Treatment of Lower Back Pain in an Elderly Patients Population. 16<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Geriatrics Society, Baltimore, maggio 2003 Abstract P301.
19. Mullican WS et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23: 1429-45.
20. Emkey R et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 150-6.
21. Bennett RM et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthr Rheum* 2005; 53: 519-27.
22. Nuijten MJ et al. Oral fixed drug combination analgesic tramadol/paracetamol: benefits for patients and budgets. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2006; 6: 113-21.