

NAJNOWSZA PUBLIKACJA W BRITISH MEDICAL JOURNAL OPEN

PORÓWNANIE TERAPII ZŁOŻONEJ TRAMADOLEM Z DEKSKETOPROFENEM Z TERAPIĄ ZŁOŻONĄ TRAMADOLEM Z PARACETAMOLEM W ŁAGODZENIU BÓLU UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO: WYNIKI RANDOMIZOWANEGO, PODWÓJNIE ZAŚLEPIONEGO BADANIA KLINICZNEGO Z GRUPAMI RÓWNOLEGŁYMI, Z GRUPAMI AKTYWNYMI I KONTROLĄ PLA-CEBO U PACJENTÓW Z DOŁĘGLIWOŚCIAMI BÓLOWYMI PO EKSTRAKCJI ZATRZYMANEGO TRZECIEGO ZĘBA TRZONOWEGO (BADANIE DAVID*)

C. Gay-Escoda; M. Hanna, A. Montero, T. Dietrich, S. Milleri, E. Giergiel, Z. Toth Bagi, G. Varrassi

BMJ Open 2019; 9:e023715. doi 10.1136/bmjopen-2018-023715.

**DAVID: Dexketoprofen Analgesic eVolution with tramaDol*



Dexketoprofen Analgesic eVolution with tramaDol

„W badaniach klinicznych rzadko porównuje się bezpośrednio nowo opracowane leki ze starszymi, choć ten rodzaj dowodów naukowych w istotnym stopniu umożliwia zastosowanie właściwej farmakoterapii w praktyce klinicznej.”

Z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID

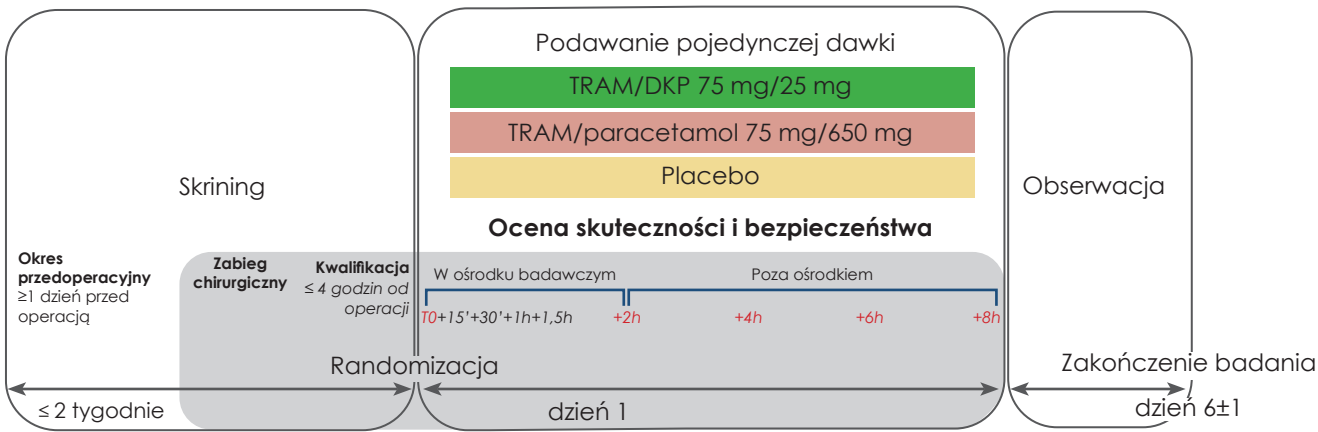
Podsumowanie badania DAVID

- Główną zaletą przedstawionego badania jest liczebność badanej grupy: dzięki objęciu skriningiem blisko 800 chorych, jest to jedno z największych, jak dotąd przeprowadzonych badań klinicznych u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim bólem związanym w ekstrakcją trzeciego zęba trzonowego.
- Ściśle określony schemat badania (wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy IIIb z kontrolą placebo) w połączeniu z dużą kohortą badanych stanowią o wysokiej jakości uzyskanych dowodów naukowych.
- Jest to wyjątkowe badanie, bezpośrednio porównujące tramadol/deksketoprofen z tramadolem/paracetamolem w postaci leku skojarzonego, a nie jedynie badanie z grupą kontrolną placebo.
- Ograniczeniem badania była ocena krótkookresowej skuteczności przeciwbólowej jednej dawki obu leków; w kolejnych badaniach należałoby uwzględnić dawki wielokrotne, podawane w dłuższym okresie.
- Wyniki badania wykazały, że doustny lek złożony zawierający chlorowodorek tramadolu z deksketoprofenem (75/25 mg) w stałych dawkach skuteczniej niż chlorowodorek tramadolu z paracetamolem (75/650 mg) łagodzi umiarkowany i ciężki ból po chirurgicznym usunięciu zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego.

Celem badania **DAVID** (Dexketoprofen Analgesic eVolution with tramaDol, DAVID) było porównanie skuteczności przeciwbólowej i bezpieczeństwa jednorazowej dawki doustnego leku zawierającego tramadol i dexketoprofen TRAM/DKP (75/25 mg) w stałych dawkach z lekiem zawierającym tramadol/paracetamol TRAM/paracetamol (75/650 mg) w łagodzeniu bólu pooperacyjnego o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów poddanych ekstrakcji zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego. Zastosowany model ze swą czułością sprawdził się w trakcie bezpośrednich porównań skuteczności przeciwbólowej różnych leków, w tym początku ich działania przeciwbólowego.

Metody

Badanie DAVID było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie maskowanym badaniem klinicznym fazy IIIb z grupami równoległymi, z kontrolą placebo i aktywnym leczeniem, oceniającym jednokrotną dawkę leku w trzech ramionach terapeutycznych (TRAM/DKP 75 mg/25 mg, TRAM/paracetamol 75 mg/650 mg, placebo). Wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu około 3 tygodnie, a okres ten obejmował: fazę skringingu (w ciągu 2 tygodni przed randomizacją), w tym procedury przedoperacyjne, które kończono co najmniej 1 dzień przed zabiegiem oraz 4-godzinny okres po operacji, w trakcie którego kwalifikowano pacjentów do grup terapeutycznych; fazę randomizacji i podawania przydzielonego leczenia (dzień 1, t=0) wraz z 8-godzinnym okresem oceny, w którym chorzy odnotowywali wyniki skuteczności w dzienniczku elektronicznym (eDiary) w ośrodku (do t=2 godz.) i poza ośrodkiem badawczym (do t=8 godz.); wizyta kończąca badanie miała miejsce w okresie 6±1 dzień po randomizacji (Ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat badania DAVID. Do badania DAVID włączono 653 dorosłych, zdrowych pacjentów z 18 ośrodków w krajach europejskich (Hiszpania, Polska, Węgry, Wielka Brytania i Włochy). Opracowanie graficzne danych z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów (po ukończeniu 18 lat), u których zaplanowano chirurgiczną ekstrakcję w pełni lub częściowo zatrzymanego dolnego trzeciego zęba trzonowego, wymagającego manipulacji w kości. Zabieg przeprowadzano w znieczuleniu miejscowym, przy użyciu 2% lidokainy (z adrenaliną 1:80 000) podawanej w całkowitej objętości do 5,4 ml na 1 ząb. Nie stosowano premedykacji.

Po operacji pacjenci oceniali nasilenie bólu (*pain intensity*, PI) przy użyciu 11-punktowej skali numerycznej (*Numerical Rating Scale*, NRS) od 0 (bez dolegliwości bólowych) do 10 (największe nasilenie bólu). Pacjentów, u których w ciągu 4 godzin po operacji wystąpił umiarkowany lub ciężki ból (>4) przydzielano losowo w stosunku 2:2:1 do grupy otrzymującej pojedynczą doustną dawkę TRAM/DKP 75/25 mg, TRAM/paracetamol 75/650 mg lub placebo.

Włączenie do badania grupy placebo wydawało się uzasadnione biorąc pod uwagę samoograniczającą się naturę pooperacyjnego bólu zęba, krótki czas trwania badania oraz fakt, że chorzy wymagający dodatkowych leków przeciwbólowych otrzymali odpowiednie leki ratunkowe łagodzące ból (*rescue medication*, RM). Lekiem ratunkowym był doustny ibuprofen (400 mg), który można było podawać w trakcie 8-godzinnego okresu oceny po podaniu badanego leku w maksymalnej dawce 2 tabletek, w minimalnym odstępie 4 godzin. Ocenę skuteczności oparto na danych wprowadzanych przez pacjentów do eDiary. Działanie przeciwbólowe i ból oceniano w następujący sposób: złagodzenie bólu (*pain relief*, PAR) w 5-punktowej werbalnej skali oceny (*verbal rating scale*, VRS) (0=brak złagodzenia bólu, 1=nie wielkie, odczuwalne złagodzenie, 2=częściowe, wyraźne złagodzenie, 3=duże złagodzenie, 4=całkowite złagodzenie) w zdefiniowanych w protokole punktach czasowych po podaniu leku (t=15 min., t=30 min., t=1 godz., t=1,5 godz., t=2 godz., t=4 godz., t=6 godz. i t=8 godz.); oraz nasilenie bólu (PI) w 11-stopniowej NRS w czasie t=0 oraz w tych samych zdefiniowanych punktach czasowych. Początek działania przeciwbólowego określano przy użyciu dwóch stoperów w okresie 2 godzin po podaniu badanego leku. Od momentu przyjęcia leków miała miejsce automatyczna aktywacja dwóch stoperów w eDiary. Pacjentów instruowano, aby wyłączyli pierwszy stoper po odnotowaniu pierwszego „odczuwalnego” złagodzenia bólu (*first perceptible pain relief*, FPPAR), tzn. w czasie pierwszego odnotowania jakiegokolwiek złagodzenia bólu oraz drugiego, kiedy złagodzenie bólu staje się wyraźnie odczuwalne (*meaningful pain relief*, MPAR). Ogólnej oceny badanego leczenia dokonywano na podstawie całkowitej oceny pacjentów (*patient global evaluation*, PGE) w 5-punktowej skali VRS (1=stabe, 2=niezłe, 3=dobre, 4=bardzo dobre, 5=doskonałe) na zakończenie 8-godzinnego okresu obserwacji lub bezpośrednio przed przyjęciem leku ratunkowego. Analizowano także czas od podania badanego leczenia do pierwszego przyjęcia leku ratunkowego oraz odsetek pacjentów wymagających zastosowania leku ratunkowego.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności

Całkowite złagodzenie bólu (*total pain relief*, TOTPAR), obliczane jako ważona suma ocen złagodzenia bólu (*pain relief*, PAR) mierzonych w 5-punktowej skali VRS w okresie 6 godzin po podaniu badanego leku (TOTPAR6).

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały:

przebieg w czasie w ciągu 8 godzin obserwacji średnich ocen PAR i PI; TOTPAR w ciągu 2, 4 i 8 godzin po podaniu badanego leku oraz odsetek maksymalnego obliczonego TOTPAR (% max TOTPAR) w ciągu 2, 4, 6 i 8 godzin; suma różnicy intensywności bólu (*sum of pain intensity difference*, SPID) oraz odsetek maksymalnej obliczonej SPID (% maxSPID) w ciągu 2, 4, 6 i 8 godzin; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie złagodzenia bólu lub zmniejszenia nasilenia bólu, a mianowicie pacjenci, którzy uzyskali odpowiednio co najmniej 50% wartości max TOTPAR lub co najmniej 30% zmniejszenie PI w porównaniu ze stanem początkowym w zdefiniowanych punktach czasowych w okresie 8 godzin obserwacji po podaniu badanego leku; czas do FPPAR; czas do potwierdzonego FPPAR (tzn. czas do FPPAR w przypadku potwierdzenia poprzez uzyskanie MPAR) oraz czas do MPAR; odsetek chorych, którzy uzyskali FPPAR, potwierdzone FPPAR i MPAR w ciągu 30 minut, 1 godziny i 2 godzin; PGE po 8 godzinach lub w jakimkolwiek czasie, kiedy pacjent przyjął RM; czas przyjęcia pierwszego RM od podania badanego leku; odsetek pacjentów stosujących RM po 2, 4, 6 lub 8 godzinach.

Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania, stopnia ciężkości, nasilenia oraz związku przyczynowego zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*, AE). Zdarzenia niepożądane oceniano przez całe badanie. Ocena bezpieczeństwa obejmowała też klinicznie istotne zmiany w zakresie badania przedmiotowego lub kontroli podstawowych czynności życiowych (ciśnienia krwi i tętna) odnotowane w okresie po podaniu badanego leku w porównaniu ze stanem początkowym oraz wyniki badań laboratoryjnych (hematologicznych, biochemicznych oraz analizy moczu).

Wyniki

Spośród 792 pacjentów objętych skринingiem, 654 zostało randomizowanych i otrzymało badane leczenie; z analizy wykluczono 1 pacjenta, który nie ukończył 18 lat. Populacja oceniana pod kątem bezpieczeństwa obejmowała 653 chorych, podobnie jak populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*, ITT). Analizy skuteczności typu non-inferiority (jeden porównywalny

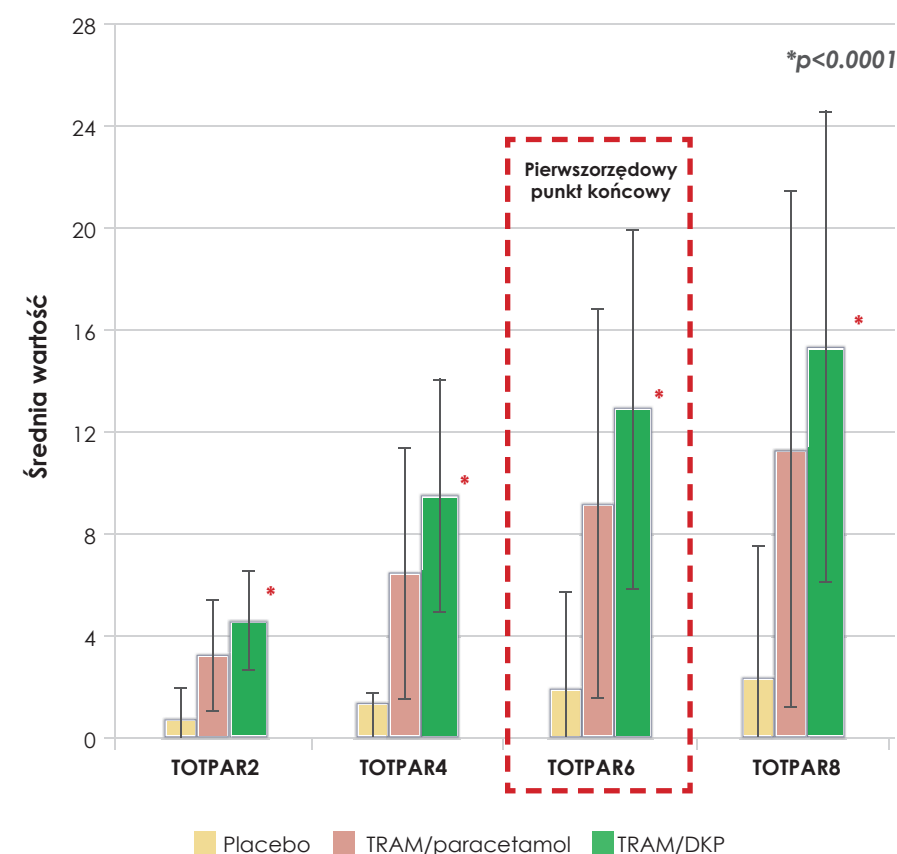
lek nie gorszy od drugiego) przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem (*per protocol*, PP), obejmującej łącznie 620 randomizowanych pacjentów. Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna była porównywalna w poszczególnych grupach terapeutycznych (Tabela 1).

Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna	TRAM/DKP n=260	TRAM/paracetamol n=262	Placebo n=131
Rasa (n, %)			
Azjatycka	14 (5,4%)	21 (8,0%)	6 (4,6%)
Czarna lub Afroamerykanie	7 (2,7%)	3 (1,1%)	6 (4,6%)
Biała	235 (90,4%)	233 (88,9%)	118 (90,1%)
Inna	4 (1,5%)	5 (1,9%)	1 (0,8%)
Płeć (n, %)			
Żeńska	152 (58,5%)	158 (60,3%)	78 (59,5%)
Męska	108 (41,5%)	104 (39,7%)	53 (40,5%)
Wiek (lata)			
Średnia (SD)	26,8 (7,48)	27,1 (8,13)	26,5 (7,67)
Zakres	18-52	18-63	18-59
Wskaźnik masy ciała			
Średnia (SD)	23,5 (4,48)	23,4 (4,36)	23,7 (4,21)
Zakres	16-44	15-44	16-40
Nasilenie bólu (NRS-PI)			
Średnia (SD)	5,7 (1,4)	5,5 (1,3)	5,6 (1,3)
4 ≤ NRS-PI ≤ 6 (n, %)	508 (77,8%)	196 (75,4%)	210 (80,2%)
NRS-PI > 6 (n, %)	144 (22,1%)	63 (24,2%)	52 (19,8%)

Tabela 1. Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych (populacja ITT). 4 ≤ NRS-PI ≤ 6 odpowiada umiarkowanemu nasileniu bólu; NRS-PI > 6 odpowiada ciężkiemu nasileniu bólu. NRS-PI: numeryczna skala oceny nasilenia bólu. Zaadaptowano z Tabela 2 z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

W zakresie TOTPAR6, będącego pierwszorzędowym punktem końcowym badania wykazano, że lek złożony zawierający tramadol i dexketoprofen (TRAM/ DKP) umożliwił skuteczniejsze, utrzymujące się w czasie złagodzenie bólu w okresie 6 godzin po podaniu leku niż lek złożony zawierający tramadol i paracetamol (TRAM/paracetamol) czy placebo. Średnia (odchylenie standardowe, SD) wartość TOTPAR6 odnotowana przez pacjentów w grupie TRAM/DKP wyniosła 13 (7,0), natomiast w grupie TRAM/paracetamol i placebo odpowiednio 9,2 (7,7) i 1,9 (3,9), wykazując statystycznie istotną przewagę ($p < 0,0001$) TRAM/DKP nad TRAM/paracetamol.

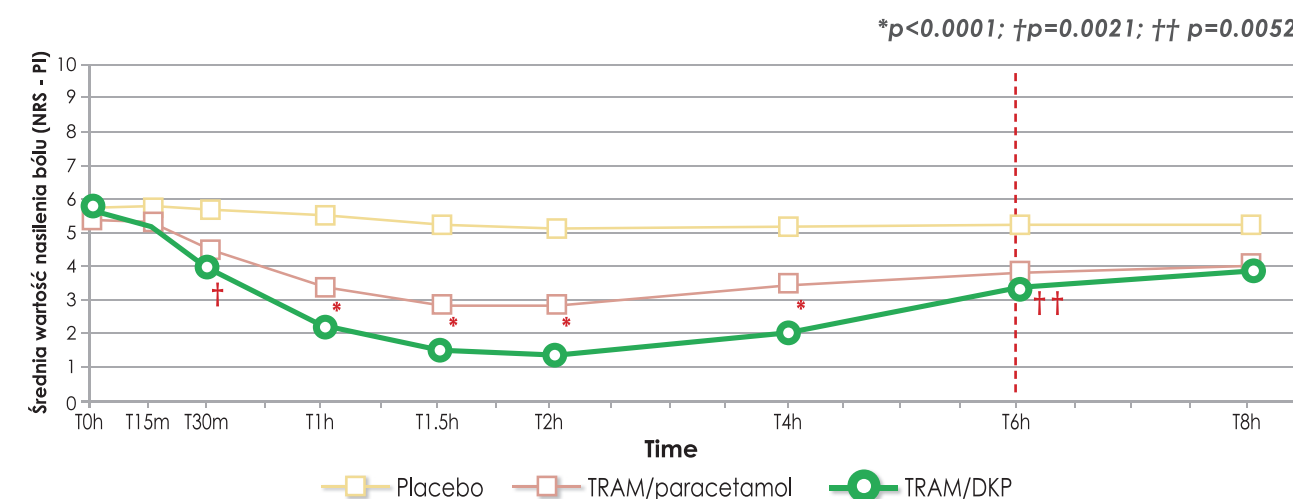


Ryc. 2. Średnia wartość TOTPAR po 6 godzinach (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz po 2, 4 i 8 godzinach w grupie TRAM/DKP ($n=260$), TRAM/paracetamol ($n=262$) i placebo ($n=131$), z pomiarem PAR w 5-punktowej skali oceny werbalnej (verbal rating scale, VRS) (0=brak złagodzenia bólu do 4=całkowite złagodzenie). * $p<0,0001$ TRAM/DKP w porównaniu z TRAM/paracetamol. Zaadaptowano z Ryc. 2 z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Statystycznie i klinicznie istotną przewagę TRAM/DKP nad TRAM/paracetamol wykazano zgodnie nie tylko w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (tzn. TOTPAR6), ale także w zakresie wszystkich innych parametrów zastosowanych w badaniu.

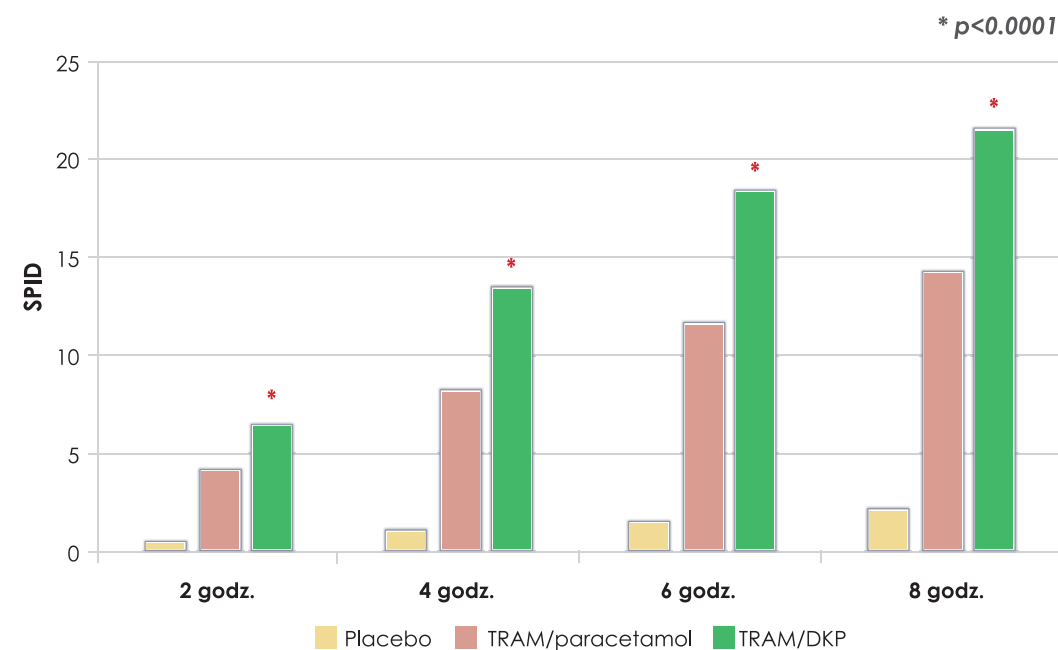
Drugorzędowe punkty końcowe

Analiza zmian w czasie średnich wartości PAR i PI wykazała, że lek złożony TRAM/DKP szybciej rozpoczynało działanie przeciwbólowe niż TRAM/paracetamol, a odnotowane różnice były statystycznie istotne już po 30 minutach po podaniu badanego leku. Ponadto u pacjentów w ramieniu TRAM/DKP konsekwentnie odnotowywano silniejsze działanie przeciwbólowe i mniejsze nasilenie bólu, wykazujące istotność statystyczną i kliniczną, we wszystkich zdefiniowanych punktach czasowych w okresie do 6 godzin po podaniu badanego leku, w porównaniu z ramionami w których podawano komparatory (Ryc. 3).



Ryc. 3. Zmiany w czasie średnich wartości PI w ciągu 8 godzin od podania badanego leku w grupie TRAM/DKP ($n=260$), TRAM/paracetamol ($n=262$) i placebo ($n=131$); PI mierzono w 11-punktowej numerycznej skali oceny (numerical rating scale, NRS) w zakresie od 0 (bez bólu) do 10 (najbardziej intensywny ból). * $p<0,0001$ TRAM/DKP w porównaniu z TRAM/paracetamol; † $p=0,0021$ TRAM/DKP w porównaniu TRAM/paracetamol; †† $p=0,0052$ TRAM/DKP w porównaniu TRAM/paracetamol. Zaadaptowano z Ryc. 4 z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Ponadto analiza nasilenia bólu (PI) z powtarzanymi pomiarami wykazała przewagę TRAM/DKP nad TRAM/paracetamol w całym 8-godzinny okresie oceny ($p=0,0009$). Jak przedstawiono na Ryc. 4, przewagę TRAM/DKP potwierdzono także na podstawie średnich wartości w zakresie głównego drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności SPID6.



Ryc. 4. Suma różnicy nasilenia bólu (sum of pain intensity difference, SPID) w ciągu 2, 4, 6 i 8 godzin. Analizy statystyczne przeprowadzono jedynie w celu porównania aktywnego leczenia (populacja ITT). Trzy ramiona terapeutyczne: TRAM/DKP (n=260), TRAM/paracetamol (n=262) i placebo (n=131). * $p<0,0001$ TRAM/DKP w porównaniu z TRAM/paracetamol. Opracowanie graficzne danych z Tabeli 3 z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

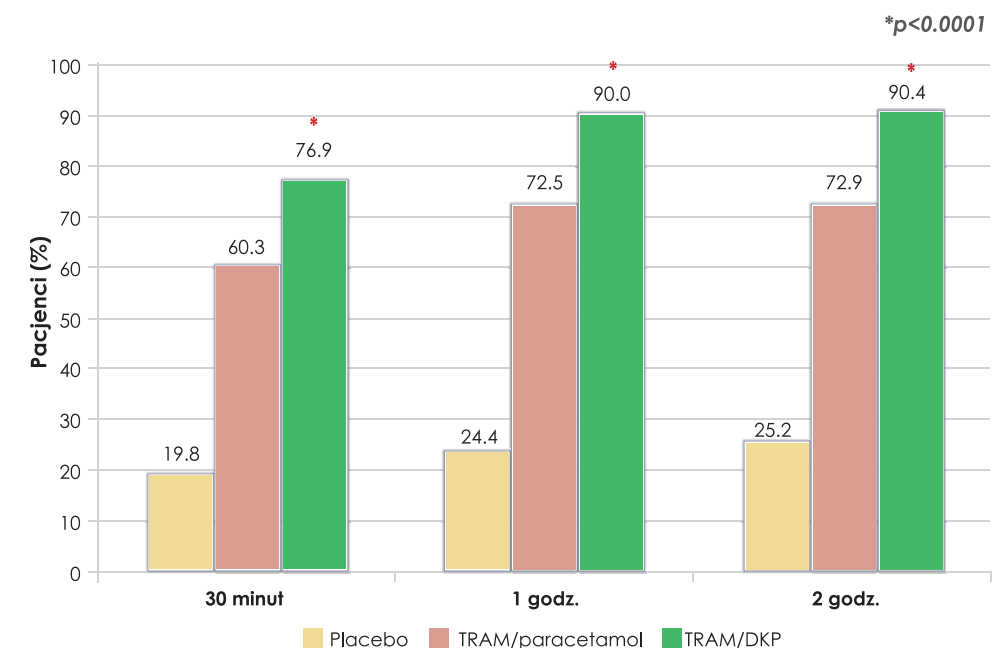
Odsetek max SPID w ciągu 2, 4, 6 i 8 godzin także potwierdza przewagę TRAM/DKP nad TRAM/paracetamol ($p<0,0001$).

W zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% maksymalnego TOTPAR najlepszy wynik uzyskano u pacjentów otrzymujących TRAM/DKP, których określono jako odpowiadających na leczenie: 71,2%, po 2 godzinach i 4 godzinach, 60,4% po 6 godzinach oraz 47,7% po 8 godzinach. W grupie otrzymującej TRAM/paracetamol odsetek chorych uzyskujących odpowiedź wyniósł 44,3%, 43,1%, 38,5% i 35,5% odpowiednio po 2 godzinach, 4 godzinach, 6 godzinach i 8 godzinach ($p<0,01$ w każdym punkcie czasowym). Wyższa skuteczność przeciwbólowa leku złożonego zawierającego TRAM/ DKP zapewniona była przez cały okres obserwacji, potwierdzając utrzymujące się działanie przeciwbólowe obserwowane we wcześniejszych badaniach klinicznych, oceniających skuteczność przeciwbólową po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego, histerektomii brzusznej oraz po operacji rekonstrukcyjnej całego stawu biodrowego.

Szybki początek działania jest bardzo ważną cechą leku przeciwbólowego, który ma być stosowany w leczeniu ostrego bólu.

Początek działania przeciwbólowego odnotowano statystycznie istotnie szybciej w grupie otrzymującej TRAM/DKP niż w grupie TRAM/paracetamol biorąc pod uwagę wszystkie związane

z tym drugorzędowe punkty końcowe (FPPAR, potwierdzone FPPAR i MPAR), oceniane w różnych okresach (30 minut, 1 godzina i 2 godziny po podaniu badanego leku). U statystycznie istotnie większego odsetka chorych w grupie otrzymującej TRAM/DKP odnotowano potwierdzone FPPAR w porównaniu z pacjentów w grupie TRAM/paracetamol: 76,9% vs 60,3% po 30 minutach, 90,0% vs 72,5% po 1 godzinie oraz 90,4% vs 72,9% po 2 godzinach ($p<0,0001$) (Ryc. 5).

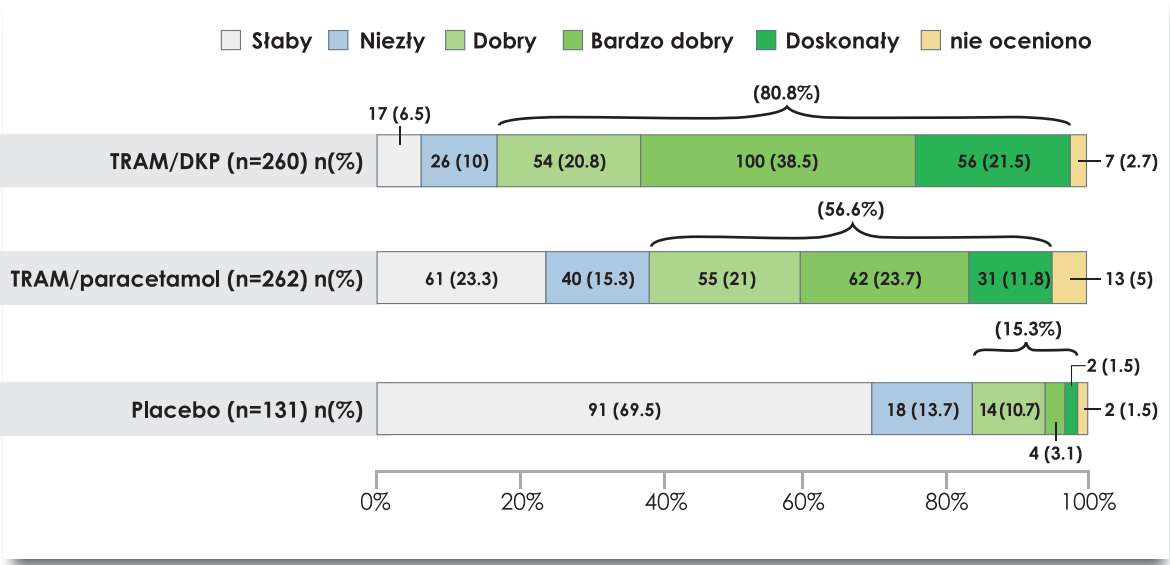


Ryc. 5. Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzone FPPAR w ciągu 30 minut, 1 godziny i 2 godzin. Trzy ramiona terapeutyczne: TRAM/DKP (n=260), TRAM/paracetamol (n=262) i placebo (n=131). * $p<0,0001$ TRAM/DKP w porównaniu z TRAM/paracetamol. Zaadaptowano z Ryc. 7 z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Wcześniejszy początek działania przeciwbólowego TRAM/DKP w porównaniu z TRAM/paracetamol może wynikać z szybkiej i wysokiej biodostępności deksketoprofenu, która w istotny sposób może wpływać na szybki początek działania leku złożonego zawierającego TRAM/DKP ^{1,2}.

Wyniki ogólnej oceny pacjentów (patient global evaluation, PGE) także wskazują na większe korzyści z leczenia skojarzonego zawierającego deksketoprofen i tramadol w porównaniu z leczeniem porównawczym. Jak przedstawiono na Ryc. 6 statystycznie istotnie więcej chorych w grupie otrzymującej TRAM/DKP (80,8%) oceniło badany lek jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” niż w grupie otrzymującej TRAM/paracetamol (56,6%) i placebo (15,3%).

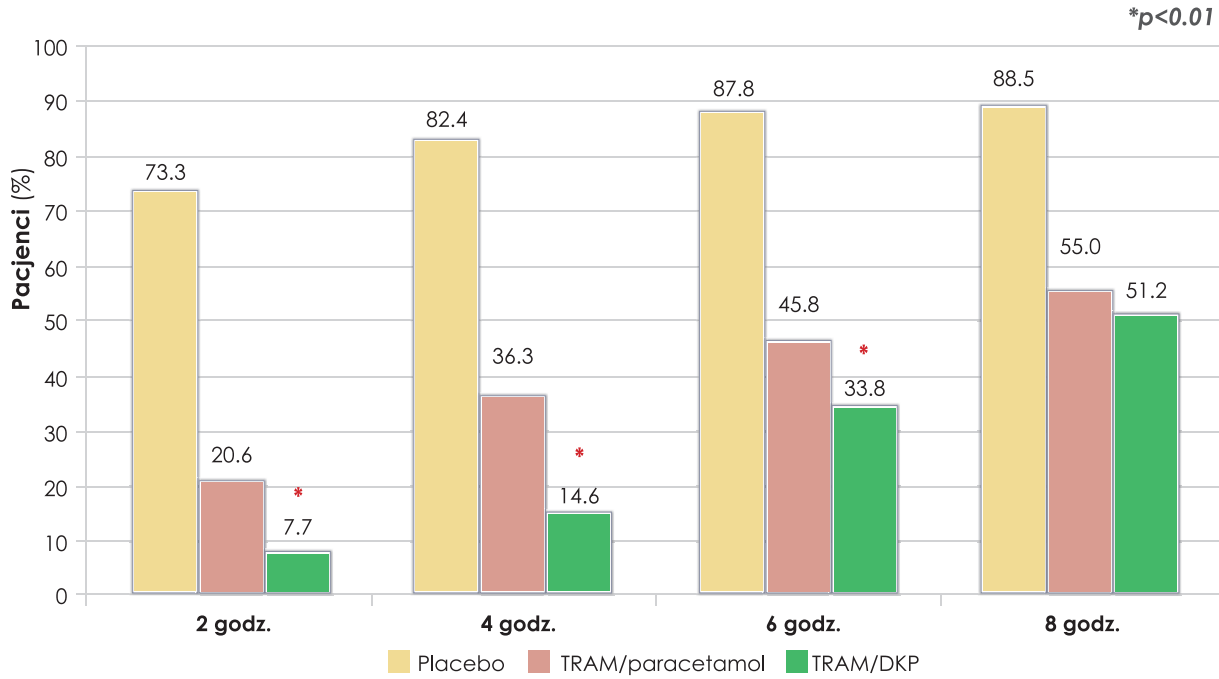
1. Rodriguez MJ i wsp. Exp Rev Neurother 2008;8:1625-1640
2. Mazzei P i wsp. Clin Therapeut 2015;37:124



Ryc. 6. Odsetek pacjentów, którzy ocenili badane leczenie jako słabe, nieźłe, dobre, bardzo dobre lub doskonałe w skali ogólnej oceny (patients' global evaluation, PGE) w poszczególnych ramionach terapeutycznych oraz na zakończenie 8-godzinnego okresu obserwacji lub w każdym momencie, kiedy pacjent stosował dodatkowy lek przeciwbólowy (rescue medication, RM). Zaadaptowano z Ryc. 11 w oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Analizując średnią ogólną ocenę pacjentów (wartość odchylenia standardowego) w poszczególnych ramionach terapeutycznych wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść TRAM/DKP ($p<0,0001$) 3,6 (1,14) w porównaniu z TRAM/paracetamol 2,8 (1,37) i placebo 1,5 (0,92).

Statystycznie mniej pacjentów w grupie otrzymującej TRAM/DKP wymagało podania leków ratujących (7,7% w ciągu 2 godz.; 14,6% w ciągu 4 godz.; 33,8% w ciągu 6 godz.) niż w grupie TRAM/paracetamol (20,6% w ciągu 2 godz.; 36,3% w ciągu 4 godz.; 45,8% w ciągu 6 godz.) ($p<0,01$). Większość pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo przyjmowała lek ratunkowy (73,3% w ciągu 2 godz.; 82,4% w ciągu 4 godz.; 87,8% w ciągu 6 godz.). Pacjenci w grupie otrzymującej TRAM/paracetamol szybciej przyjmowali lek ratujący niż pacjenci w grupie otrzymującej TRAM/DKP ($p=0,0373$).



Ryc. 7. Odsetek pacjentów przyjmujących po raz pierwszy ratunkowy lek przeciwbólowy (rescue medication, RM) w ciągu 2, 4, 6 i 8 godzin po przyjęciu badanego leku. Trzy ramiona terapeutyczne: TRAM/DKP (n=260), TRAM/paracetamol (n=262) i placebo (n=131). * $p<0,01$ TRAM/DKP w porównaniu z TRAM/paracetamol. Zaadaptowano z Ryc. 12 w oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Ocena bezpieczeństwa

Łącznie u 53 pacjentów (8,1%) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane leku (adverse drug reaction, ADR) (ogółem 97 ADR), jednak żadnego ADR nie określono jako ciężkie (Tabela 2).

	TRAM/DKP n=260	TRAM/paracetamol n=262	Placebo n=131	Łącznie n=653
Ogółem	43/22 (8,5%)	52/29 (11,1%)	2/2 (1,5%)	97/53 (8,1%)
Łagodne nasilenie	21/13 (5,0%)	26/17 (6,5%)	2/2 (1,5%)	49/32 (4,9%)
Umiarkowane	16/7 (2,7%)	24/16 (6,1%)	0/0 (0,0%)	40/23 (3,5%)
Poważne	6/3 (1,2%)	2/2 (0,8%)	0/0 (0,0%)	8/5 (0,8%)
Ciężkie ADR	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)

Tabela 2. Podsumowanie działań niepożądanych, łącznie i w poszczególnych grupach terapeutycznych. Wyniki wyrażono jako liczba zdarzeń/liczbę pacjentów (%) (Populacja bezpieczeństwa). Uwaga: odsetki obliczano uwzględniając liczbę pacjentów w odpowiedniej grupie terapeutycznej. Zaadaptowano z Tabeli 7 z oryginalnej publikacji wyników badania DAVID.

Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych (ADR) w poszczególnych grupach terapeutycznych. Ogólnie najczęstsze działania niepożądane (ADR) obejmowały wymioty (3,8%), nudności (3,4%), zawroty głowy (2,9%) i senność (2,1%). Nie odnotowano zgonów ani innych istotnych ADR. Nie obserwowano też klinicznie istotnych zmian w zakresie parametrów podstawowych czynności życiowych lub badaniu przedmiotowym w porównaniu ze stanem początkowym. Podsumowując, lek złożony zawierający TRAM/DKP był dobrze tolerowany, wykazując profil bezpieczeństwa i tolerancji w pełni odpowiadający obserwowanemu we wcześniejszych badaniach klinicznych.

Wyniki przedstawionego badania, bezpośrednio porównującego różne opcje terapeutyczne mogą pomóc lekarzowi w wyborze najwłaściwszego leku przeciwbólowego, w celu optymalizacji wyników leczenia pacjentów z ostrym bólem. Odnosi się to szczególnie do sytuacji, w których wyraźna staje się tendencja do unikania wczesnego stosowania silnych opioidów u pacjentów skarżących się na ostry ból o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Ograniczenie: w badaniu oceniono jednokrotną dawkę badanych leków, które poddano krótkotrwałej obserwacji pod kątem skuteczności przeciwbólowej; w kolejnych badaniach należałoby uwzględnić fazę dawek wielokrotnych, podawanych w dłuższym okresie.

Podsumowanie

Wyniki niniejszego badania potwierdziły, że doustny lek złożony zawierający chlorowodorek tramadolu i trometamol deksketoprofenu (75/25 mg) w stałych dawkach skuteczniej łagodzi umiarkowany i ciężki ból po chirurgicznym usunięciu zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego niż skojarzenie chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (75/650 mg).

Lek złożony z chlorowodorku tramadolu i trometamolu deksketoprofenu 75/25mg w stałych dawkach charakteryzuje się szybszym początkiem działania, silniejszym i trwałym w czasie działaniem przeciwbólowym oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Szybki początek działania przeciwbólowego deksketoprofenu wraz z jego aktywnością przeciwzapalną i w powiązaniu z długotrwałym działaniem tramadolu powoduje, że taka kombinacja stanowi wartościowe narzędzie w uzyskaniu multimodalnej analgezji.

Wyższa skuteczność przeciwbólowa leku zawierającego tramadol i deksetopfen TRAM/DKP jest efektem zrównoważonego i synergistycznego połączenia analgezji obwodowej i ośrodkowej, uzupełnionej działaniem przeciwzapalnym.

