

SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA TRAMADOL- CONTRAMID ÎN FORMULAREA CU ADMINISTRARE O DATĂ PE ZI ÎN DUREREA MODERATĂ ȘI SEVERĂ

F. Rădulescu¹, A. Sârbu², E. Stroescu³, N. Shostak⁴, Eugenia Mociran⁵, M. Crăciun⁶,
Rodica Chiriac⁷, M. Bârsan⁸, C. Nedelcovici⁹, V. Yakusevich¹⁰, Magda Parvu¹¹,
E. Rezus⁷, V. Stoica¹², A. Bighea¹³, Lia Georgescu¹⁴, L. Fortier¹⁵, S. Robertson¹⁵,
S. Bouchard¹⁵

¹Centrul de boli reumatismale „Dr.I. Stoia“, București; ²American Medical Center, București;
³Policlinica Medo, Brașov; ⁴Russian State Medical University, Moscova; ⁵Spitalul Județean
Baia Mare; ⁶Cabinet medical individual, București; ⁷Spitalul Clinic de Recuperare, Iași;
⁸Institutul Național de Geriatrie, București; ⁹Spitalul „Suler“, Ploiești; ¹⁰Solovieiv Hospital,
Yaroslavl, Rusia; ¹¹Spitalul Clinic „N.Gh. Lupu“, București; ¹²Spitalul Clinic „I. Cantacuzino“,
București; ¹³Spitalul Județean Craiova; ¹⁴Spitalul Județean Târgu Mureș; ¹⁵Labopharm Inc,
Clinical Development, Montreal, Quebec, Canada

INTRODUCERE

Tramadol hidroclorid este un analgezic sintetic cu mecanism de acțiune central folosit pentru tratarea eficientă a durerii într-o multitudine de indicații. Prima dată a fost utilizat pentru tratarea durerii în Germania în anul 1977, apoi în Franța în 1978 și din anul 1995 și în SUA. În prezent este aprobat pentru uz în peste 70 de țări.

Tramadolul și metabolii săi acționează ca agoniști opioizi prin legare selectivă de receptorul opioid și prin inhibarea ușoară a reîncărcării norepinefrinei și serotoninei. Prin acest al doilea mecanism de acțiune se crede că se mărește activitatea analgezică, complementar legării specifice de receptori (1).

Profilul reacțiilor adverse ale tramadolului este tipic opioizilor. Oricum, medicamentul are un potențial redus de dependență și de depresie respiratorie. De asemenea, tramadolul, spre deosebire de antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) clasice sau specifice nu are potențial ulcerogen și nici efecte nedorite la nivel cardiac sau renal. Tramadolul poate reprezenta opțiunea terapeutică pentru acei pacienți care au nevoie de o analgezie mai puternică decât cea oferită de aspirină, paracetamol și AINS, pentru acei pacienți a căror durere nu este controlată de AINS singure cât și pentru pacienții care din motive de siguranță nu pot fi tratați cu acestea, inclusiv cele COX-2 selective (2).

Tramadol este administrat de 4-6 ori pe zi (OAD) în formulările cu eliberare imediată sau de 2 ori pe

zi (BID) în cele cu eliberare controlată. Recent o formulare cu administrare odată pe zi a fost dezvoltată folosind contramid, care reprezintă o nouă tehnologie de eliberare controlată bazată pe legarea chimică a moleculelor de amidon bogate în amiloza. Contramid permite eliberarea tramadolului din comprimate de o manieră controlată cuplând eliberarea imediată cu cea prelungită, continuă pe o perioadă de 24 ore (3, 4).

Deși tramadolul este folosit de peste 25 ani, nu există publicații în literatură care să prezinte date de siguranță pe termen lung adunate în cadrul unor studii clinice, studiile găsite în literatură, atât cu formele eliberare rapidă cât și cu cele cu eliberare lentă, fiind efectuate pe perioade de maxim 6 săptămâni (5). Lucrarea de față prezintă rezultatele unui studiu multicentric destinat să culeagă informații despre siguranța pe termen lung a Tramadol-contramid OAD în doză de 200-400 mg/24H.

MATERIAL ȘI METODĂ

Eficacitatea și siguranța acestei forme galenice au fost stabilite inițial în MDT3-001, un studiu de non-inferioritate cu durata de trei luni, comparativ, multicentric, randomizat, dublu-orb, comparativ cu tramadol BID, în care au fost înrolați 431 pacienți, cu doze de 100-400 mg (doza medie optimă zilnică 200 mg). Studiul a demonstrat că Tramadol-contramid OAD a oferit eficacitate comparabilă cu tramadol

BID pe toată perioada de 24 ore, cu un profil de siguranță superior în special pentru amețeală, vertij, vomă și cefalee.

Studiul inițial a stat la baza unuia de siguranță pe termen lung care a inclus pacienți cu următoarele caracteristici:

Criterii majore de includere:

- bărbați sau femei cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 ani,
- diagnostic de gonartroză moderată sau severă conform criteriilor ACR,
- *Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC)* cu un scor mai mare sau egal cu 150 mm la includere,
- pacienți dornici să oprească administrarea altor medicamente antialgice decât cele de studiu.

Criterii majore de excludere:

- bolnavi cu artrită reumatoidă, alte afecțiuni reumatice inflamatoare sau artroze secundare,
- întrerupere anterioară a terapiei cu tramadol datorită efectelor adverse,
- pacienți cu istoric de apoplexie sau aflați sub tratament pentru scăderea riscului de atac vascular cerebral.

Suplimentar, pacienții din al doilea studiu trebuiau să fi terminat cele 3 luni de tratament dublu- orb și să fie doritori să continue tratamentul cu Tramadol-contramid 200-400 mg/24h. Cei care au luat medicamentul în doza de 100 mg/24h în cadrul studiului de non-inferioritate trebuiau să fie doritori să crească doza zilnică la minimum 200 mg.

Ambele studii de siguranță au fost multicentrice, deschise (*open label*):

MDT3-001-E1-A1 (studiu pe perioadă lungă, de siguranță, *open label*, de extensie a studiului de non-inferioritate) a utilizat tratament până la 9 luni cu Tramadol-contramid *OAD* 200-400 mg. Pacienții care au avut doze de 200-400 mg au început tratamentul cu o doză similară studiului de non-inferioritate, iar pacienții care luau 100 mg au crescut doza la minim 200 mg). Cei 236 subiecți au fost urmăriți la 7 zile după încheierea tratamentului.

În MDT3-004 (studiu de siguranță pe termen lung – 12 luni), după o perioadă de *wash out* analgezic, a intervenit una de titrare de 6 zile cu Tramadol-contramid *OAD* 100 mg 2 zile, 200 mg 3 zile și 300 mg 1 zi) urmată de alta de menținere, în care 380 de pacienți au utilizat 300 mg pentru 6 luni iar primii 307 pacienți au fost urmăriți pentru încă 6 luni (total 12 luni).

Evaluarea siguranței a utilizat următoarele criterii:

- reacții adverse și medicație concomitentă colectate din ambele studii,

- semne vitale la inițiere și la toate celelalte vizite,
- examen clinic și de laborator (hematologie, biochimie, examenul urinii) la intrarea în studiu și la sfârșit în ambele studii (în MDT3-004 examen de laborator și la 6 luni),
- aprecierea globală a pacientului și a medicului la ieșirea din studiu referitor la siguranță,
- rata de *drop out* urmărită pe o perioadă de 12 luni (pentru MDT3-004).

ANALIZA STATISTICĂ

Au fost incluși în analiza de siguranță toți pacienții înrolați în studiile MDT3-001-E1-A1 și MDT3-004, care au primit cel puțin o doză din medicația de studiu.

Datele de siguranță din cele două studii mai sus menționate au fost apreciate în funcție de doza medicației. Astfel pacienții din studiul MDT3-001-E1-A1 au fost analizați în funcție de doza optimă pe care au primit-o în faza de *open label*, în timp ce pacienții incluși în studiul MDT3-004 au fost categorisiți în grupul de 300 mg, toți pacienții primind aceeași cantitate de medicație.

Datele demografice și alte date de la *baseline* au fost sumarizate și analizate de asemenea în funcție de doza de medicație primită.

Reacțiile adverse au fost codificate folosind MedDRA (versiunea 4.1). Numărul și procentul pacienților care au prezentat cel puțin o reacție adversă apreciat în funcție de stratificarea după doză și după durata de expunere (6,9 și 12 luni). Astfel, pacienții au fost considerați ca fiind expuși la o anumită doză pentru 6 luni dacă au primit acea doză minim 175 zile. Similar, au fost apreciați și cei expuși 9 luni (265 zile), respectiv 12 luni (350 zile). Numărul și procentul pacienților prezentând cele mai comune reacții adverse a fost apreciat dacă cel puțin 10% dintre pacienții cel puțin ai unui grup de tratament au prezentat acea reacție adversă.

REZULTATE

Un total de 628 de pacienți au fost incluși în aceste două studii de siguranță pe termen lung. Dintre aceștia 85% au fost femei. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 61 ani, iar indicele mediu de masă corporală a fost de 29. Un număr de 493 pacienți au fost tratați cu Tramadol-contramid pentru 6 luni și 243 au urmat tratamentul 12 luni. Majoritatea subiecților au primit 300 mg Tramadol-contramid *OAD* (6).

O proporție de 79% dintre pacienții urmăriți pe perioadă lungă în aceste două studii au prezentat cel puțin o reacție adversă. La 60% dintre ei aceasta a fost apreciată ca ușoară. Între pacienții care au primit 200 mg Tramadol-contramid *OAD*, 68% au prezentat cel puțin o reacție adversă. Reacțiile adverse cele mai comune (raportate de minim 10% dintre pacienți), au fost asemănătoare celor din studiul de non-inferioritate de 12 săptămâni și au constat în constipație (19-26%), greață (16-23%) și amețală sau vertij (11-16%), ele fiind raportate de către majoritatea pacienților. A existat o aparentă scădere în incidența constipației (de la 34% la 26%) și a somnolenței (de la 30% la 21%) în studiile pe termen lung comparativ cu datele din studiul de 12 săptămâni.

În ambele studii au fost raportate în total 18 reacții adverse severe apărute la 14 pacienți. Trei dintre acestea au fost severe și au apărut la 2 pacienți putând fi imputate tratamentului (ulcer duodenal, constipație severă și pancreatită cronică), toate rezolvate fără consecințe.

DISCUȚII

Pacienții folosesc cu eficiență și în siguranță tramadol de peste 30 ani. Cu toate acestea, sunt foarte puține date de siguranță pe termen lung în literatura medicală. Siguranța pe termen lung a Tramadol-contramid *OAD* a fost examinată în două studii în care s-a folosit dozele cele mai mari (200-400 mg/24h) pe o perioadă de până la 12 luni. Acestea au adunat date de la 493 pacienți la 6 luni și de la 243 pacienți la 12 luni. Primul studiu de siguranță, un studiu deschis reprezentând extensia celui de non-inferioritate de 3 luni menționat anterior, a urmărit 236 pacienți aflați în tratament cu doze de 200-400 mg/24h pe o perioadă adițională de 9 luni. Al doilea studiu, de siguranță, a urmărit 392 pacienți tratați cu Tramadol-contramid *OAD* 300 mg/24h pentru 12 luni.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bamigrade TA, Langford RM** – Tramadol hydrochloride, an overview of current use, *Hosp Med* 1998, 59: 373-376
2. **Arnsen MD**, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids and tramadol: contrasting therapies for treatment of chronic pain, *Clin Ther* 1997,19: 420-423
3. **Sunshine I, Olson NZ, Sigenblom I et al**, Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in post operative pain, *Clin PharmacolTher* 1992, 51: 740-746
4. **Harati Y, Gooch C, Swenson M et al**, Double-blind randomized trial of Tramadol for the treatment of diabetic neuropathy, *Neurology* 1998, 50:1842-1846
5. **Radbruch L, Grons S, Lehmann KA**, Risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain, *Drug Safety* 1996,15: 8-29
6. **Nossol S, Schwarzbold M, Staller TH**, Treatment of pain with sustained-release tramadol 100,150,200 mg; results of a post marketing surveillance study, *Int J Clin Pract* 1998, 52:115-121

Datele din studiul nostru de non-inferioritate de 12 săptămâni indică o creștere a incidenței somnolenței la grupul care lua Tramadol-contramid, dar studiile pe termen lung au arătat o scădere de la 30% la 21%, procentaj asemănător cu cel observat cu tramadol *BID*. De asemenea, am observat o scădere și a incidenței constipației de la 34% la 26%.Toate informațiile prezentate provenind din cele două studii de siguranță pe termen lung sugerează că Tramadol-contramid *OAD* continuă să fie bine tolerat în ciuda duratei mari de administrare (până la un an).

Pacienții care iau medicație opioidă de regulă dezvoltă reacții adverse și, în acest context, 79% dintre pacienții tratați cu Tramadol-contramid *OAD* au prezentat astfel de reacții, dar trebuie menționat că 60% dintre acestea au fost ușoare și numai 15% dintre pacienți au întrerupt prematur administrarea. De menționat că majoritatea reacțiilor adverse au fost înregistrate în lotul tratat cu 300 mg/24h, doză relativ mare, care poate fi făcută responsabilă de creșterea acestora. În sprijinul celor menționate vine și faptul că în extensia studiului de 12 săptămâni în care peste 50% dintre pacienți au optat pentru doza de 200 mg/24h, 68% au prezentat cel puțin o reacție adversă, dar numai 4% au necesitat oprirea precoce a tratamentului.

Incidența reacțiilor adverse severe legate de medicația de studiu a fost scăzută (3 din 18).

CONCLUZII

Tramadol-contramid *OAD* s-a dovedit a fi eficient și sigur în studiul de 12 săptămâni. Studiile pe termen lung confirmă faptul că medicamentul nu numai că se menține eficient și bine tolerat, dar acest profil de siguranță pare să se îmbunătățească la durate mari de tratament, chiar și la doze mai crescute decât cea uzuală eficientă, de 200 mg/24h.