

Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του οξέως πόνου. Μεταπτώση του οξέως σε χρόνιο πόνο



Αθηνά Βαδαλούκα, MD, PhD, FIPP

Αν Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Θεραπείας Πόνου και
Παρηγορικής Ιατρικής

Διευθύντρια Κέντρου Πόνου Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Προεδρος ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α

President of EuLAP

Hon. Secretary of WIP

ESRA Past President



Διακήρυξη της EFIC

2001

“... Ο πόνος είναι νόσος & έχει τα δικά της δικαιώματα...”

.

Current issues in postoperative pain management.

Rawal N [Eur J Anaesthesiol.](#) 2016

- Ο μετεγχειρητικός πονος δεν αντιμετωπίζεται σωστα για δεκαετιες!!
- Σε Ευρωπη και Αμερικη
- 50% μετα θωρακοτομη και μαστεκτομη
- Υποφερουν από μετεγχειρητικο πονο

**Μετεγχειρητικός
Επίμονος Πόνος**

```
graph TD; A[Μετεγχειρητικός  
Επίμονος Πόνος] --> B[Πρόβλημα  
μη αναγνωρισμένο]; B --> C[Ποιότητα Ζωής];
```

**Πρόβλημα
μη αναγνωρισμένο**

Ποιότητα Ζωής

Μετεγχειρητική Αναλγησία

Προϋπόθεση για ανάληψη δραστηριοτήτων



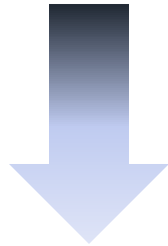
Μετεγχειρητική αποθεραπεία



- ✓ **Θνησιμότητα**
- ✓ **Παραμονή στο Νοσοκομείο**
- ✓ **Διάρκεια Ανάρρωσης**

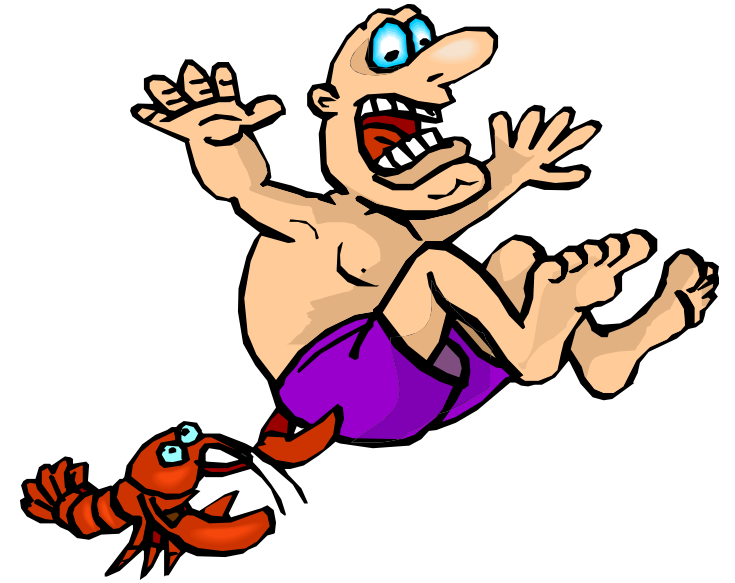
Πονος

Οξυς Μετεγχειρητικός Πονος



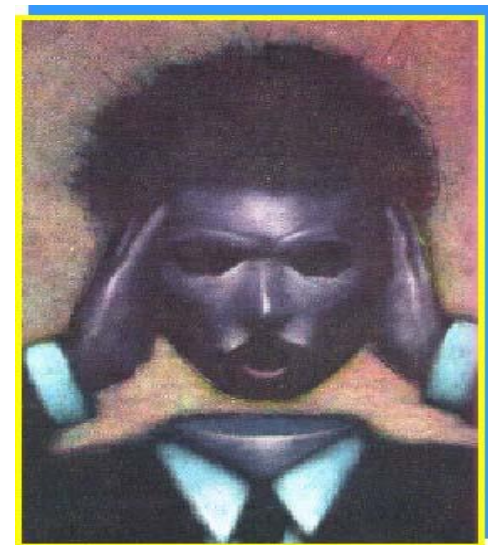
Προδιαθετει

Χρόνια Συνδρομα Πονου



Επιδημιολογία Μετάπτωσης Οξέος σε Χρόνιο Πόνο μετά από Χειρουργικές Επεμβάσεις

- Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις ενέχουν κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου σε ποσοστό 5 - 80%



*Breivik H. Transition of acute to chronic pain after surgery.
International forum of Pain Medicine, 2005;Abstracts pp 67 -69*

Επιδημιολογία Μετάπτωσης Οξέος σε Χρόνιο Πόνο μετά από Χειρουργικές Επεμβάσεις

■ Ακρωτηριασμοί άκρων	> 50%
■ Βουβωνοκήλη	19%
■ Θωρακοτομή	> 50%
■ Μαστεκτομή	≈ 50%
■ Επεμβάσεις ουροδόχου κύστης	3 – 5 %
■ Εκλεκτικές επεμβάσεις	27%
■ Τραυματισμοί νωτιαίου μυελού	50%

Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology 2000;93:1123-33

Παράγοντες Κινδύνου για Ανάπτυξη Χρόνιου Πόνου μετά από Χειρουργική Επέμβαση

- Ύπαρξη προεγχειρητικού πόνου
- Ηλικία
- Επανεπεμβάσεις
- Ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία
- Προσωπικότητα ασθενούς
(υπερενεργητική)
- Γενετικοί παράγοντες
- Ύπαρξη έντονου μετεγχειρητικού πόνου



Παραδοσιακός έλεγχος μετεγχειρητικού πόνου

- Παρακεταμόλη
- ΜΣΑΦ
- Οπιοειδή
- Συνοδα αναλγητικά



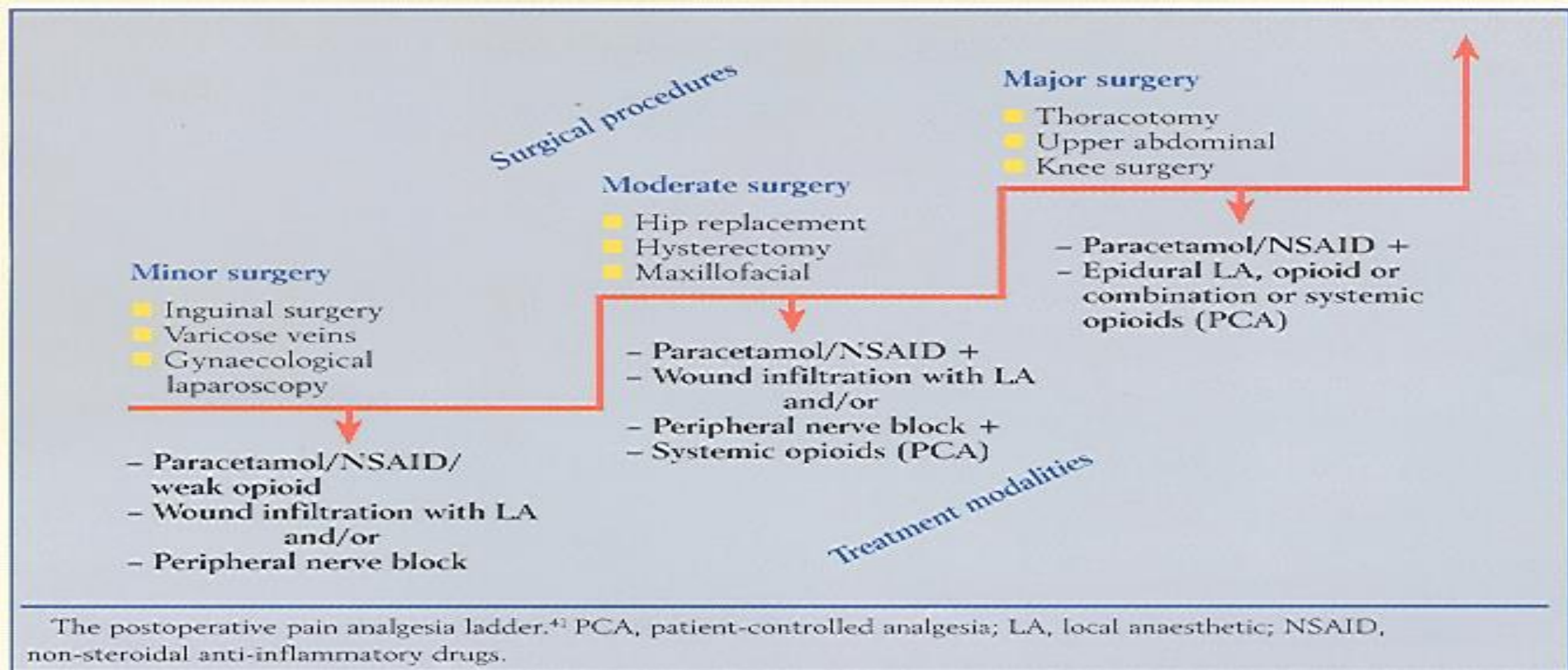
Επίτευξη ισορροπίας !!!



Παροχή
αποτελεσματι
κής
αναλγησίας /
αναισθησίας

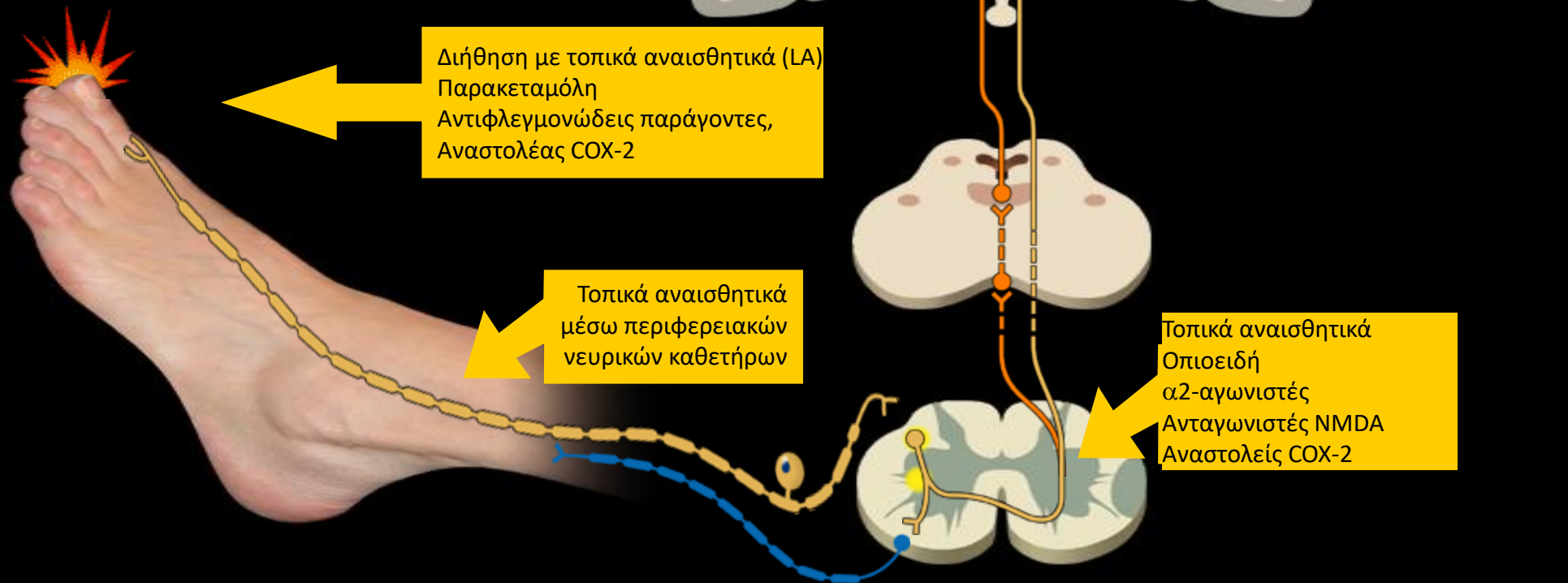
Πρόληψη των
παρενεργειών

The postoperative pain analgesia ladder



Αναλγητικά για Πολυπαραγοντική Αναλγησία

Συνδέει φάρμακα με διαφορετικούς
μηχανισμούς αναλγητικής δράσης σε όλα τα
στάδια του οδού του πόνου



Slide courtesy of Raymond Sinatra, MD and modified for educational purposes

Ο ρόλος των ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση του πόνου



Περιοχική αναλγησία

Οπιοειδή per os

Οπιοειδή παρεντερικά

Συνοδα αναλγητικά φαρμακα

PCA

ΜΣΑΦ

Ήπιος



Μέτριος



Ήπια Σοβαρός



Σοβαρός



Πολύ Σοβαρός

NSAIDs



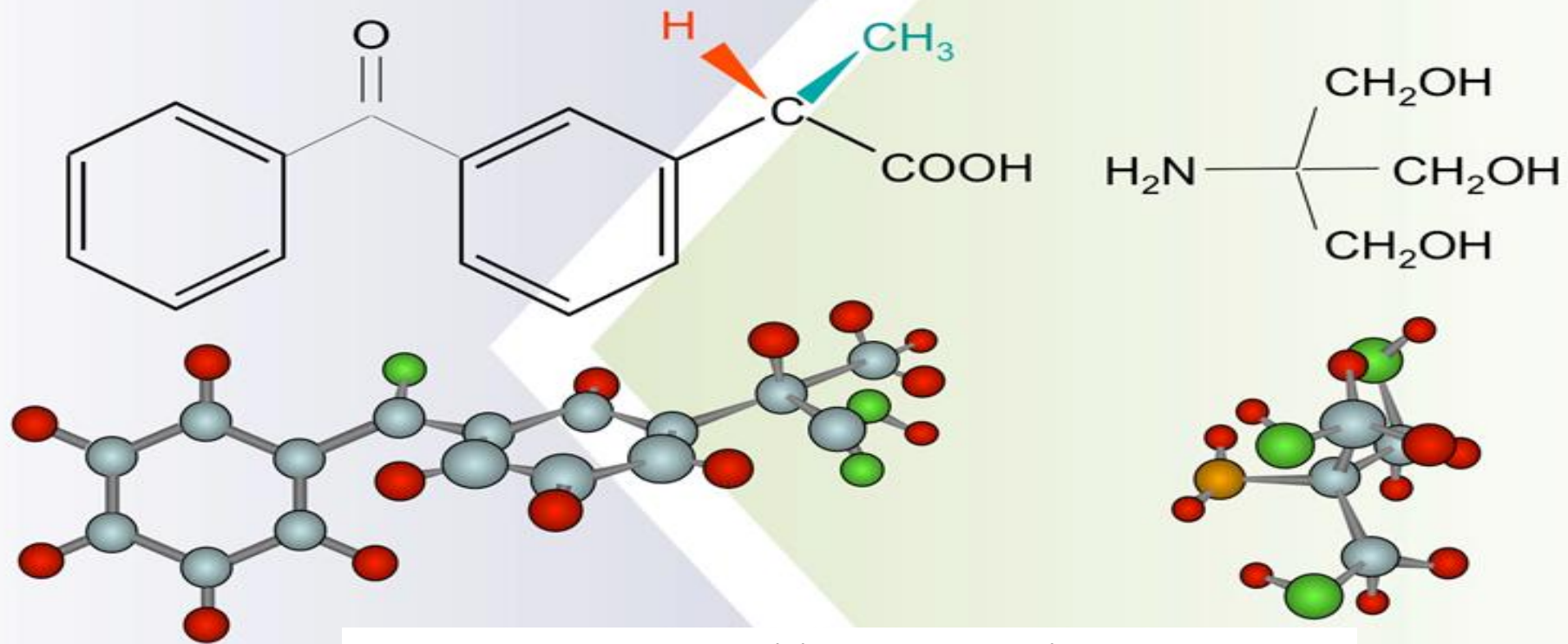
- Κλασσικα

Αναστολεις

- COX – 1 & COX - 2

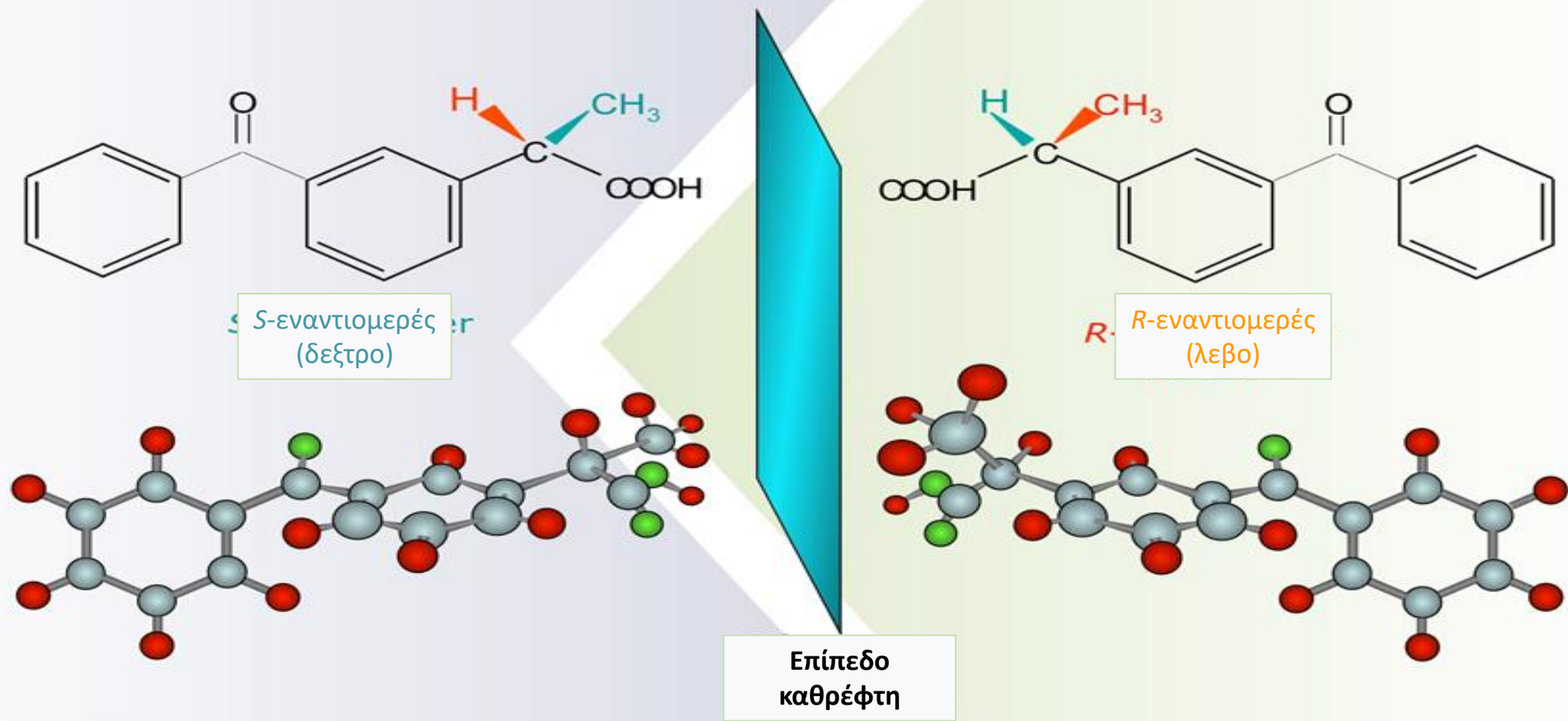
- Χρησιμοποιουνται για πανω από 100
χρονια

Θεραπεια
φλεγμονης, πονου, πυρετου



Υδατοδιαλυτό άλας της τρομεθαμίνης
και του S-(+)-2-(3-βενζουλφαινυλ)-προπιονικού.
(δεξιόστροφο εναντιομερές της κετοπροφαίνης)

S και *R* εναντιομερή της κετοπροφαίνης



Εναντιομερισμός και χειρομορφισμός

ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΝΟΣ ΕΝΑΝΤΙΟΜΕΡΟΥΣ ΜΣΑΦ

Η δραστηριότητα βρίσκεται σε ένα μόνο εναντιομερές:

Έλεγχος σε αναλγησία

Έλεγχος σε φλεγμονή

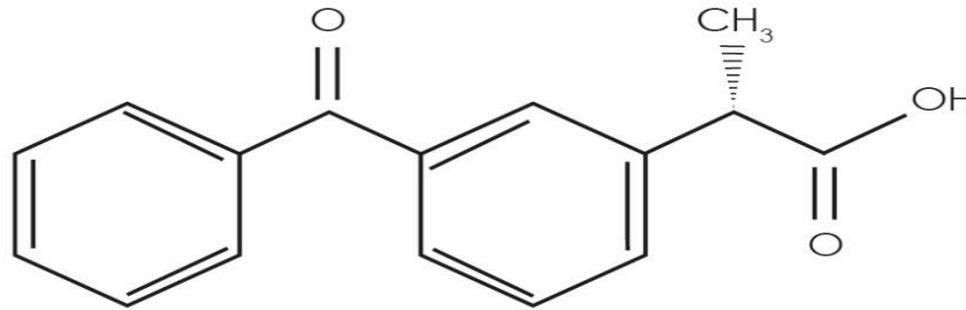
Το ανενεργό εναντιομερές δεν είναι αδρανές:

Υπερφορτώνει το μεταβολισμό

Έχει τη δική του τοξικότητα

Δεν υπάρχει βιοαναστροφή (μετατροπή από τον οργανισμό από ενεργό S (+) εναντιομερές στο ανενεργό R (-) εναντιομερές)

Δεξκετοπροφαίνη^{1,2}



• Διαχωρισμός του ανενεργού R (-) εναντιομερούς

- μείωση της μεταβολικής υπερφόρτωσης

• Σκεύασμα ως άλας τρομεθαμίνης → αυξημένη διαλυτότητα

- μειωμένος $T_{\max}$ → ταχεία έναρξη δράσης
- μειωμένη γαστρική παραμονή → λιγότερη έκθεση του βλεννογόνου σε ελεύθερο οξύ → ελάσσονα γαστρική έκθεση

¹Barbanoj MJ et al. Expert Rev Neurother 2008; 8: 1625-1640

²Enantyum SmPC



Δεξκετοπροφαίνη - Κλινικό προφίλ

Μοντέλο μελέτης	Αριθμός μελετών (Αριθμός ασθενών)	Δεξκετοπροφαίνη 25 mg έναντι της ουσίας σύγκρισης
Οδοντικός πόνος ¹⁻⁴	7 (994)	Μη κατώτερη της κετοπροφαίνης 50 mg, της ροφεκοξίμπης 50 mg Ανώτερη της διπυρόνης 575 mg
Μετεγχειρητικός πόνος ⁵⁻⁷	13 (2135)	Μη κατώτερη της τραμαδόλης 50 mg, του συνδυασμού παρακεταμόλης/κωδεΐνης 500+22.5 mg, της δικλοφενάκης 50 mg
Μυοσκελετικός πόνος (Οσφυαλγία) ⁸⁻¹¹	4 (936)	Μη κατώτερη της τραμαδόλης 50 mg, του συνδυασμού παρακεταμόλης/δεξτροπροξυφαίνης 400+30 mg, της δικλοφενάκης 50 mg
Αρθριτικός πόνος ^{12,13}	2 (300)	Μη κατώτερη της δικλοφενάκης 50 mg Ανώτερη της κετοπροφαίνης 50 mg

¹Moore R.A. et al. BMC Clin Pharmacol 2008; 8: 11

²McGurk M. et al. J Clin Pharmacol 1998; 38(12 Suppl):46S-54S

³Jackson I.D. et al. Br J Anaesth 2004; 92:675-680

⁴Bagán J.V. et al. J Clin Pharmacol 1998; 38(12 Suppl):55S-64S

⁵Schreiber M. Clinical Trial Report 1998

⁶Perez A. Clinical Trial Report 2002.

⁷Latarjet J. Clinical Trial Report 1998

⁸Kubler U. Clinical Trial Report 1999

⁹Castiaux. Clinical Trial Report 1999

¹⁰Granados J. Clinical Trial Report

¹¹Bourgeois P. Clinical Trial Report 1999

¹²Beltrán J. et al. J Clin Pharmacol 1998; 38(12 Suppl):74S-80S

¹³Marenco J.L. et al. Drug Invest 2000; 19:247-256



Δεξκετοπροφαίνη - Κλινικό προφίλ

Οδοντικός πόνος¹⁻⁴

- Τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με τη ροφεκοξίμπη 50 mg και την κετοπροφαίνη 50 mg
- Πιο αποτελεσματική από τη διπυρόνη 575 mg

Μετεγχειρητικός πόνος⁵⁻⁷

- Τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με την τραμαδόλη 50 mg, τη δικλοφενάκη 50 mg, τον συνδυασμό παρακεταμόλης 500 mg/κωδεΐνης 22,5 mg



¹Moore R.A. et al. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8: 11

²McGurk M., et al. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(12 Suppl):46S-54S

³Jackson I.D. et al. *Br J Anaesth* 2004; 92:675-680

⁴Begán J.V., et al. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(12 Suppl):55S-64S

⁵Schreiber M. *Clinical Trial Report* 1998

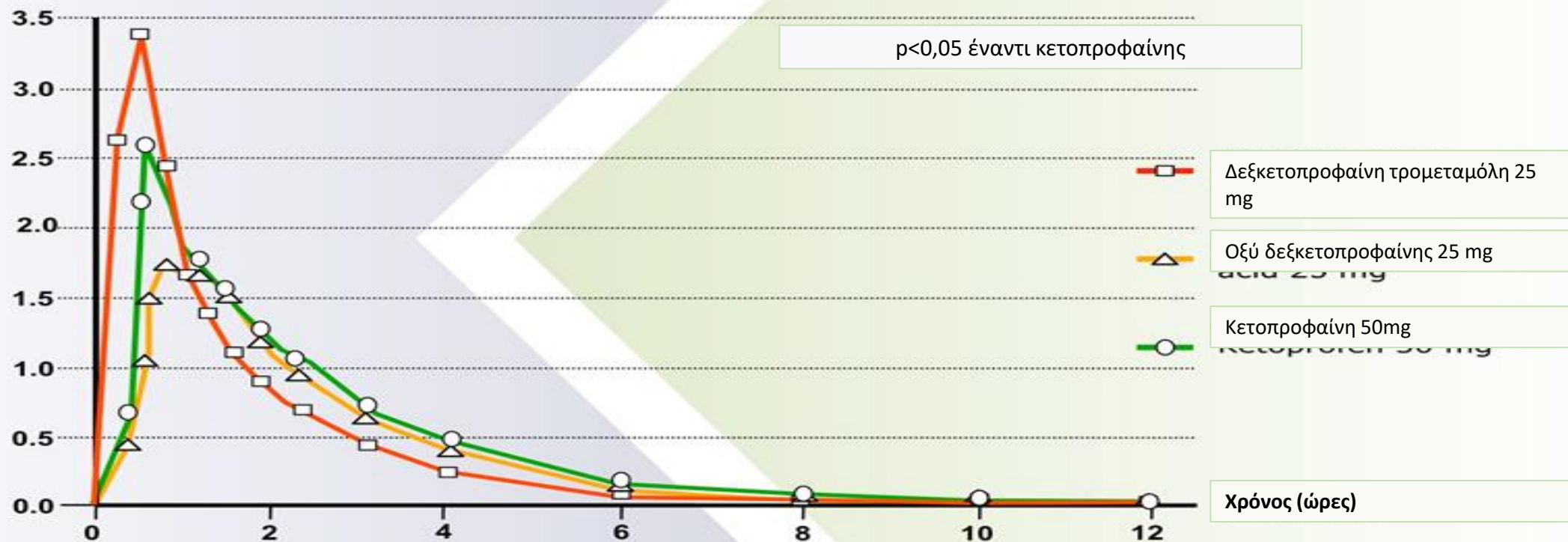
⁶Perez A. *Clinical Trial Report* 2002

⁷Latarjet J. *Clinical Trial Report* 1998

Φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης

Ταχεία υψηλά επίπεδα στο πλάσμα

Συγκέντρωση δεξκετοπροφαίνης πλάσματος (mg/l)



Σύνοψη της φαρμακοκινητικής της δεξκετοπροφαινικής τρομεταμόλης

- Η δεξκετοπροφαινική τρομεταμόλη απορροφάται ταχέως, φτάνοντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε βραχεία χρονική περίοδο
- Η ταχεία απορρόφηση συσχετίζεται με ταχύτερη έναρξη
- Η χορήγηση της δεξκετοπροφαίνης ως άλας τρομεθαμίνης είναι ταχύτερη από ό,τι ως ελεύθερο οξύ και της παρέχει πιο κατάλληλη για αναλγησία κινητική, λόγω της υψηλής C_{max} και του βραχέος T_{max}



- Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults.

Gaskell H, Cochrane Database Syst Rev. 2017



- Παρενεργειες ιδιες με Dexketoprofen(14%) placebo(10%)
(strong evidence)

Gaskell H, Cochrane Database Syst Rev. 2017

A review of dexketoprofen trometamol in acute pain



- 1) Έχει ταχεία έναρξη δράσης
- 2) Είναι καλά ανεκτό
- 3) Μειώνει την δόση χορήγησης των οπιοειδών
όταν χρησιμοποιείται σαν μέρος
πολυπαραγοντικής αναλγησίας στον οξύ πόνο

Intravenous dexketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial(200 pts) Demirozogul E,et al. Am J Emerg Med. 2019

-

Acetaminophen Hepatotoxicity. (46% of all ALF cases in the United States)

....mice demonstrated the formation of a reactive metabolite, which is responsible for hepatic glutathione depletion and initiation of the toxicity. This insight led to the rapid introduction of N-acetylcysteine as a clinical antidote.

Ramachandran A, Jaeschke H Semin Liver Dis. 2019 Mar

PCA morphine “gold standard”

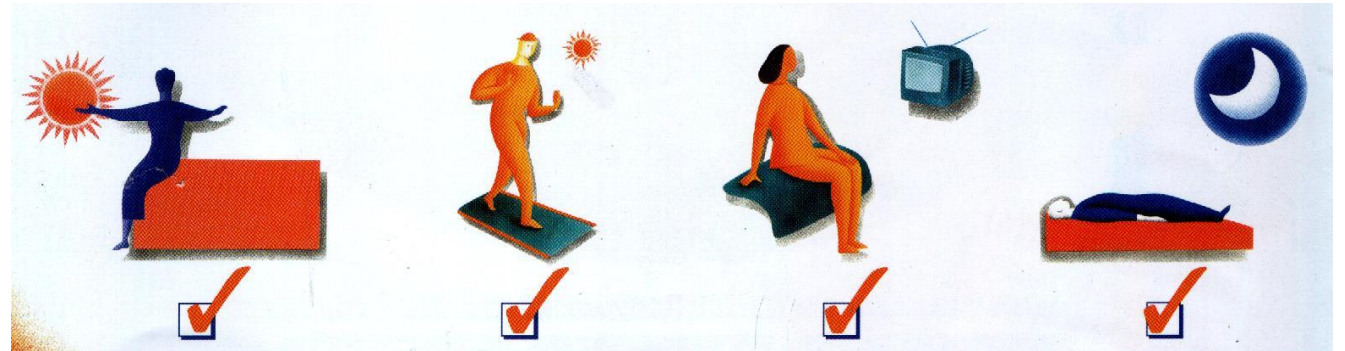


πόνος στην κινησιοθεραπεία



58% παρενεργειών

(έμετο, ναυτία, κατακράτηση
ούρων, καταστολή)



(Rawal N., 2004)

Οπιοειδη

Ανεπιθύμητες δράσεις

αναπνευστική καταστολή

Ανοχή (ανάγκης αύξησης της δόσης συνεχώς για τη λήψη της ίδιας επίδρασης)

Εθισμο

Δυσκοιλιότητα (μείωση στον αριθμό των εντερικών κινήσεων λόγω της επιβράδυνσης της εντερικής διέλευσης),

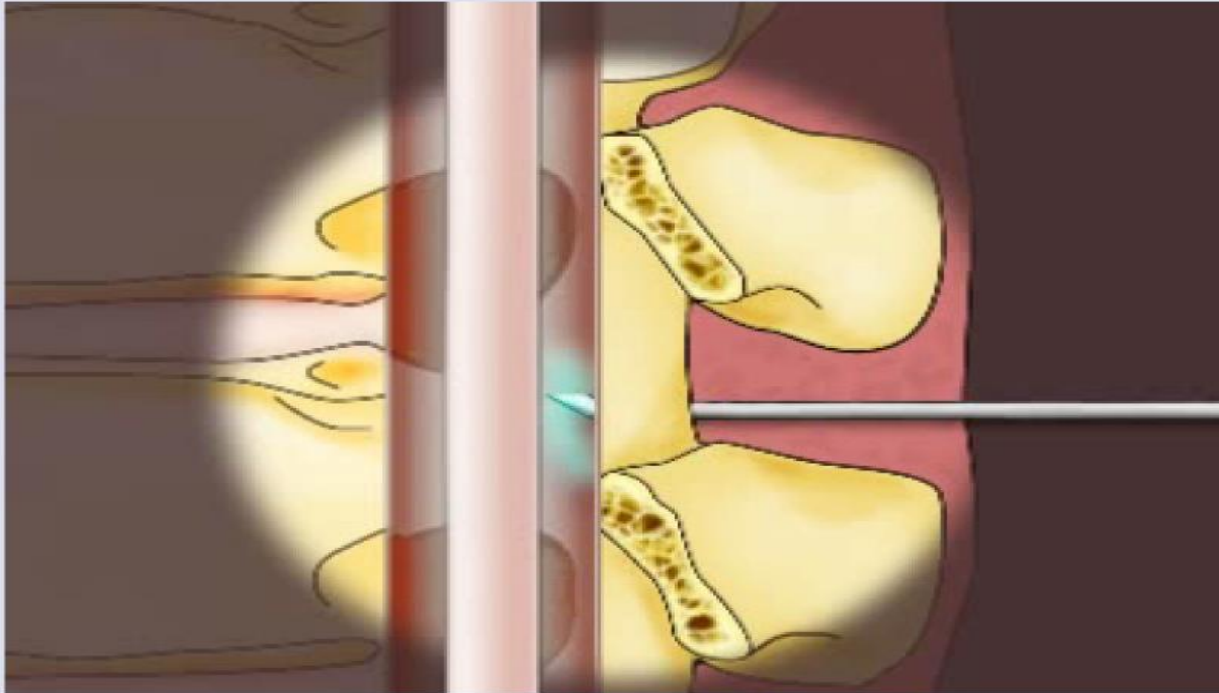
Κατακράτηση ούρων (χάλαση των ουρητήρων και της κύστης)

Κνησμό

Παρενέργειες οπιοειδων

- Καθυστερημενη ανανηψη
- Πιθανοτης όχι απολυτως ελεγχομενου πονου κατά την κινηση

Epidural analgesia

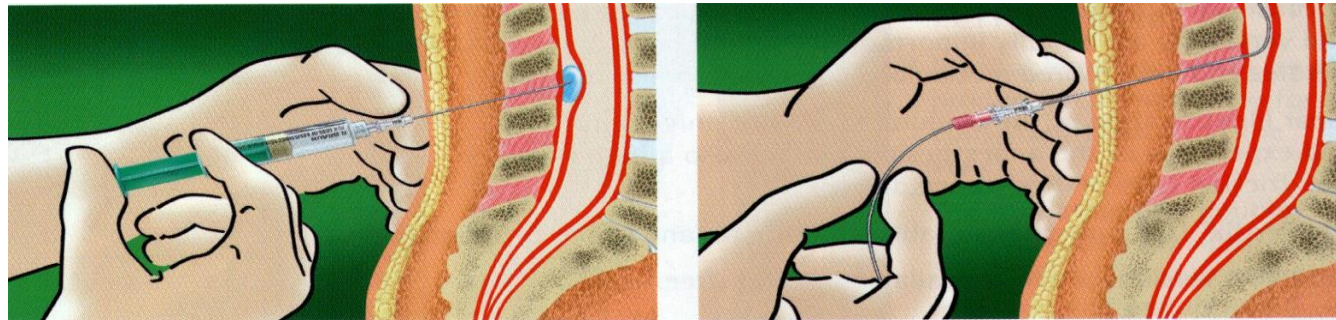


- Continuous epidural analgesia with local anaesthetics may become less effective over time
- Combination with opioids may provide better analgesia but is associated with risk of side effects



Συνοδα Αναλγητικά στην Περιοχική Αναισθησία

- Οπιοειδη
- A2 αγωνιστες
- NMDA receptor antagonists



Βελτιωνουν την περιοχικη

Continuous peripheral nerve blocks

have less side effects*



photo D.S

*(20% nausea versus 47% with i.v. PCA)



Γκαμπαπεντινοειδή

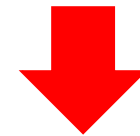
- Γκαμπαπεντίνη - Πρεγκαμπαλίνη
- Δρα στην αντλία νατρίου στα περιφερικά νευρικά κύτταρα
- Αναστέλλει την υπεραλγησία μετεγχειρητικά
- Τροποποιεί τη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων
- Μπορεί να αποτρέψει επίμονο μετεγχειρητικό πόνο σε 3-6 μήνες
- Μπορεί να μειώσει την ένταση του πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών

Αναλγητικοί συνδυασμοί

- Γενική σύσταση για μέτριο / σοβαρό πόνο: Συνδυασμός οπιοειδούς / μη οπιοειδούς αναλγητικού
- Παρακεταμόλη + Οπιοειδή (κωδεΐνη / τραμαδόλη / μορφίνη)



- Λιγότερο αποτελεσματικό από τα ΜΣΑΦ
- Ηπατοτοξικότητα



Συνδυασμός των **NSAID + οπιοειδών** θα ήταν μια **καλύτερη** εναλλακτική λύση

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Σκεπτικό για το συνδυασμό φαρμάκων

- Φαρμακοδυναμική
 - Ο συνδυασμός της δεξκετοπροφαινικής τρομεταμόλης και της υδροχλωρικής τραμαδόλης οδηγεί σε ισορροπημένη περιφερική-κεντρική αναλγησία
- Φαρμακοκινητική
 - Η δεξκετοπροφαινική τρομεταμόλη διαθέτει ταχεία έναρξη δράσης ενώ η υδροχλωρική τραμαδόλη παρέχει αναλγησία μακράς διάρκειας

¹Moore RA et al. *BMC Anaesthesiol.* 2016; 16:9

²Barbanoj et al. *Exp Rev* 2008; 8:1625-1640

³Scott LJ et al. *Drugs.* 2000; 60: 139-176

Θεραπεία συνδυασμού

Η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADR) είναι ένας από τους στόχους της πολυτροπικής αναλγησίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μειωθούν:

- μετά από τη μείωση της δόσης → οι συνδυασμοί απαιτούν χαμηλότερες δόσεις μεμονωμένων αναλγητικών¹⁻³
- εξαιτίας των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των συνδυασμένων φαρμάκων
 - Τα ΜΣΑΦ ανταγωνίζονται τη δυσκοιλιότητα της τραμαδόλης στις προκλινικές μελέτες⁴

¹Buvanendran A, et al. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22:588–593

²Curatolo M et al. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2002. 16: 507-519

³Ortiz MI et al. *Pain Res and Treatment*. 2012

⁴Planas E et al. *Eur J Pharmacol*. 2003; 482: 223-226

⁵Burness CB et al. *Drugs*. 2014 ; 74: 353-375

Συγκριτικός πίνακας οπιοειδών¹

	Αναλγητική επίδραση	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Μορφίνη ²	μ αγωνιστής, μέτριο οπιοειδές	Καταστολή, βραδυκαρδία, εξάρτηση, δυσκοιλιότητα
Οξυκωδόνη ²	Ισχυρό οπιοειδές	Βλέπε μορφίνη
Κωδεΐνη ²	Ασθενές οπιοειδές	Βλέπε μορφίνη (η αναλγητική επίδραση προκύπτει από τη μετατροπή του σε μορφίνη)
Τραμαδόλη ^{2,3}	Ασθενής μ αγωνιστής Αναστολέας επαναπρόσληψης μονοαμίνης (5-HT και NA)	Λιγότερο συχνή αναπνευστική καταστολή σε σχέση με τη μορφίνη ² και δυσκοιλιότητα ³

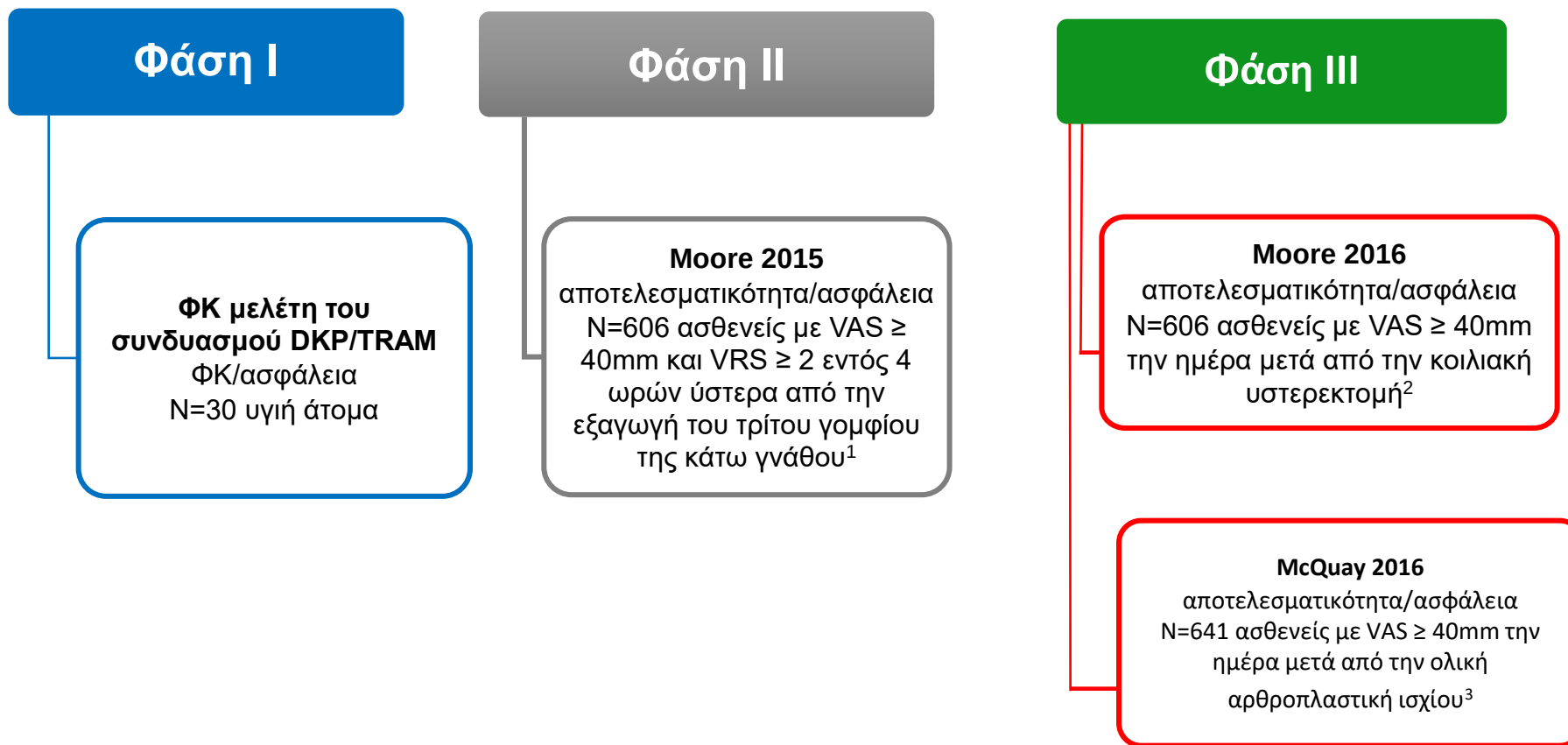


¹ Inturrisi CE. Clin J Pain 2002; 18(4 Suppl): S3-S13

² Brunton L et al. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2008, New York, Mc Graw Hill

³ Scott L et al. Drugs. 2000; 60(1): 120-176

Κλινική ανάπτυξη του Skudexa[®] (ΔΕΞΚΕΤΟΠΡΟΦΑΙΝΗ/ ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ)



PK, Pharmacokinetic

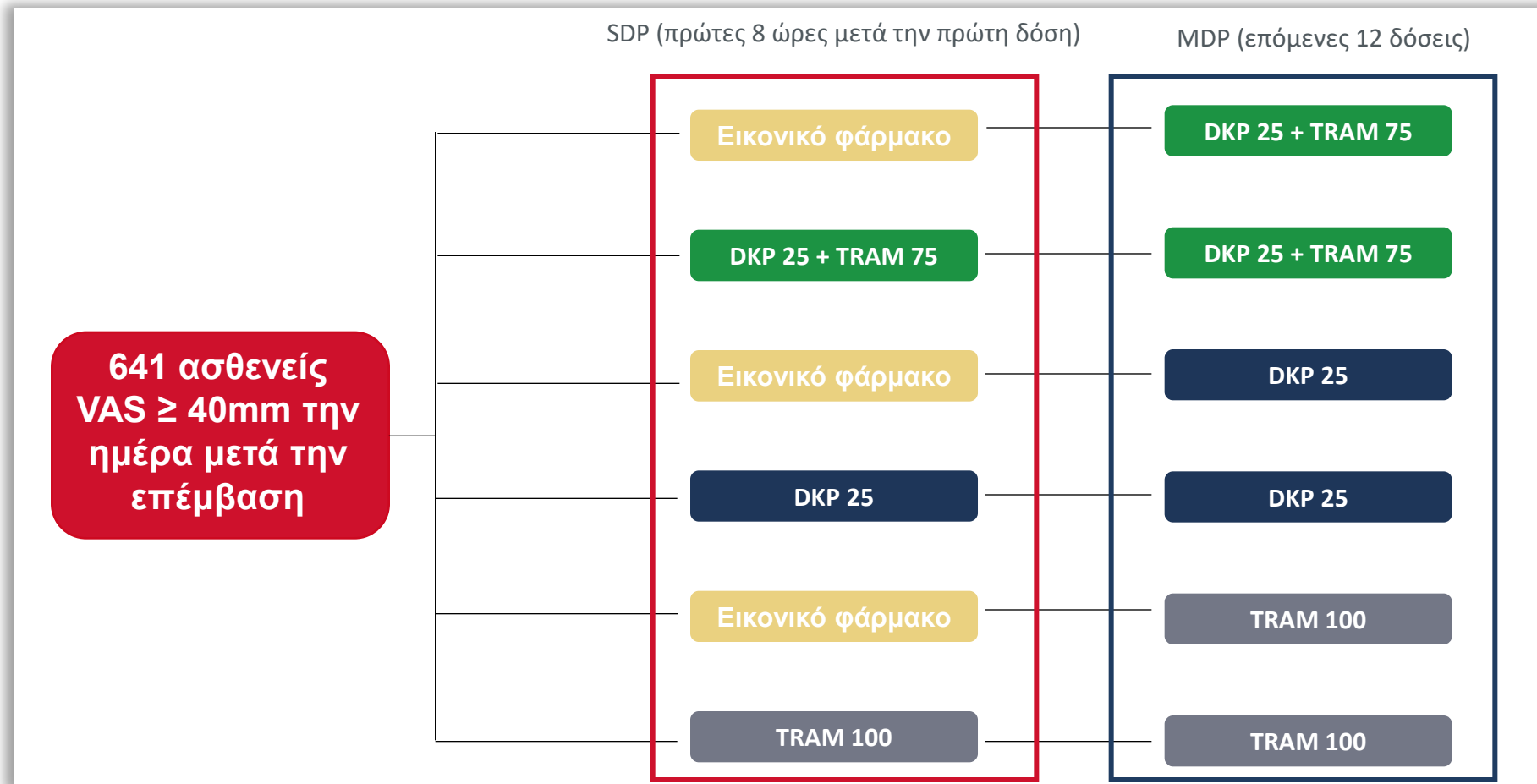
¹Moore RA et al. *J Headache and Pain*. 2015; 16:60

²Moore RA et al. *BMC Anesthesiol*. 2016; 16:9

³McQuay HJ et al. *Br J Anaesthesiol* 2016; 116: 269-276

McQuay 2016 μελέτη αρθροπλαστικής ισχίου: σχεδιασμός μελέτης

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική, παράλληλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο/δραστική ουσία, εφάπαξ/πολλαπλών δόσεων, μελέτη φάσης III

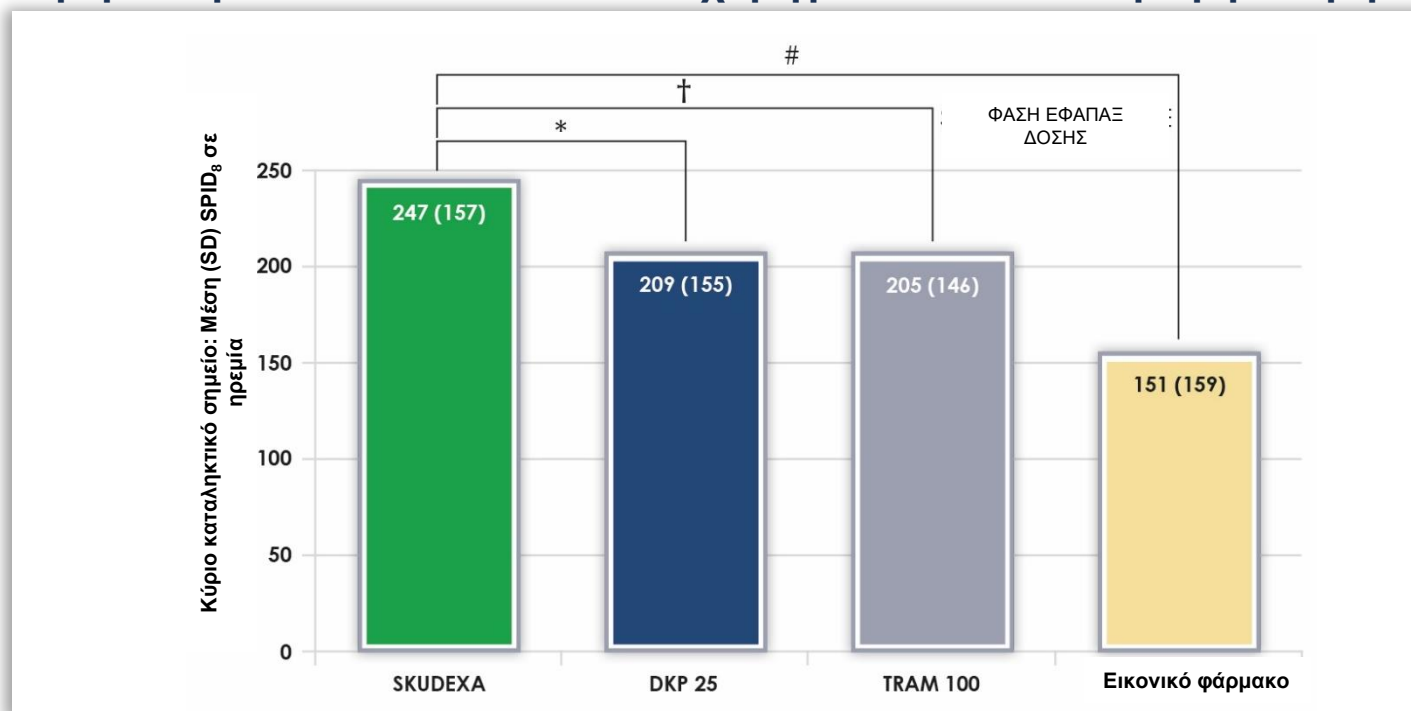


SDP, φάση εφάπαξ δόσης; MDP, φάση πολλαπλών δόσεων

¹McQuay HJ et al. Br J Anaesthesia 2016; 116:269-276

McQuay 2016 μελέτη αρθροπλαστικής ισχίου: κύριο καταληκτικό σημείο

Το SKUDEXA παρέχει αναλγητική επίδραση σημαντικά μεγαλύτερη από αυτές των μεμονωμένων συστατικών που χορηγούνται σε ίδια ή υψηλότερη δόση

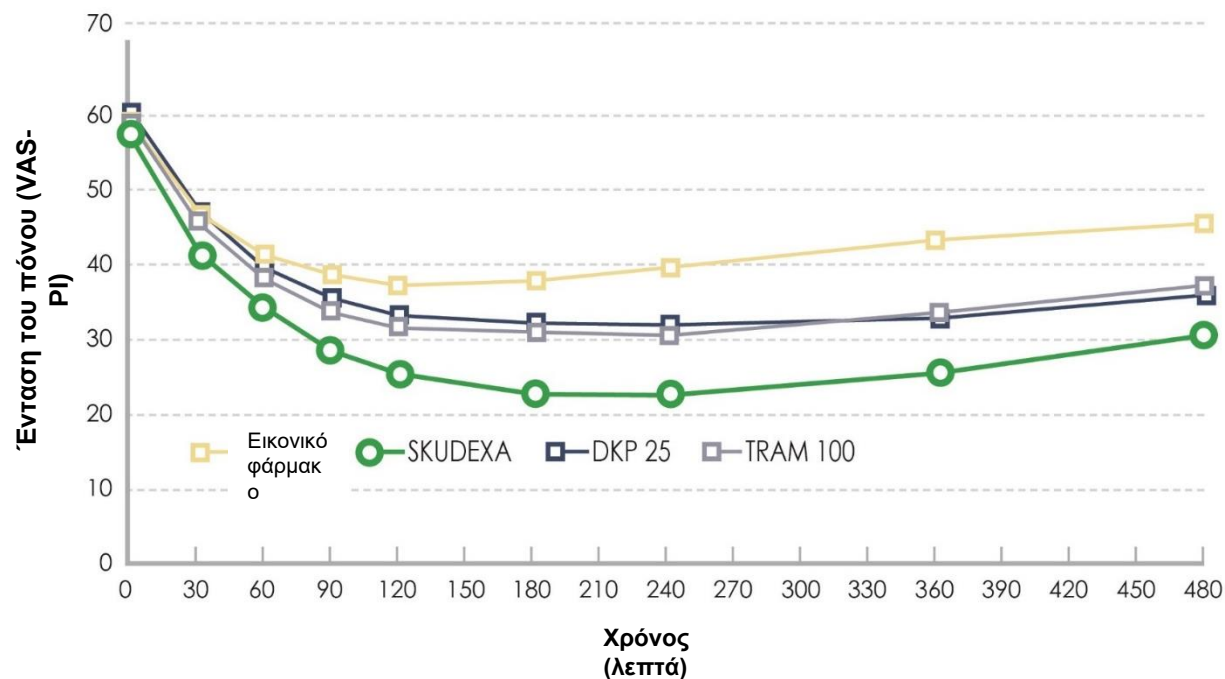


641 ασθενείς προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε πρότυπη μονόπλευρη ολική αρθροπλαστική ισχίου λόγω οστεοαρθρίτιδας οι οποίοι βιώνουν πόνο σε κατάσταση ηρεμίας τουλάχιστον μέτριας έντασης (PI-VAS) την ημέρα μετά από την επέμβαση, 1 ή 2 ώρες ύστερα από την διακοπή της μετεγχειρητικής αναλγησίας τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν δεκατρείς διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου πέντε ημερών. **Κύριο καταληκτικό σημείο: SPID₈ = αθροιστικές διαφορές στην ένταση του πόνου για 8 ώρες**

*σημαντικά καλύτερη από αυτή της DKP ($p=0,019$) και της †TRAM ($p=0,012$); #άνωτερη του εικονικού φαρμάκου ($p<0,05$). DKP 25, δεξκετοπροφαίνη 25 mg; TRAM 100, τραμαδόλη 100 mg

McQuay 2016 μελέτη αρθροπλαστικής ισχίου δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Για 8 ώρες σε κατάσταση ηρεμίας οι ασθενείς που λαμβάνουν το SKUDEXA ανέφεραν χαμηλότερη PI σε σχέση με εκείνους που έλαβαν τα συστατικά ως μονοθεραπεία

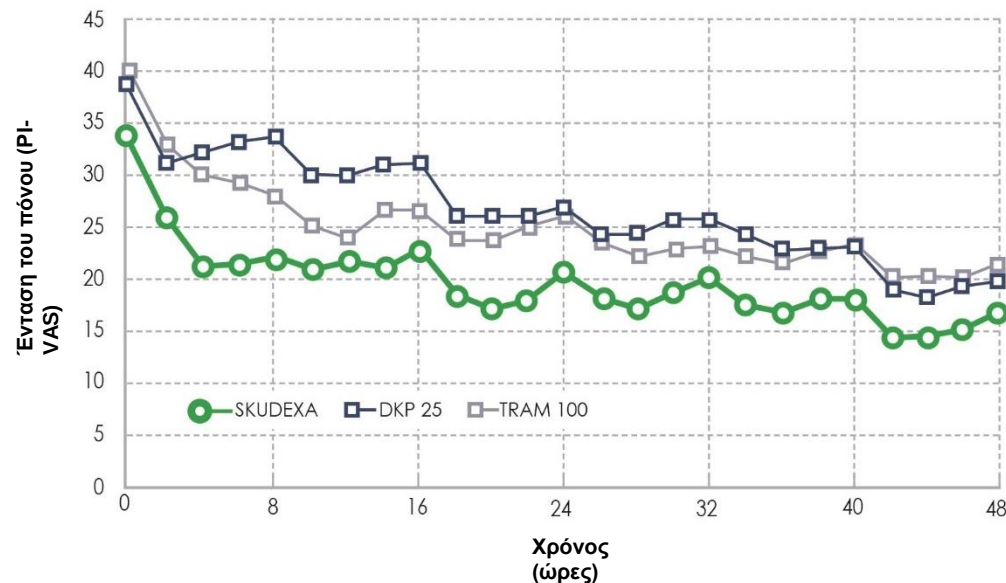


641 ασθενείς προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε πρότυπη μονοιλεωρή υλική αρθροπλαστική ισχίου λόγω οστεοαρθρίτιδας οι οποίοι βιώνουν πόνο σε κατάσταση ηρεμίας τουλάχιστον μέτριας έντασης (PI-VAS) την ημέρα μετά από την επέμβαση, 1 ή 2 ώρες ύστερα από την διακοπή της μετεγχειρητικής αναλγησίας τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν δεκατρείς διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου πέντε ημερών. **Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Παρατηρούμενη PI-VAS σε κατάσταση ηρεμίας για την εφάπαξ δόση (πρώτες 8 ώρες)**

DKP 25, δεξκετοπροφαίνη 25 mg; TRAM 100, τραμαδόλη 100 mg

McQuay 2016 μελέτη αρθροπλαστικής ισχίου δευτερεύον καταληκτικό σημείο

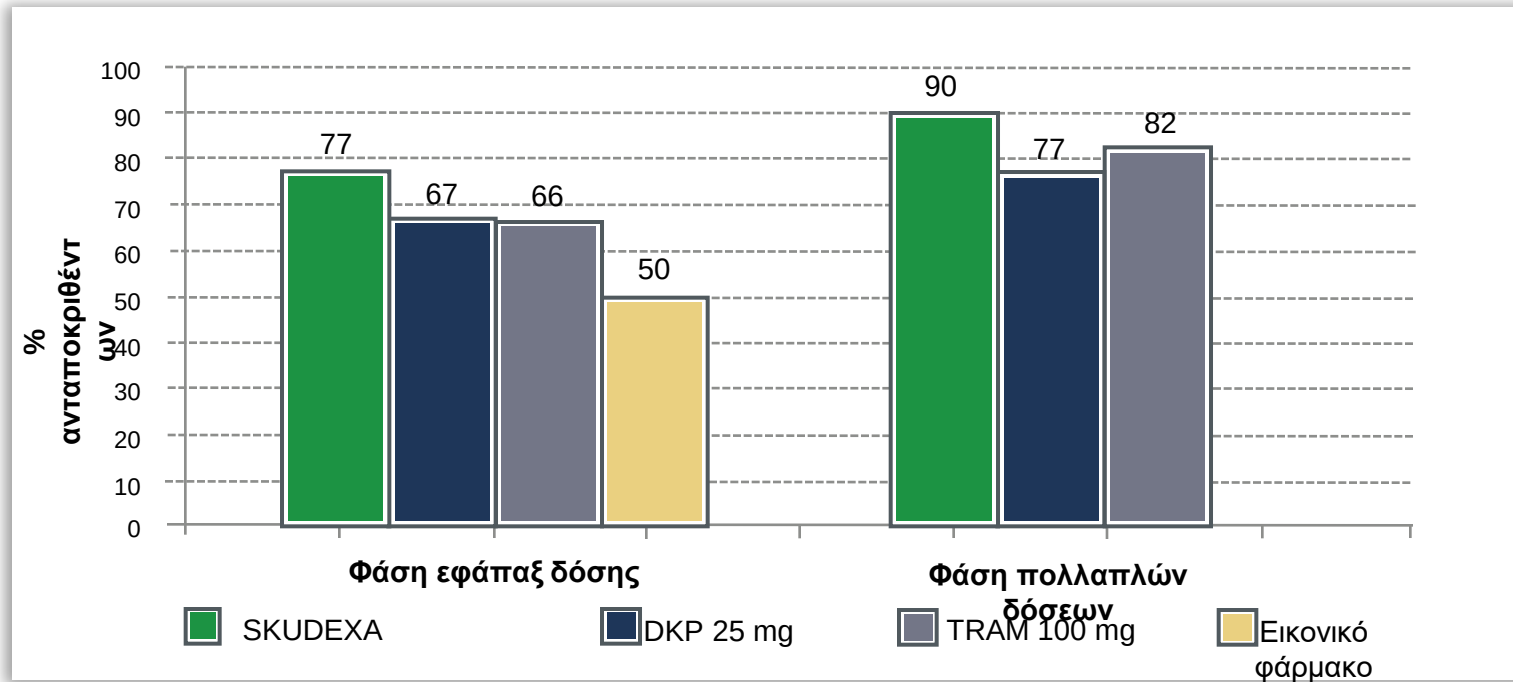
Για 48 ώρες σε κατάσταση ηρεμίας οι ασθενείς που λαμβάνουν το SKUDEXA ανέφεραν χαμηλότερη PI σε σχέση με εκείνους που έλαβαν τα συστατικά ως μονοθεραπεία



641 ασθενείς προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε πρότυπη μονόπλευρη ολική αρθροπλαστική ισχίου λόγω οστεοαρθρίτιδας οι οποίοι βιώνουν πόνο σε κατάσταση ηρεμίας τουλάχιστον μέτριας έντασης (PI-VAS) την ημέρα μετά από την επέμβαση, 1 ή 2 ώρες ύστερα από την διακοπή της μετεγχειρητικής αναλγησίας τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν δεκατρείς διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου πέντε ημερών. **Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Παρατηρούμενη PI-VAS σε κατάσταση ηρεμίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών της φάσης πολλαπλών δόσεων από τη θεραπεία (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς)**
DKP 25, δεξκετοπροφαίνη 25 mg; TRAM 100, τραμαδόλη 100 mg

McQuay 2016 μελέτη αρθροπλαστικής ισχίου δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Για την φάση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων, οι ανταποκριθέντες PI (μέση PI-VAS < 40)
ήταν ανώτεροι στην ομάδα του SKUDEXA



641 ασθενείς προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε πρότυπη μονόπλευρη ολική αρθροπλαστική ισχίου λόγω οστεοαρθρίτιδας οι οποίοι βιώνουν πόνο σε κατάσταση ηρεμίας τουλάχιστον μέτριας έντασης (PI-VAS) την ημέρα μετά από την επέμβαση, 1 ή 2 ώρες ύστερα από την διακοπή της μετεγχειρητικής αναλγησίας τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν δεκατρείς διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου πέντε ημερών.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Ποσοστό PI ανταποκριθέντων (επίτευξη μίας μέσης PI-VAS <40 σε κατάσταση ηρεμίας
DKP 25, δεξκετοπροφαίνη 25 mg; TRAM 100, τραμαδόλη 100 mg

Κοιλιακή υστερεκτομή¹⁻³

- ❖ Η κοιλιακή υστερεκτομή είναι μία γυναικολογική επέμβαση που συχνά σχετίζεται με πόνο
- ❖ Η κοιλιακή υστερεκτομή είναι ένα αναγνωρισμένο μοντέλο μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου
- ❖ Γίνεται αντιληπτή ως σπλαχνικός αλγαισθητικός πόνος, όταν οι σπλαχνικές προσαγωγές ίνες εμπλέκονται στον κοιλιακό χειρουργικό πόνο.
- ❖ Η βέλτιστη αντιμετώπιση αποσκοπεί στην ταχεία ανάκαμψη του ασθενούς και την αποφυγή μακροπρόθεσμων επιπτώσεων.



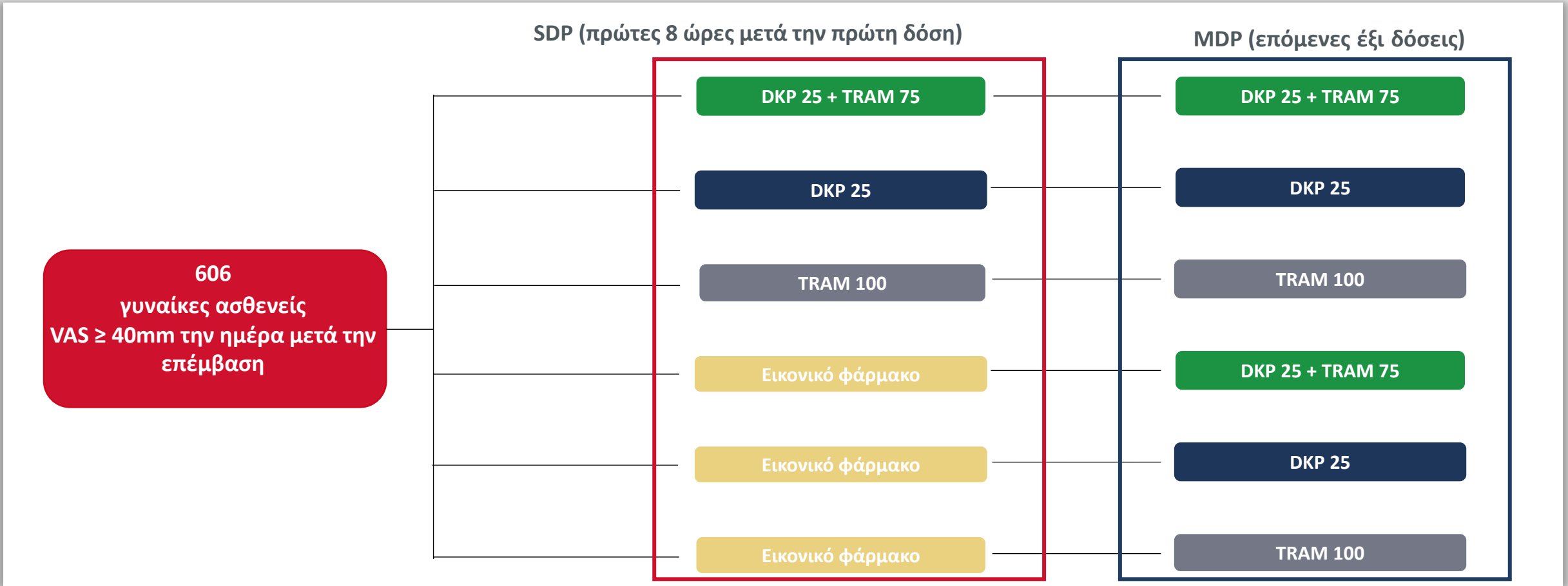
¹Calderon M. et al. www.intechopen.com

²Azari L et al. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2013. 68: 215-227

³Singla NK, et al. *Pain* 2014. 155: 441-456.

Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής: σχεδιασμός μελέτης

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική, παράλληλη, ενεργά ελεγχόμενη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, εφάπαξ/πολλαπλών δόσεων, μελέτη φάσης III



SDP, φάση εφάπαξ δόσης; MDP, φάση πολλαπλών δόσεων

¹Moore RA et al. BMC Anesthesiol 2016; 16:9



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής¹

🎯 Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού

- εισαγωγή → γυναίκες, ηλικίας 18 έως 75 ετών, προγραμματισμένες να υποβληθούν σε υστερεκτομή για καλοήθεις καταστάσεις. Μετεγχειρητικός πόνος μέτριας έως σοβαρής έντασης την ημέρα μετά από την επέμβαση.
- αποκλεισμός → γυναίκες που θηλάζουν, αλλεργία ή αντενδείξεις φαρμάκων, νεφρική, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, επιληψία, κατάχρηση αλκοόλ/φαρμάκων, ταυτόχρονη χρήση αναλγητικών

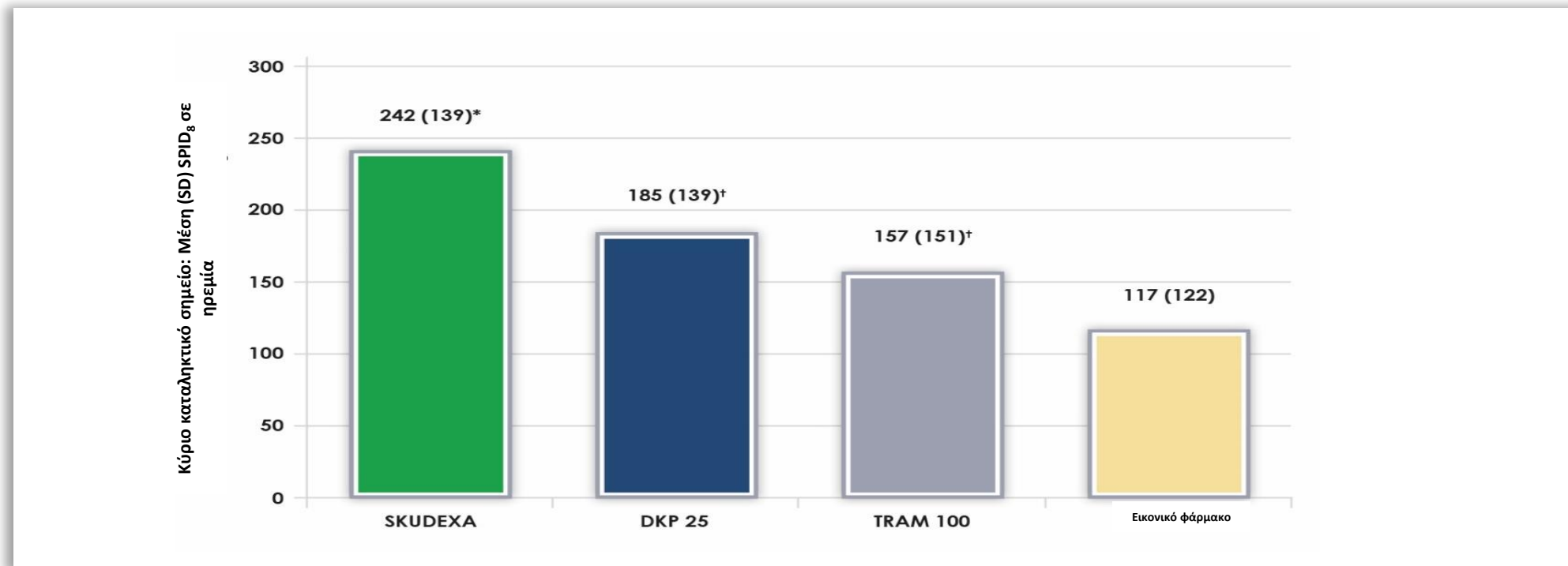
🎯 Κλινικά καταληκτικά σημεία

- κύριο → SPID σε κατάσταση ηρεμίας για ένα διάστημα 8 ωρών
- δευτερεύον → μέσες βαθμολογίες PI (VAS), μέση SPID, μέση % max SPID, % των PI ανταποκριθέντων, μέσες βαθμολογίες PAR, μέση TOTPAR, % των PAR ανταποκριθέντων, χρήση RM, χρόνος έως τη χρήση RM, PGE.



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής κύριο καταληκτικό σημείο¹

Το SKUDEXA παρέχει αναλγητική επίδραση σημαντικά υψηλότερη από αυτές των μεμονωμένων συστατικών που χορηγούνται σε ίδια ή υψηλότερη δόση.



606 γυναίκες ασθενείς προγραμματισμένες να υποβληθούν σε ολική ή μερική υστερεκτομή για καλοήθεις καταστάσεις. Την ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, μετά την παύση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, οι ασθενείς που βίωσαν πόνο μέτριας έως σοβαρής έντασης (VAS ≥ 40) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έλαβαν επτά διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου 3 ημερών.

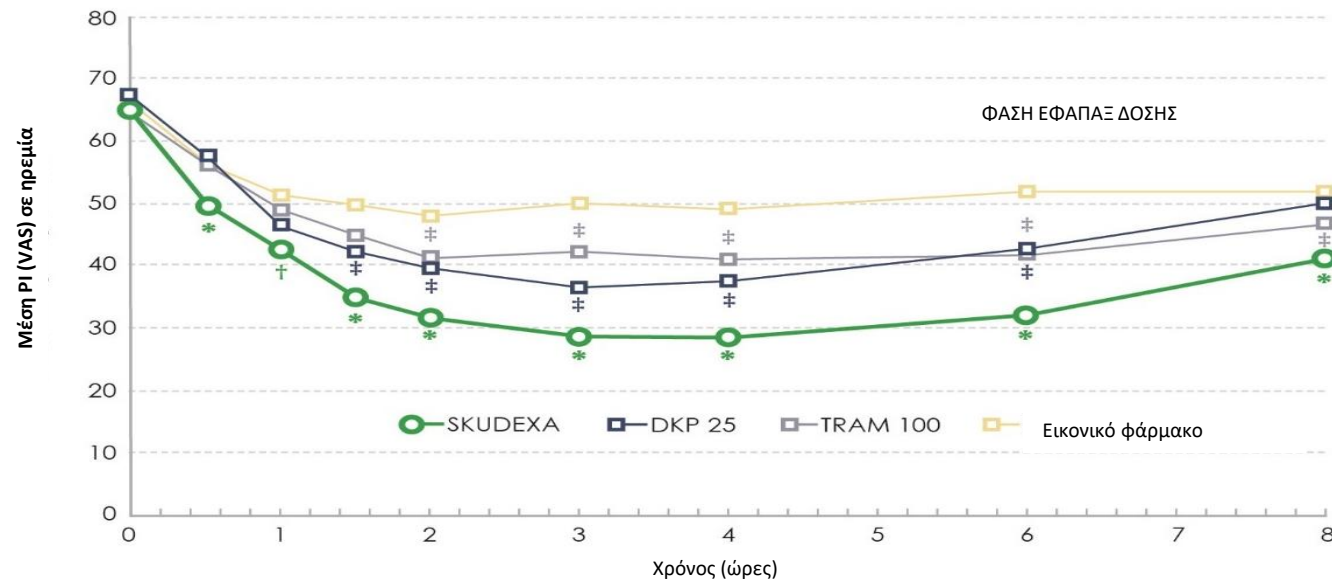
Κύριο καταληκτικό σημείο: SPID₈ = αθροιστικές διαφορές στην ένταση του πόνου για 8 ώρες

* στατιστικά σημαντικό έναντι αμφοτέρων των DKP και TRAM ($p < 0,001$); † έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,05$). Τροποποιημένο από (1).



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής: δευτερεύον καταληκτικό σημείο¹

Για ένα διάστημα 8 ωρών μετά από τη θεραπεία με το SKUDEXA, οι ασθενείς ανέφεραν σημαντικά μειωμένη PI



606 γυναίκες ασθενείς προγραμματισμένες να υποβληθούν σε ολική ή μερική υστερεκτομή για καλοήθεις καταστάσεις. Την ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, μετά την παύση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, οι ασθενείς που βίωσαν πόνο μέτριας έως σοβαρής έντασης (VAS ≥ 40) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έλαβαν επτά διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου 3 ημερών.

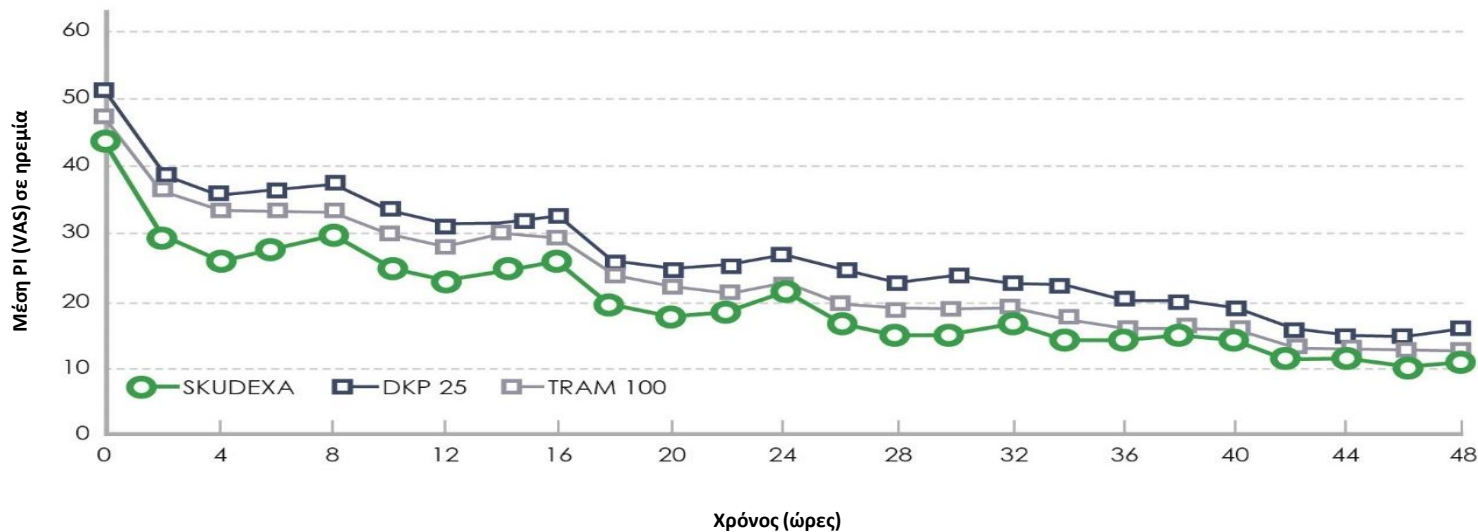
Χρονική πορεία των μέσων βαθμολογιών PI (VAS) σε κατάσταση ηρεμίας (φάση εφάπαξ δόσης). Η ένταση του πόνου (PI) μετρήθηκε σε μία οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) από το 0-100 με το αριστερό άκρο να σημαίνεται ως "καθόλου πόνος" και το δεξιό άκρο να σημαίνεται ως "χειρότερος δυνατός πόνος". VAS, οπτική αναλογική κλίμακα.

* στατιστικά σημαντικό έναντι αμφοτέρων των DKP και TRAM ($p < 0,05$); † έναντι της μονοθεραπείας με TRAM ($p < 0,05$); ‡ έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,05$).



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής: δευτερεύον καταληκτικό σημείο¹

Για 8 ώρες σε κατάσταση ηρεμίας οι ασθενείς που λαμβάνουν το SKUDEXA ανέφεραν χαμηλότερη PI σε σχέση με εκείνους που έλαβαν τα συστατικά ως μονοθεραπεία



606 γυναίκες ασθενείς προγραμματισμένες να υποβληθούν σε ολική ή μερική υστερεκτομή για καλοήθεις καταστάσεις. Την ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, μετά την παύση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, οι ασθενείς που βίωσαν πόνο μέτριας έως σοβαρής έντασης (VAS ≥ 40) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έλαβαν επτά διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου 3 ημερών.

Χρονική πορεία των μέσων βαθμολογιών PI (VAS) σε κατάσταση ηρεμίας (φάση πολλαπλών δόσεων). Η ένταση του πόνου (PI) μετρήθηκε σε μία οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) από το 0-100 με το αριστερό άκρο να σημαίνεται ως "καθόλου πόνος" και το δεξιό άκρο να σημαίνεται ως "χειρότερος δυνατός πόνος". VAS, οπτική αναλογική κλίμακα.

Η στατιστική σημαντικότητα επετεύχθη έναντι της DKP ($p=0,003$) για την περίοδο πολλαπλών δόσεων διάρκειας 48 ωρών.



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής: δευτερεύον καταληκτικό σημείο¹

Για 8 ώρες εν κινήσει οι ασθενείς που λαμβάνουν το SKUDEXA ανέφεραν χαμηλότερη PI σε σχέση με εκείνους που έλαβαν τα συστατικά ως μονοθεραπεία



606 γυναίκες ασθενείς προγραμματισμένες να υποβληθούν σε ολική ή μερική υστερεκτομή για καλοήθεις καταστάσεις. Την ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, μετά την παύση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, οι ασθενείς που βίωσαν πόνο μέτριας έως σοβαρής έντασης (VAS ≥ 40) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έλαβαν επτά διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου 3 ημερών.

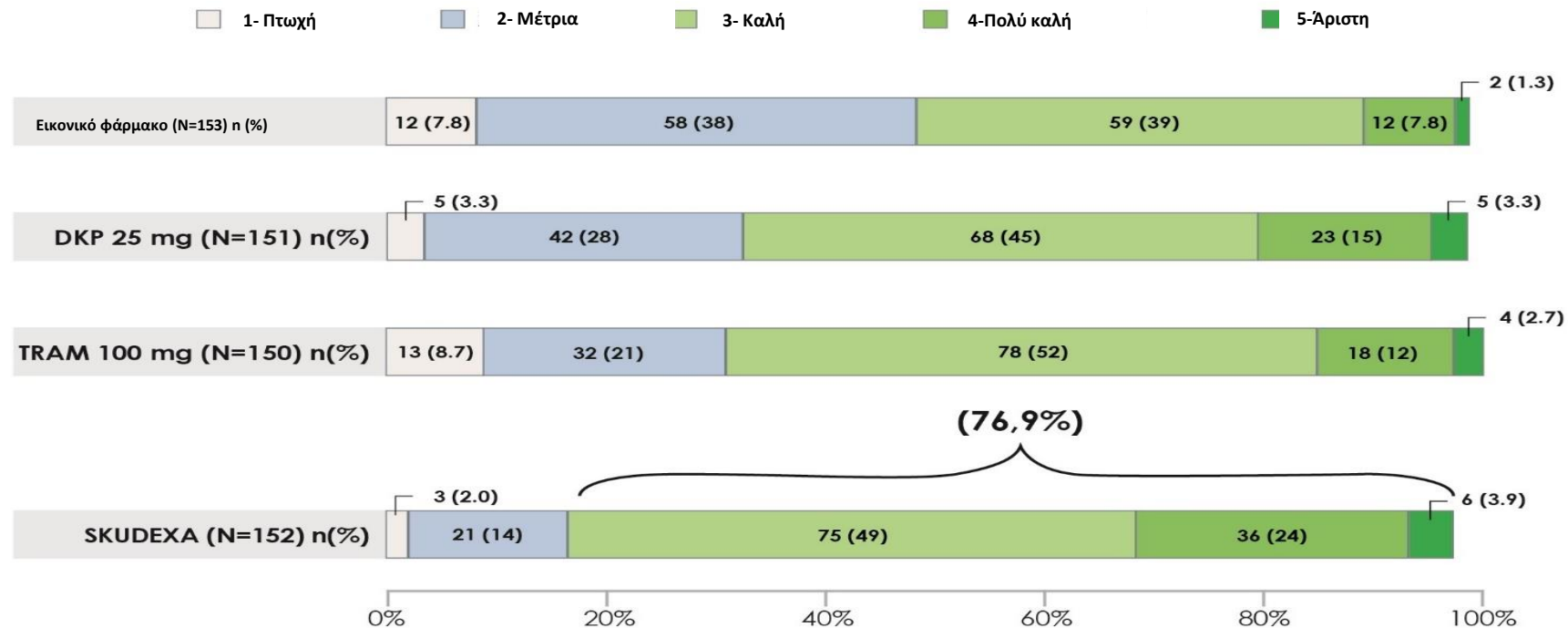
Χρονική πορεία των μέσω βαθμολογιών PI (VAS) εν κινήσει (φάση πολλαπλών δόσεων). Η ένταση του πόνου (PI) μετρήθηκε σε μία οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) από το 0-100 με το αριστερό άκρο να σημαίνεται ως "καθόλου πόνος" και το δεξιό άκρο να σημαίνεται ως "χειρότερος δυνατός πόνος". VAS, οπτική αναλογική κλίμακα.

Η στατιστική σημαντικότητα επετεύχθη έναντι της DKP ($p < 0,001$) για την περίοδο πολλαπλών δόσεων διάρκειας 48 ωρών.



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής: δευτερεύον καταληκτικό σημείο¹

Το ποσοστό των ασθενών με «καλή έως άριστη» ανταπόκριση στη συνολική αξιολόγηση ασθενούς (PGE) ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του SKUDEXA (76,9%) απ' ότι στην ομάδα των μεμονωμένων συστατικών.



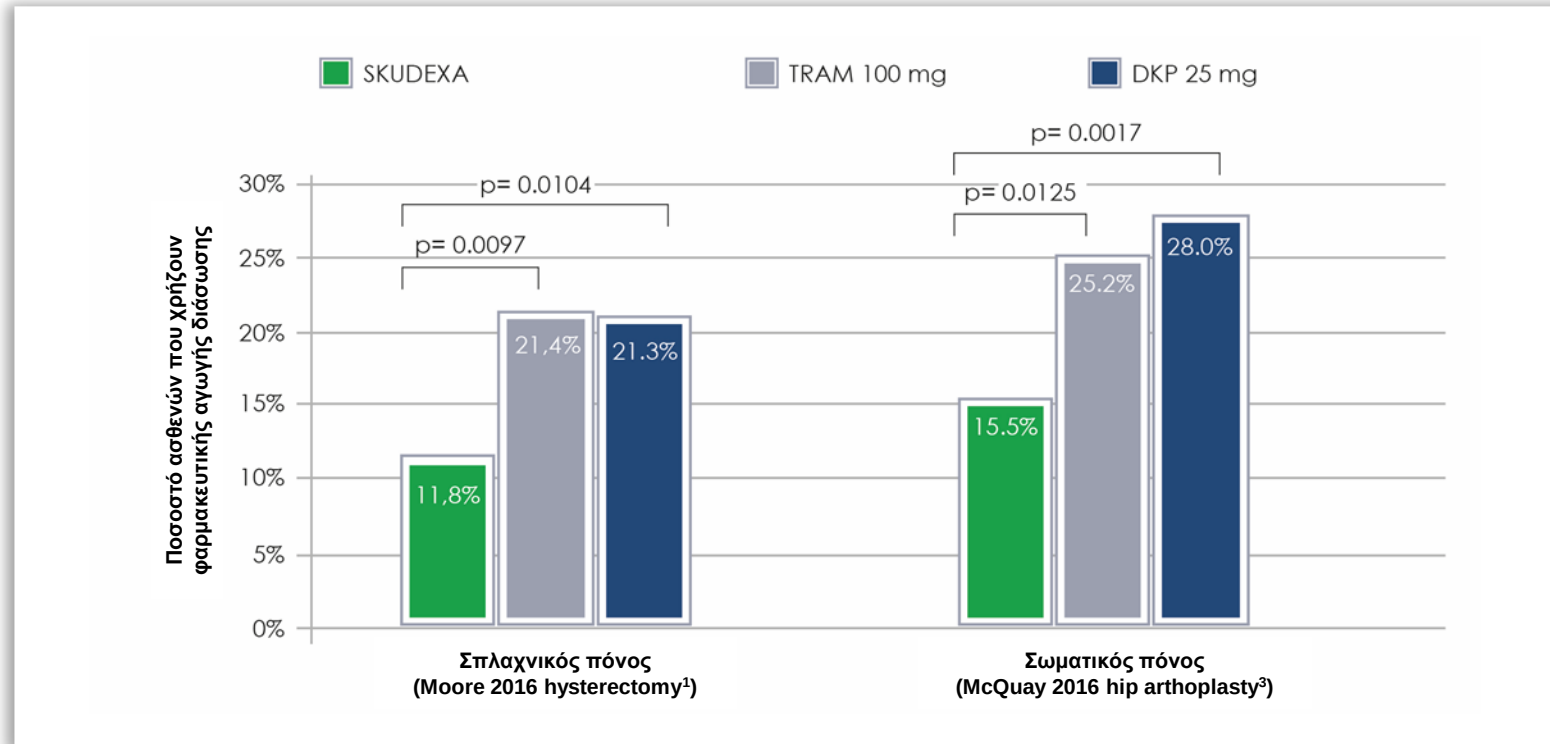
606 γυναίκες ασθενείς προγραμματισμένες να υποβληθούν σε ολική ή μερική υστερεκτομή για καλοήθεις καταστάσεις. Την ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, μετά την παύση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, οι ασθενείς που βίωσαν πόνο μέτριας έως σοβαρής έντασης (VAS ≥ 40) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την ανατεθείσα υπό μελέτη θεραπεία. Συνολικά, οι ασθενείς έλαβαν επτά διαδοχικές δόσεις του υπό μελέτη φαρμάκου εντός μίας περιόδου 3 ημερών. **Συνολική αξιολόγηση ασθενούς PGE στο τέλος της περιόδου αξιολόγησης.** Η PGE μετράται σε μία VRS 5 σημείων (1 = κακή έως 5 = άριστη). VRS Προφορική κλίμακα βαθμολόγησης. $p=0,003$ έναντι της DKP, $p<0,001$ έναντι της TRAM.



Moore 2016 μελέτη υστερεκτομής

McQuay 2016 μελέτη αρθροπλαστικής ισχίου

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το SKUDEXA χρειάστηκαν λιγότερη*
φαρμακευτική αγωγή διάσωσης



* συγκριτικά με την δεξκετοπροφαίνη 25 mg και την τραμαδόλη 100 mg

¹ Moore RA et al. BMC Anesthesiol 2016; 16:9

²McQuay HJ et al. Br J Anaesthesia 2016; 116:269-276

ΣΥΝΟΨΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεξκετοπροφαίνης/τραμαδόλης 25 mg/75 mg παρέχει καλή αναλγησία με ταχεία έναρξη δράσης και επίδραση μακράς διάρκειας σε μέτριο έως σοβαρό μετεγχειρητικό πόνο: οδοντικός πόνος, πόνος μετά από κοιλιακή υστερεκτομή και πόνος μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου
- Ο συνδυασμός δεξκετοπροφαίνης/τραμαδόλης 25 mg/75 mg μπορεί να παράσχει ένα επίπεδο αναλγησίας ανώτερο από αυτό που μπορεί να επιτευχθεί από κάθε συστατικό ως μονοθεραπεία και με παρατεταμένη διάρκεια επίδρασης ακόμα και σε υψηλότερη δόση (τραμαδόλη 100 mg)
- Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεξκετοπροφαίνης/τραμαδόλης 25 mg/ 75 mg έχει δείξει συνεπή αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια τόσο των φάσεων της εφάπαξ δόσης όσο και των πολλαπλών δόσεων επιβεβαιώνοντας έτσι την επιλογή της προτεινόμενης δόσης και του σχήματος για τις πιλοτικές μελέτες φάσης III

¹Moore RA et al. *J Headache Pain*. 2015; 16:60

²Moore RA et al. *BMC Anesthesiol* 2016; 16:9

³McQuay HJ et al. *Br J Anaesthesia* 2016; 116:269-276

ΣΥΝΟΨΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

- Στις κλινικές μελέτες φάσης II και III ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεξκετοπροφαίνης/τραμαδόλης 25 mg/75 mg έχει ένα συνολικό προφίλ ασφάλειας πλήρως ευθυγραμμισμένο με εκείνο που είναι προηγουμένως γνωστό για τους μεμονωμένους παράγοντες στη μονοθεραπεία
- Οι συνηθέστερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο έμετος, η ναυτία και η ζάλη (2,9%, 2,7% και 1,1% των ασθενών, αντιστοίχως)
- Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις εκβάσεις ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένου του HR, της ΑΠ, της φυσικής εξέτασης, του ΗΚΓ 12 απαγωγών

¹Moore RA et al. *J Headache Pain*. 2015; 16:60

²Moore RA et al. *BMC Anesthesiol* 2016; 16:9

³McQuay HJ et al. *Br J Anaesthesia* 2016; 116:269-276

⁴Skudexa®, *Summary of Product Characteristics*

Το **SKUDEXA** παρέχει **ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ**
ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ χάρη στη **ΣΥΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ** μεταξύ της
ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ και της **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ**
ΔΡΑΣΗΣ και της **ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ**
ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

¹Skudexa®, Summary of Product Characteristics

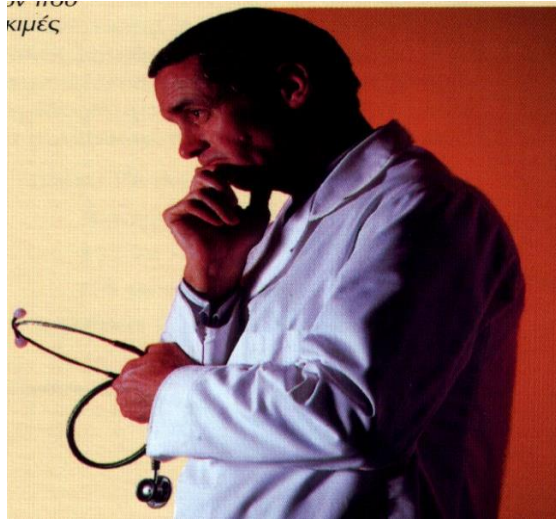
²McQuay HJ et al. Br J Anaesthesia 2016; 116:269-276

³Moore RA et al. BMC Anesthesiol 2016; 16:9

Υπηρεσία αντιμετώπισης οξέως πόνου



- Ασφαλή μετεγχειρητική αναλγησία



Υπηρεσία οξέως πόνου (APS)

πολυπαραγοντική προσέγγιση

- ↓ μετεγχειρητικές επιπλοκές
- ↑ γρήγορη κινητοποίηση
- ↑ γρήγορη σίτιση
- ↓ παραμονή στο νοσοκομείο
- ↓ νοσηρότητα

