

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 10.03.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 24.03.2012

© Akademia Medycyny

Skojarzona farmakoterapia bólu, czyli o zasadach racjonalnej politerapii bólu

Combination pharmacotherapy of pain that is associated with the principles of rational pain polytherapy

Jarosław Woron^{1,2}, Zbigniew Engel¹, Iwona Filipczak-Bryniarska¹, Jerzy Wordliczek¹

¹ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków



Streszczenie

Farmakoterapia bólu opiera się często na konieczności stosowania politerapii. Pozwala to z jednej strony na zwiększenie skuteczności terapeutycznej przy równoczesnym ograniczaniu ryzyka występowania polekowych działań niepożądanych. W pracy omówiono racjonalne i synergiczne skojarzenia leków przeciwbólowych zapewniających poprawę skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 89-93.*

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, polifarmakoterapia

Abstract

Pharmacotherapy of pain is frequently based on the need for polytherapy. It allows one hand to increase the therapeutic efficacy while limiting the risk of drug-induced side effects. The paper discusses the rational and synergistic combination analgesics provide improved efficacy and safety of treatment. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 89-93.*

Keywords: pain, pharmacotherapy, polypharmacy

Skojarzone podawanie dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania oraz leków adjuwantowych jest powszechnie stosowane zarówno w uśmierzaniu bólu ostrego (szczególnie pooperacyjnego), jak i w leczeniu bólu przewlekłego. Takie postępowanie jest zalecane m.in. przez Amerykańskie Stowarzyszenie Geriatryczne [2], WHO [1], Amerykańską Szkołę Reumatologii [3] oraz Amerykańskie Stowarzyszenie Bólu. Również w polskim piśmiennictwie ukazały się wytyczne postępowania w bólu przewlekłym sygnowane przez 8 towarzysz

naukowych oraz zalecenia dotyczące uśmierzania bólu pooperacyjnego [3].

Istnieje wiele potencjalnych zalet skojarzonej farmakoterapii bólu, a przede wszystkim możliwość uzyskania efektu addycyjnego lub synergistycznego, co w konsekwencji umożliwi zastosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków i potencjalnie może zmniejszyć częstość występowania objawów niepożądanych. Efekt addytywny polega na tym, że jeżeli ulga w dolegliwościach po zastosowaniu jednego leku X wynosi 20%, a po zastosowaniu leku Y 25%, to

po łącznym podaniu obu leków będzie wynosiła 45%, natomiast w przypadku, jeśli zastosowanie takiego samego połączenia leków spowoduje, że uzyskamy większą ulgę niż suma składowych, to możemy mówić o efekcie synergistycznym. Pomimo potencjalnych możliwości badawczych istnieje zaskakująco mało badań kontrolowanych dotyczących zastosowania dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania, szczególnie u pacjentów z bólem przewlekłym. Wykazano, że po zabiegach operacyjnych łączne podanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) znamienne zmniejszało zapotrzebowanie na opioidy w porównaniu z grupami chorych, gdzie każdy z tych leków stosowano oddzielnie [4]. Również połączenie oksykodonu i ibuprofenu wykazywało efekt addytywny w chirurgii stomatologicznej, u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i bólami innego pochodzenia. Podobne efekty uzyskano dla połączenia oksykodonu z paracetamolem oraz morfiny z paracetamolem. Co więcej, takie połączenie zapobiega wystąpieniu hiperalgezji indukowanej przez opioidy. Również połączenie tramadolu i paracetamolu wykazuje efekt addytywny i w związku z tym można zastosować mniejsze dawki leków (tramadol 37.5 mg, paracetamol 325 mg) uzyskując dobry efekt analgetyczny [5]. Ponadto połączenie leku o szybkim początku działania, tj. paracetamolu, i leku o dłuższym czasie działania, tj. tramadolu, powoduje, że zastosowane skojarzenie działa szybko i dostatecznie długo. Z kolei w przypadku skojarzenia paracetamolu i kodeiny trudno jest mówić o synergizmie hiperaddycyjnym, z uwagi na to, że kodeina i jej metabolity łączą się szybko z receptorami opioidowymi powodując zaburzenia perystaltyki, co w sposób bezpośredni wpływa na wchłanianie paracetamolu z początkowej części jelita cienkiego. Istnieją dane, że efekt przeciwbólowy połączenia kodeiny z paracetamolem nie jest silniejszy od efektu ibuprofenu, natomiast połączenie paracetamolu i tramadolu znacznie przekracza skuteczność NLPZ podawanych w monoterapii. U pacjentów z bólami głowy racjonalnym skojarzeniem jest stosowanie NLPZ lub paracetamolu z tryptanami. Leki te działając na różne ogniwa procesu patogenetycznego charakterystycznego dla migreny, powodują szybszy i skuteczniejszy efekt przeciwbólowy w stosunku do leków podanych w monoterapii. W bólach głowy synergizm działania przeciwbólowego uzyskuje się kojarząc NLPZ z paracetamolem i kofeiną, co wzajemnie potęguje efekt analgetyczny. Istnieją również

dowody poparte badaniami kontrolowanymi wskazujące na addytywny efekt łączenia wybranego NLPZ z paracetamolem, jak również skojarzenia trzech leków o różnych mechanizmach działania, tj. paracetamolu, NLPZ i opioidów. Taka kombinacja leków jest coraz powszechniej stosowana, nie jest natomiast wskazane łączenie leków analgetycznych o podobnych mechanizmach działania, np. dwóch NLPZ, ponieważ nie można oczekiwać nasilenia się efektu analgetycznego, natomiast może dojść do wzrostu zagrożenia wystąpienia objawów niepożądanych, a w szczególności gastro-, hepato- i nefrotoksyczności. Niestety jednak, w codziennej praktyce klinicznej obserwuje się stosowanie przez niektórych lekarzy zarówno POZ, jak i specjalistów, przepisywanie łączne takich dwóch leków. Synergizmu działania przeciwbólowego nie uzyskamy również kojarząc NLPZ z metamizolem oraz paracetamolu z metamizolem, co wynika bezpośrednio z profilu działania tych leków w stosunku do poszczególnych izoform cyklooksygenazy. W praktyce klinicznej szereg kontrowersji budzi łączne stosowanie dwóch leków opioidowych o takim samym mechanizmie działania na receptory opioidowe. Synergizm działania występuje w przypadku skojarzenia morfiny i oksykodonu [6]. Wynika to z różnic w profilu farmakokinetyczno- farmakodynamicznym obydwu leków, jak i z wpływu morfiny na receptory opioidowe typu mi, natomiast oksykodonu zarówno na receptory typu mi, jak i kappa. Na rynku farmaceutycznym dostępny jest lek będący skojarzeniem morfiny i oksykodonu pod nazwą MoxDuo. Synergizmu działania można doszukiwać się także w skojarzeniu morfiny i fentanylu. Wynika to z faktu, że morfina jest opioidem hydrofilnym, a fentanyl lipofilnym, co powoduje odmienną dystrybucję tych leków w organizmie. Coraz częściej w terapii skojarzonej z innymi opioidami, szczególnie w bólu u pacjentów z chorobą nowotworową, stosowany jest metadon. Metadon wykazuje działanie na receptory opioidowe typu mi i delta oraz działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów NMDA, co także działa prewencyjnie na rozwój hiperalgezji [7].

Niejednokrotnie spotykamy się z błędnym przeświadczeniem, że nie można kojarzyć buprenorfiny, częściowego agonisty receptora opioidowego typu mi, z innymi opioidami. W przypadku stosowania buprenorfiny w dawkach terapeutycznych dochodzi do zajęcia około 10% z populacji receptorów opioidowych, a zatem istnieje duża populacja receptorów dostępna dla innych dodatkowych leków wykazujących powi-

nowactwo do receptorów opioidowych. Równocześnie warto pamiętać, że nie zaleca się kojarzenia silnych opioidów z opioidami z II szczebla drabiny analgetycznej WHO (kodeina, dihydrokodeina, tramadol). Leki te, z uwagi na swój efekt pułapowy, mogą ograniczać skuteczność silnych opioidów, dla których - z wyjątkiem buprenorfiny - nie istnieje pojęcie dawki maksymalnej, powyżej której nie obserwujemy przyrostu efektu analgetycznego. Podstaw teoretycznych kojarzenia opioidów możemy dopatrywać się bezpośrednio w ich mechanizmie działania.

Mechanizm działania agonistów receptorów opioidowych (endo- i egzogennych opioidów) może mieć następujący charakter:

1. Hamowanie presynaptyczne, które wynika z otwarcia kanału jonowego potasu (receptory mi, delta) lub zamknięcia kanału jonowego wapnia (receptory kappa). Następstwem tego jest zahamowanie uwalniania neuroprzekazników (CGRP, NKA, SP, EAA) z centralnych zakończeń pierwotnych aferentnych. Wyniki najnowszych badań potwierdzają również możliwość hamowania presynaptycznego wynikającego z zamknięcia kanału jonowego wapnia przez agonistów receptora mi i delta. W ostatnich latach odkryte zostały nowe elementy mechanizmu działania wskazujące na to, że opioidy mogą wielokierunkowo oddziaływać na transmisję wewnątrzkomórkową i chociaż w zdecydowanej większości przypadków jest to działanie hamujące, to jednak w niektórych sytuacjach opioidy mogą nasilać transmisję sygnału w komórce.
2. Hamowanie postsynaptyczne - spowodowane hiperpolaryzacją neuronów RT (w wyniku działania mechanizmu presynaptycznego), która oddziałuje hamująco na aktywność neuronów i interneuronów RT.
3. Odhamowanie kompleksu interneuronu GABAergicznego (GABA) i enkefalinergicznego (ENK), tzn. zahamowanie ENK odhamowuje GABA (lub odwrotnie), który może wtedy **działać** hamująco zarówno na struktury presynaptyczne, jak i postsynaptyczne.

Niezwykle skutecznym i bezpiecznym połączeniem w terapii bólu u pacjentów ze skłonnością do zapać indukowanych przez opioidy jest skojarzenie oksykodonu i naloksonu (Targin). W skojarzeniu tym oksykodon podawany doustnie charakteryzujący się wysoką biodostępnością z przewodu pokarmowego został połączony z antagonistą receptorów opioido-

wych, jakim jest nalokson, którego biodostępność z przewodu pokarmowego jest rzędu 2%, co w skuteczny sposób zapobiega zapać, natomiast nie antagonizuje działania przeciwbólowego oksykodonu. Oddziaływanie czystych agonistów na receptor μ jest ciekawe z punktu widzenia farmakologicznego. Kiedy występuje zjawisko tolerancji na jeden z czystych agonistów receptora μ , jego rotacja na inny lek z tej samej grupy pozwala uzyskać skuteczną analgezję przy znacznie niższych dawkach, analogicznych do dawek stosowanych u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami. Metadon jest pod tym względem szczególnie interesujący. Wykazuje on efekt analgetyczny nawet u pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na innych agonistów receptora μ [8].

W przypadku współistnienia u pacjentów leczonych silnymi opioidami epizodów bólu przebijającego, bez względu na to, jaki jest używany opioid w terapii podstawowej, zaleca się obecnie w bólu przebijającym stosowanie fentanylu, bądź drogą donosową lub podjęliczkową z uwagi na szybkość działania i czas trwania uzyskanego dodatkowego efektu analgetycznego.

U pacjentów leczonych opioidami z powodu bólu pooperacyjnego działanie potencjalizujące analgezję opioidową wykazuje ketamina (0,125 mg/kg) oraz klonidyna (0,5 ug/kg).

W przypadku bólu pochodzącego z narządu ruchu synergizm działania obserwujemy przy skojarzeniu zarówno nieopiodowych leków przeciwbólowych, jak i opioidów z lekami o działaniu miorelaksującym, benzodiazepinami, baklofenem i tyzandyną. Także flupirtyna, lek przeciwbólowy modulujący przekaznictwo w kanałach potasowych, posiadający dodatkowo działanie miorelaksujące, wykazuje synergizm działania z NLPZ, paracetamolem, a także opioidami [9].

Rzadziej stosowany analgetyk, jakim jest nefopam, będący inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w układzie antynocycyptywnym zstępującym, może być również kojarzony z innymi lekami przeciwbólowymi, z wyjątkiem tramadolu oraz koanalgetyków z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksyny i duloksetyny.

Odrębnym zagadnieniem jest ból neuropatyczny, który powstaje w wyniku uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego. Stanowi on poważny problem kliniczny ze względu na znaczne nasilenie, przewlekły charakter i oporność na leczenie, która wynika ze złożonego mechanizmu powstawania tego rodzaju bólu (nadpobudliwość obwodowa neuronów, sensory-

zacja ośrodkowa oraz uszkodzenie zstępujących dróg hamowania bólu). Racjonalne jest zatem stosowanie postępowania wielokierunkowego z uwzględnieniem farmakoterapii skojarzonej. Z literatury, jak i również z praktyki klinicznej, wynika bezpośrednio, że istnieje uzasadnienie do stosowania terapii skojarzonej polegającej na podawaniu leków o różnych mechanizmach działania, które mogą być skuteczne u pacjentów z bólem neuropatycznym. Przedstawiają listę leków potencjalnie skutecznych w bólu neuropatycznym według współczynnika NNT (*liczba chorych, którym trzeba było podać dany lek, aby u jednego z nich wystąpiła 50% ulga w bólu, przy przedziale ufności 95%*). Na tej liście znajdują się leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, opioidy i leki stosowane powierzchniowo (lidokaina i kapsaicyna). Problem polega jednak na tym, że w zasadzie nie ma badań kontrolowanych wskazujących na większą skuteczność terapii skojarzonej nad monoterapią, jednak trudność prowadzenia takich badań często wynika z istnienia wspólnych cech farmakokinetyczno-farmakodynamicznych stosowanych jednocześnie leków, jak i wynika niejednokrotnie z obaw przed wystąpieniem polekowych działań niepożądanych. Liczne rekomendacje dotyczące postępowania farmakologicznego w bólu neuropatycznym nie zalecają wprowadzania skojarzonej terapii od początku leczenia.

Proponują rozpoczęcie terapii od leków „pierwszego rzutu”, do których zaliczają leki o najmniejszym współczynniku NNT: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) lub leki z grupy SNRI (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny - wenlafaksyna, duloksetyna) oraz gabapentyna lub pregabalina.

Jeżeli uwzględni się jedynie efekt przeciwbólowy, to wyniki badań klinicznych ustawiają zarejestrowane obecnie leki w następującej kolejności: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne > opioidy ≥ tramadol ≥ gabapentyna/pregabalina [10].

Jeżeli efektywność leków rozpatrzmy w zakresie dwóch parametrów - redukcji nasilenia bólu oraz wpływu na jakość życia pacjenta - kolejność taka prawdopodobnie byłaby następująca:

Gabapentyna /pregabalina > tramadol > opioidy > trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Jednymi z najważniejszych problemów skojarzonej farmakoterapii są interakcje między jednocześnie sto-

sowanymi lekami i wynikające z nich skutki kliniczne. Interakcje mogą mieć charakter farmakodynamiczny, farmakokinetyczny oraz mogą być związane z sumowaniem niepożądanych działań skojarzonych leków.

W praktyce klinicznej bardziej niebezpieczne - m.in. dlatego, że trudniej przewidywalne - są interakcje farmakokinetyczne mogące powodować powstanie działań niepożądanych poprzez zmienioną absorpcję, dystrybucję, metabolizm i wydalanie stosowanych leków. Zrozumienie metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka wystąpienia interakcji między jednocześnie stosowanymi lekami wymaga poznania roli izoenzymów cytochromu P450. Dotychczas sekwencjonowanie genomu ludzkiego ujawniło 461 różnych genów, które kodują ponad 60 rodzin CYP450 i chociaż liczba ta nie jest ostateczna, to jednak dla metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka interakcji najistotniejsze znaczenie ma 6 izoenzymów, które biorą udział w metabolizmie ponad 90% leków (1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1).

Aktywność izoenzymów jest uwarunkowana genetycznie i dlatego występują różnice genotypowe dotyczące szybkości metabolizmu leków, w szczególności, gdy enzym metabolizujący lek jest kodowany przez pojedynczy gen, w którego locus (loci) występują dwa różne allele. Zjawisko to nazywamy polimorfizmem genetycznym. To właśnie polimorfizm genetyczny może mieć wpływ na końcowy efekt kojarzenia leków przeciwbólowych, które aktywnie metabolizowane są przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Jest to jedna z przyczyn trudności w przeprowadzeniu badań wskazujących jednoznacznie na korzyści lub ich brak przy kojarzeniu poszczególnych leków przeciwbólowych. Obserwuje się również istotne różnice związane z biotransformacją leków związane z rasą, pochodzeniem etnicznym, wiekiem i czynnikami środowiskowymi. Kombinacja polimorfizmów i interakcji pomiędzy stosowanymi lekami może prowadzić do dziesięciokrotnych różnic w metabolizmie u poszczególnych pacjentów. Ponadto stosowane leki mogą być zarówno substratem dla enzymu i inhibitorem lub aktywatorem aktywności CYP.

Dzisiaj w terapii bólu neuropatycznego istnieją dowody na synergizm działania lidokainy podawanej w postaci transdermalnego systemu terapeutycznego z pregabaliną i gabapentyną w leczeniu neuralgii popółpaścowej. W podobnym wskazaniu zaleca się kojarzenie gabapentyny z TCA oraz opioidami. Z kolei skojarzenie oksykodonu z pregabaliną jest zalecane

w neuralgiach popółpaścowej, cukrzycowej, a także w radikulopatiach.

W bólu neuropatycznym wykazano również synergizm działania morfiny w skojarzeniu z memantyną, która wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA [11].

U pacjentów z opornymi na leczenie bólami głowy wypróbowanym skojarzeniem jest połączenie karbamazepiny z lamotryginą, jednak nie wolno zapominać, że takie połączenie może być przyczyną zwiększenia ryzyka wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona.

Koanalgetyków o działaniu serotoninergicznym nie należy kojarzyć w terapii bólu z nefopamem, tramadolem oraz walproinianami - ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego.

Terapię skojarzoną możemy stosować również w dolegliwościach bólowych spowodowanych skurczem mięśniówki gładkiej. W takiej sytuacji możemy kojarzyć spazmolityki muskultropowe (papaweryna, drotaweryna, alweryna, mebeweryna), które hamują napływ wapnia do komórek mięśni gładkich z butylobromkiem hioscyny, który działa cholinolityczne i metamizolem, którego efekt rozkurczowy jest zwią-

zany z hamowaniem wychwytu zwrotnego adenozyliny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego.

Z kolei w bólach kostnych, w szczególności w przebiegu choroby nowotworowej, synergiczny efekt przeciwbólowy wykazuje połączenie kalcytoniny z bifosfonianami oraz NLPZ. Brak jest natomiast jednoznacznych obserwacji dotyczących kojarzenia denozumabu z innymi lekami [12].

Jak widać z przedstawionych informacji, racjonalne kojarzenie leków w farmakoterapii bólu pozwala na zwiększenie skuteczności przeciwbólowej przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka występowania działań niepożądanych.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. American College of Rheumatology. Submitted on Osteoarthritis. Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
2. American Geriatric Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. AGS practice guidelines: the management of chronic pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:635-51.
3. American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute and Cancer Pain. Glenview, IL: American Pain Society 1999.
4. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:257-64.
5. Wytyczne postępowania w bólu przewlekłym Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.
6. Eisenach JC. Drug combination studies. *Pain* 1999 an Updated Review. IASP Press 1999 p.309-313.
7. Leczenie bólu. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
8. Elliott JA, Smith HS. Handbook of Acute Pain Management. New York: Informa Healthcare; 2011.
9. Brook P, Connell J. Oxford Handbook of Pain Management. Oxford: Oxford University Press; 2011.
10. Richards D, Coleman J. Oxford Handbook of Practical Drug Therapy. Oxford: Oxford University Press; 2011.
11. Vorobeychick Y, Gordin V, Mao J. Combination Therapy for Neuropathic Pain. *CNS Drugs* 2011;25:1023-34.
12. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.