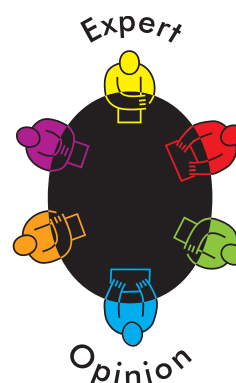


Associazione paracetamolo/tramadolo

Il parere degli esperti



L'ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE

Consalvo Mattia

Direttore S.C. Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore, ICOT Polo Pontino, Dipartimento Scienze Anestesiologiche Università "La Sapienza" Roma

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Pierangelo Lora Aprile

Responsabile Nazionale SIMG Area Cure Palliative Terapia del Dolore

IL REUMATOLOGO

Piercarlo Sarzi Puttini

Direttore Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario L. Sacco Milano

L'ORTOPEDICO

Roberto Viganó

Direttore S.C. Chirurgia Artrite Reumatoide A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini Milano

Introduzione

L'associazione fissa a base di paracetamolo (325 mg) e tramadolo (37,5 mg) è stata messa a punto nei laboratori Grünenthal. Si tratta dell'associazione di due analgesici tra i più utilizzati e studiati: paracetamolo e tramadolo. Essa è costituita dalla combinazione di due molecole complementari per meccanismo d'azione e cinetica, indicata per il trattamento sintomatico del dolore acuto da lieve a moderato.

L'associazione fra analgesici diventa fondamentale nella pratica clinica perché in grado di controllare tutte le componenti del dolore (approccio multimodale), garantire un'efficacia analgesica ottimale e migliorare la tollerabilità dei farmaci.

Le combinazioni fisse offrono inoltre evidenti vantaggi:

- la scelta di molecole con meccanismi d'azione complementari;

- l'identificazione di dosaggi appropriati dei singoli componenti allo scopo di ottenere il massimo vantaggio terapeutico, con il minor rischio in termini di tollerabilità;
- la semplificazione dello schema posologico con aumento della compliance del paziente.

Nel caso specifico di paracetamolo/tramadolo è stato individuato sperimentalmente il rapporto di dose più efficace, con un effetto antalgico globale che deriva dalla sommatoria di tre diversi meccanismi d'azione.

Lo sviluppo dell'associazione paracetamolo/tramadolo è avvenuta ponendo particolare attenzione all'effetto analgesico, identificando con precisione il rapporto tra le dosi. Infatti il farmaco presenta un rapporto di dose paracetamolo/tramadolo pari a circa 9:1, molto vicino al rapporto di 6:1 per il quale è stato dimostrato l'effetto additi-

vo; mentre l'effetto sinergico si ottiene per rapporti di dose 19:1².

Paracetamolo/tramadolo combina diversi meccanismi d'azione: quello antalgico centrale multifattoriale del paracetamolo (azione sulle cicloossigenasi cerebrali, sulle vie oppioidergiche inibitorie discendenti, sulla prostaglandina E₂³, quello oppioide del tramadolo (azione dovuta al debole legame ai recettori μ) ed infine sempre per il tramadolo quello determinato dall'inibizione della ricaptazione di noradrenalina e serotonina^{4,5}.

I profili farmacocinetici di tramadolo e paracetamolo sono complementari e compatibili, non avendo mostrato alcuna interferenza significativa quando i due analgesici sono stati somministrati in dose singola o ripetuta¹.

Paracetamolo/tramadolo ha dimostrato buona efficacia antalgica nel trattamento del dolore di intensità medio-lieve, a diversa eziologia (post-chirurgico, osteoartrosico, traumi sportivi, riabilitazione, ecc.)⁶⁻¹⁹.

Sia gli studi condotti in ambito post-operatorio (dose media 3-4 cpr/die per 2-10 giorni) che quelli riguardanti pazienti con riacutizzazioni dolorose di patologie cronico-degenerative (dose media 3-4 cpr/die per 4-13 settimane) hanno evidenziato la migliore efficacia analgesica di paracetamolo/tramadolo verso placebo^{6,18,19}.

Paracetamolo/tramadolo è risultato efficace almeno quanto la monoterapia con tramadolo, ma meglio tollerato a livello gastrointestinale¹³⁻¹⁹.

Alcuni studi hanno dimostrato nel confronto diretto con l'altra associazione fissa disponibile sul mercato italiano, codeina/paracetamolo, risultati significativamente migliori per paracetamolo/tramadolo riguardo a stipsi, vomito e sonnolenza^{6,11,18}.

Alcuni studi hanno valutato il trattamento aggiuntivo con FANS/COXIB in patologie come l'artrosi o l'artrite reumatoide, dimostrando comunque l'efficacia analgesica e la buona tollerabilità dell'associazione paracetamolo/tramadolo^{7,10,14,17}.

Quali possono essere i reali vantaggi di un'associazione, peraltro già in uso clinico, tramite la concomitante prescrizione di paracetamolo e tramadolo, soprattutto in funzione di una corretta terapia antalgica che deve essere personalizzata?

MMG: l'uso concomitante di paracetamolo e tramadolo non è molto frequente in Medicina Generale. In uno studio retrospettivo di due anni sul pattern di prescrizione del tramadolo in Medicina Generale in Italia²⁰, su 465.000 pazienti registrati nel data base della Società Italiana di Medicina Generale (Health Search), tramadolo e paracetamolo erano prescritti insieme nello stesso giorno solo nel 6.6% dei casi, versus la prescrizione contemporanea di FANS nel 57.7%.

È invece esperienza personale che l'associazione tra paracetamolo e tramadolo non solo è efficace ma offre la possibilità di modulare la terapia sul paziente. Quando la monoterapia con paracetamolo non è in grado di consentire il raggiungimento di un risultato analgesico sufficiente l'aggiunta di una dose modesta di tramadolo aumenta nettamente l'efficacia, senza peraltro incorrere nel rischio di intolleranza. Questa operazione consente di fatto di "saggiare" anche la tollerabilità del

paziente ai farmaci compiendo un'operazione di "titration".

In Medicina Generale peraltro l'utilizzo del tramadolo avviene spesso a dosaggi non ritenuti "congrui" dal punto di vista analgesico (utilizzo maggiore della formulazione in gocce). In questo modo, l'aggiunta del paracetamolo, aumenta l'efficacia analgesica e permette di adeguare la posologia di tramadolo nel tempo. Tuttavia l'assunzione contemporanea di due farmaci complica alquanto lo schema posologico riducendo la compliance del paziente ed aumentando il rischio di errori posologici. Soprattutto nei soggetti anziani o in polifarmacoterapia l'associazione fissa, tra dosi congrue di paracetamolo e piccole dosi di tramadolo, è di grande aiuto garantendo l'assunzione della dose corretta e nello stesso tempo permette, adeguando progressivamente il dosaggio, una corretta titration.

REUMATOLOGO: questa considerazione vale anche per lo specialista che spesso vede pazienti complessi che conseguentemente seguono terapie articolate. Nel caso specifico dell'associazione fissa paracetamolo/tramadolo deve essere sottolineato come i dosaggi delle due molecole siano bilanciati e sinergici ottenendo un significativo risultato analgesico che consente al paziente reumatico di mantenere l'uso dell'articolazione

dolente salvaguardando il trofismo muscolare ed osseo, e garantendo una maggiore autonomia e qualità di vita.

Rispetto all'associazione codeina/paracetamolo le cui indicazioni possono in parte sovrapporsi, paracetamolo/tramadolo ha un doppio vantaggio: il primo farmacologico, dovuto all'azione analgesica sinergica, bilanciata e completa (ricordiamo il triplo meccanismo d'azione), il secondo cinetico dovuto al rapido effetto antalgico garantito dal paracetamolo ed a una discreta durata d'azione data da tramadolo (circa 6 ore).

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: per l'anestesista questa associazione è di uso assai frequente nel trattamento del dolore dopo intervento chirurgico, sia nell'immediato postoperatorio che nei giorni successivi, in particolare in day-surgery e nel controllo domiciliare del dolore dopo interventi di intensità dolorosa lieve-moderata. Questa associazione fissa per via orale risulta particolarmente utile per la sicurezza terapeutica che ne consente un "uso tranquillo" in fase di dimissione.

Considerando invece pazienti con dolore cronico, l'associazione fissa trova indicazione come *add-on therapy*, là dove occorre una maggiore copertura analgesica per particolari situazioni a breve termine, tipicamente nelle riacutizzazioni dolorose di patologie degenerative per le quali sia già in atto un trattamento analgesico di base.

ORTOPEDICO: in ortopedia, antinfiammatori ed analgesici sono spesso utilizzati sia nei pazienti che necessitano del solo trattamento medico sia in quelli che necessitano di intervento chirurgico. Il paracetamolo e il tramadolo sono farmaci di riferimento per l'ottima maneggevolezza, infatti possono essere utilizzati anche in pazienti anziani o con patologie concomitanti, non sono gravati da effetti indesiderati a livello gastrointestinale e non interferiscono in modo significativo con la coagulazione. La somministrazione di entrambi inoltre avvantaggia l'efficacia, in quanto il solo paracetamolo spesso non è sufficiente da solo a controllare in modo soddisfacente il dolore muscoloscheletrico o postoperatorio.

Quali sono i pazienti che si possono maggiormente avvantaggiare di un'associazione fissa?

MMG: sicuramente nei malati con un dolore lieve-moderato di breve durata dovuto a fatti acuti o subacuti di natura degenerativa, come spesso ac-

cade nel paziente artrosico o lombalgico a seguito di banali situazioni della vita quotidiana (un viaggio in auto, un nipotino da tenere in braccio, un piccolo trauma). Nella mia esperienza ci sono anche numerose altre situazioni dove è necessario intervenire con un trattamento analgesico efficace, sicuro e pratico: per esempio i pazienti in attesa di diagnosi o intervento che possono restare in una specie di "limbo terapeutico" in attesa della terapia eziologica o dell'intervento chirurgico. In questi casi il controllo del dolore rende accettabile sia sul piano fisico che psicologico il tempo di attesa. Un'altra frequente situazione è la fase iniziale di alcuni trattamenti fisici, condotti anche a scopo antalgico, che si caratterizza per un transitorio peggioramento del dolore mal tollerato dal paziente; un breve ciclo di trattamento con un farmaco come questo potrebbe rendere più confortevole ed accettabile l'approccio alle terapie fisiche. In Medicina Generale poi è sempre importante avere a disposizione farmaci più efficaci, ma anche più sicuri. È noto che l'utilizzo dell'associazione attualmente in commercio (codeina/paracetamolo) presenta qualche problema legato al dosaggio dei due componenti. Ben difficilmente il Medico di Medicina Generale prescrive dosaggi di paracetamolo maggiori di 2 grammi al giorno per la sua temuta epatotossicità. In questo modo però può avvalersi solo di un modesto effetto antalgico additivo legato alla codeina (120 mg in 4 compresse al dì). Inoltre la codeina a dosaggi superiori può presentare una sensibile incidenza di sonnolenza e stipsi.

REUMATOLOGO: nelle malattie reumatiche il dolore è spesso presente e non sempre è controllato dalla terapia di fondo; solo nei casi più gravi diventa intenso, mentre nella maggior parte dei pazienti è un dolore lieve-moderato. In queste situazioni vedo molto utile l'associazione fissa paracetamolo/tramadolo, per due motivi. Il primo è che pur trattandosi di un'associazione fissa, ha un'ampia possibilità di personalizzazione del dosaggio, infatti in fase iniziale o in situazioni di dolore lieve, il dosaggio può essere di 3-4 compresse al giorno, mentre in casi di maggiore dolore è possibile arrivare al dosaggio doppio, pari a 8 compresse. Il secondo è la possibile associazione con gli antinfiammatori che in alcune patologie quali l'artrite reumatoide, fanno parte del trattamento sintomatico. Vorrei ricordare anche che molti pazienti non presentano un dolore nocicettivo puro, in clinica spesso è presente una componente neuropatica o centrale che potrebbe essere ben controllata

da tramadolo, la cui efficacia su questo tipo di dolore è nota e riconosciuta. Infine molti dei nostri pazienti sono sottoposti a programmi riabilitativi o di fisioterapia e possono necessitare di blando trattamento analgesico perché tali trattamenti possano essere meglio condotti.

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: mi preme una precisazione per poter meglio identificare il paziente. Per dolore acuto si deve intendere un dolore che indipendentemente dalla gravità, ha principalmente le caratteristiche di "sintomo" ed è quindi proporzionato alla causa (malattia, trauma, intervento) che lo ha determinato. Parlando di dolore acuto si parla *in primis* di durata del dolore, mentre l'intensità può variare proporzionalmente al danno, da lieve a grave. Inutile ricordare l'importanza di un adeguato controllo anche del dolore di breve durata e di media intensità per evitarne la cronicizzazione conseguente ai fenomeni di plasticità e rimodellamento neuronale che iniziano quasi contemporaneamente alla percezione. Il dolore postoperatorio è un dolore acuto per definizione e quindi il suo trattamento deve prevedere l'analgesico più appropriato in base alla sua gravità e durata, conseguenti a loro volta a vari fattori chirurgici (tipo di intervento, vie di approccio, ecc.) e soggettivi (età, patologie concomitanti e pregresse, ecc.). Pertanto, in ambito chirurgico e di day-surgery vi sono diversi tipi di interventi relativamente modesti in cui può essere sufficiente l'analgesico per os per gestire la componente algica: alcuni esempi possono essere ernie, varici, piccoli interventi ortopedici tipo tunnel carpale. Infine, vi sono interventi lievemente più impegnativi che possono essere gestiti con un breve ricovero e conseguente necessità di proseguire il trattamento analgesico a domicilio: colecistectomie, TEA femorali, varicocele, idrocele, uretrotomie, settoplastiche, quadrantectomie.

ORTOPEDICO: I pazienti che afferiscono ai nostri ambulatori spesso necessitano di un trattamento analgesico perché sovente il dolore si accompagna alle patologie articolari (gonalgie, coxalgie, rachialgie, ecc.) ed ancora di più ai fatti traumatici ed alle loro sequele. In tutti questi pazienti un farmaco efficace, sicuro e con semplice posologia è sicuramente benvenuto. In ambito chirurgico molti interventi vengono eseguiti con approcci più semplici e meno invasivi con conseguente riduzione della intensità del dolore postoperatorio, come avviene in molti pazienti sottoposti ad artroscopia e a piccola chirurgia

della mano e del piede. In questi casi è possibile utilizzare l'analgesico per os, quando l'efficacia sia sicura e l'azione rapida come nel caso dell'associazione paracetamolo/tramadolo. Inoltre gli analgesici puri hanno il vantaggio di ridurre al minimo il rischio di sanguinamento, riducendo potenziali complicazioni postoperatorie (ematoma, emartro).

Qual è a vostro parere il dosaggio consigliabile?

MMG: considerando che l'associazione è costituita da 325 mg di paracetamolo e da 37.5 mg di tramadolo, la dose efficace nella maggior parte dei casi è di 3-4 compresse al giorno corrispondenti a 975-1300 mg di paracetamolo e 112.5-150 mg di tramadolo. Questo dosaggio, come prima ricordato, garantisce il medico dai possibili effetti epatotossici del paracetamolo e nello stesso tempo gli permette di raggiungere un efficace risultato in termini di analgesia. In effetti, in un paziente con modesta lombalgia o dolore artrosico, questo dosaggio consente uno schema posologico relativamente semplice, la possibilità di incrementare la dose giornaliera alla ricerca dell'efficacia analgesica ed il tempo per controllare la comparsa degli eventuali effetti avversi.

REUMATOLOGO: in pazienti con dolore più impegnativo, ad esempio l'artrite reumatoide in fase attiva, la dose dovrebbe essere di 3-5 compresse al giorno, considerando anche la possibilità di arrivare alla dose massima di 8 compresse al giorno, che essendo pari a 300 mg di tramadolo e 2600 mg di paracetamolo, resta ampiamente entro i limiti consigliati per le singole molecole. In questi casi potrebbe convenire il graduale raggiungimento della dose piena sia per identificare la posologia corretta nel singolo paziente che per prevenire l'insorgenza di effetti collaterali soprattutto nei pazienti più fragili, come gli anziani, o esposti a maggior rischio come quelli con patologie concomitanti, per esempio i diabetici.

ORTOPEDICO: il dosaggio di 1 compressa 3 volte al giorno risulta efficace nella gran parte dei casi ed inoltre è ben accettato dal paziente.

... ed in una situazione acuta o post-chirurgica?

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: possia-

mo considerare due esempi emblematici, uno in Pronto Soccorso ed uno chirurgico. Nel primo caso, in pazienti con dolore lieve-moderato o post-traumatico è consigliabile la somministrazione di 2 compresse per ottenere una efficace e rapida risposta antalgica per esempio in caso di traumi sportivi o piccoli incidenti. Val la pena ricordare anche che l'associazione paracetamolo/tramadolo ha un inizio d'azione piuttosto rapido 15-20'. In caso d'intervento chirurgico dipende ovviamente dal tipo di intervento e dal paziente: se è possibile effettuare il trattamento analgesico per via orale possiamo attuare uno schema che preveda la somministrazione di 1 compressa prima dell'intervento e di una seconda assunzione al termine dello stesso e quindi 1-2 compresse ogni 6 ore per i successivi 2-6 giorni, come riportato anche in letteratura.

ORTOPEDICO: negli interventi in artroscopia questo schema è facilmente applicabile, lo stesso a mio parere nella piccola chirurgia della mano e del piede. Per il dolore da distorsione, lesione muscolare o muscolo-tendinea, l'efficacia può essere incrementata somministrando 2 compresse alla prima somministrazione, anche se talora in soggetti sensibili bisogna considerare l'eventuale insorgenza di nausea.

Per quanto tempo dovrebbe essere proseguito un trattamento analgesico in pazienti con dolore articolare?

MMG: dipende ovviamente dalle situazioni. Nelle riacutizzazioni artrosiche o in caso di lombalgia acuta la raccomandazione principale che il Medico di Medicina Generale deve fare ai pazienti è quella di rimanere attivi, ma certo l'analgesico può favorirne la realizzazione. In questi casi il trattamento è di norma breve, al massimo nei pazienti con riacutizzazione artrosica possono essere richieste 1-2 settimane. Nei pazienti in attesa di intervento chirurgico o in fase di definizione diagnostica, dovrebbe essere coperto tutto il periodo, anche in ragione della buona tollerabilità di entrambe le molecole ai dosaggi prima ricordati.

Resta il problema del dolore cronico, in cui i trattamenti sono richiesti per lungo tempo. La letteratura specialistica riporta documentazioni di efficacia e tollerabilità per trattamenti fino a 4 settimane, per cui sarebbe auspicabile che nuovi studi soprattutto nell'ambito della Medicina Ge-

nerale portassero dati a sostegno dell'utilizzo del farmaco a lungo termine.

REUMATOLOGO: pensando ad un trattamento aggiuntivo tipo *add-on*, la terapia è in genere a breve termine 7-10 giorni; viceversa in caso di trattamento sintomatico in pazienti con dolore lieve-moderato conseguente ad esempio ad artropatie di varia natura o a sindromi dolorose muscoloscheletriche quali le sindromi dolorose miofasciali e la fibromialgia, il trattamento potrebbe essere prolungato nel tempo.

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: rispondo come Terapista del Dolore: i pazienti che giungono alla nostra osservazione presentano quadri algici complessi e spesso poco responsivi agli usuali analgesici utilizzati a dosaggi medio-bassi. Detto questo, credo che questa associazione possa essere proponibile in alcuni casi come farmaco aggiuntivo al bisogno, che il paziente può utilizzare in tutta sicurezza.

ORTOPEDICO: una settimana di trattamento in caso di modesti eventi traumatici è spesso sufficiente, ugualmente dopo interventi in artroscopia o chirurgia minore.

Quale esperienza internazionale può trovare immediato riscontro nella realtà clinica italiana?

MMG: le raccomandazioni apparse recentemente su riviste internazionali consigliano di limitare la prescrizione dei FANS/Coxib per i rilevanti problemi di salute che il loro uso continuativo comporta a livello gastrico, renale e cardiovascolare²¹. Il Medico di Medicina Generale italiano considera i FANS farmaci antalgici e tende ad utilizzarli non solo quando è presente dolore infiammatorio (terapia etiologica), ma anche per controllare il dolore di natura degenerativa, da cancro, ed in genere il dolore cronico. Il paracetamolo, farmaco di scelta nella patologia degenerativa, è di fatto molto poco utilizzato come antalgico. Peraltro l'Italia nell'utilizzo di farmaci oppioidi è agli ultimi posti in Europa per il "blocco" ideologico e culturale che ancora aleggia nei confronti di questa categoria di farmaci. L'associazione paracetamolo/tramadolo si pone come possibile soluzione ideale per il medico, poiché coniuga l'esigenza di prescrivere un farmaco antalgico efficace ed al contempo sicuro. Inoltre, per il paziente anziano spesso con

patologie concomitanti (ulcerosi, neuropatici, cardiopatici) o con funzione renale che controindica l'utilizzo dell'antinfiammatorio (di norma tutti gli anziani poiché è raccomandabile la valutazione del filtrato glomerulare e non della creatinina!), tale associazione può rappresentare la scelta adeguata quando il semplice paracetamolo non risulta più efficace.

REUMATOLOGO: l'antinfiammatorio è spesso utilizzato nelle malattie reumatiche perché esiste una componente di tipo infiammatorio che deve essere controllata. Ritengo quindi che l'utilizzo dell'associazione paracetamolo/tramadolo in aggiunta al trattamento antinfiammatorio completi l'azione terapeutica per un più efficace controllo del dolore.

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: sicuramente l'uso nel dolore post-traumatico e post-operatorio in interventi a bassa algogenicità, dove rapida efficacia e buona tollerabilità sono priorità assolute.

ORTOPEDICO: ribadisco che ritengo l'associazione paracetamolo/tramadolo particolarmente indicata nella chirurgia ortopedica minore.

Viceversa per quali tipi di dolori o pazienti ritenete inadatta l'associazione paracetamolo/tramadolo?

MMG: naturalmente verso alcuni tipi di dolore specifici quali per esempio la dismenorrea, dove gli analgesici puri non hanno indicazione. È importante poi prestare attenzione ai pazienti in cui il paracetamolo, prescritto in modo continuativo, è in genere controindicato: pazienti etilisti, epatopatici, con malattie intercorrenti comportanti digiuno e deplezione di glutazione. Inoltre del tutto recentemente è stato dimostrato che anche dosi relativamente basse di paracetamolo (30 mg/Kg) possono interferire con i meccanismi della coagulazione, per cui è utile non utilizzare il farmaco a più di 2-3 g/die nei pazienti in terapia anticoagulante o con difetti della coagulazione²².

REUMATOLOGO: fondamentalmente nei pazienti con dolore intenso di natura prevalentemente infiammatoria, come in un attacco gottoso.

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: in generale nei pazienti con dolore severo o ingravescen-

te. In ambito chirurgico, questa associazione ed in generale un analgesico per via orale non è adatto in caso di interventi di medio-alta complessità, cioè quando si deve ricorrere alla somministrazione di oppioidi per via parenterale.

ORTOPEDICO: nelle fratture il dolore può essere intenso e quindi controllabile solo con analgesici più potenti.

Quali sono gli effetti collaterali che nel paziente con dolore lieve-moderato sono meno tollerati e portano a scarsa compliance o addirittura alla sospensione dell'analgesico?

MMG: la buona tollerabilità di un farmaco è sicuramente un fattore di primaria importanza in Medicina Generale, soprattutto nei pazienti più giovani e con patologie non gravi nei quali l'associazione paracetamolo/tramadolo può rappresentare il farmaco di primo impiego, ad esempio per una lombalgia o un piccolo trauma. In questo tipo di paziente, l'assenza di tossicità d'organo è imperativa. Spesso il paziente è un soggetto sano che mal tollera qualsiasi effetto indesiderato, quindi anche nausea o sonnolenza possono essere fastidiosi, facendo perdere all'analgesico lo scopo per cui viene assunto: il rapido ritorno alla piena efficienza fisica e lavorativa. Nel soggetto anziano invece la preoccupazione principale è evitare i sintomi centrali, sonnolenza e vertigini, che possono favorire cadute con conseguenze particolarmente gravi. Come già ricordato la stipsi è sempre mal tollerata. In generale mi pare che l'associazione paracetamolo/tramadolo abbia un profilo di sicurezza molto elevato ed una frequenza di eventi avversi modesta anche nei soggetti ultrasessantacinquenni.

REUMATOLOGO: considerando che spesso i nostri pazienti ricevono terapie anche complesse per la malattia di base, una preoccupazione costante sono le interazioni farmacologiche. Dai dati a disposizione non emergono avvertenze specifiche per questa associazione rispetto a quelle note per le singole molecole.

ORTOPEDICO: la nausea è sicuramente mal tollerata soprattutto dai soggetti più giovani, mentre per gli anziani i sintomi vertiginosi possono peggiorare l'instabilità ed essere causa di cadute le cui conseguenze possono essere davvero gravi. Mi pare che per entrambi questi disturbi l'associa-

zione paracetamolo/tramadolo presenti vantaggi rispetto a codeina/paracetamolo e forse anche al tramadolo a dosi medio-alte.

... e nel caso di un intervento chirurgico in day surgery?

ANESTESISTA/TERAPISTA DEL DOLORE: è importante, dato il breve periodo di osservazione, avere a disposizione farmaci che non interferiscano con le funzioni vitali, in particolare cardio-vascolare e respiratoria, permettendo così di proseguire

la terapia anche a domicilio. Da questo punto di vista, l'associazione paracetamolo/tramadolo risulta particolarmente rassicurante sia per le molecole che per i dosaggi; inoltre non risultano segnalazioni di alterazioni emocoagulative.

ORTOPEDICO: come accennato in precedenza, in chirurgia ortopedica il sanguinamento è una possibile complicanza dell'intervento stesso che deve essere evitata anche valutando l'interferenza dei farmaci sulla coagulazione. In questo senso l'associazione paracetamolo/tramadolo è più sicura di qualsiasi FANS. **TiM**

Bibliografia

1. McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs* 2003; 63:1079-1086.
2. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combination: replacing the isobologram. *Life Sci* 1996; 58:PI23-28.
3. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:9-19.
4. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of tramadol. *Clin Pharmakinet* 2004; 43:879-923.
5. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharm Exp Ther* 1992; 260:275-285.
6. Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthop* 2005; 34:592-597.
7. Emkey R, Rosenthal N, Wu S-C, et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subject receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:150-156.
8. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:147-161.
9. Hewitt DJ, Todd KH, Xiang J, et al. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007; 49:468-480.
10. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006; 28:2052-2060.
11. Mullan WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23:1429-1445.
12. Peloso P, Rosenthal N, Wu S, et al. A pooled analysis of tramadol/acetaminophen tablets for treatment of lower back pain in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (Suppl. 4):S143-S144.
13. Perrot S, Krause D, Crozes P, 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; 28:1592-1606.
14. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu S-C, 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; 52:374-380.
15. Ruoff GE, 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; 25:1123-1141.
16. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45:1317-1327.
17. Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, 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; 24:282-297.
18. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surgery* 2004; 187:521-527.

19. **Rawal N, Langford R, ZAL-06 Study Group.** Paracetamol and tramadol combination tablets (Zaldiar®) for the treatment of pain in day-care hand surgery patients: a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy study. 3rd World Congress World Institute of Pain. Barcellona, 21-25 September 2004.
20. **Trifirò G, Sessa E, Mazzaglia G, et al.** Tramadol prescribing pattern among italian general practitioners: a population based study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004; (S1):A397.
21. **Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al.** Use of Non Steroidal Antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Hearth Association; *Circulation* 2007; 115:1634-1642.
22. **Remy C, Marret E, Bonnet F.** State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:562-565.

