

Leki złożone w farmakoterapii bólu. Paracetamol i tramadol

The drug combination in pain pharmacotherapy. Focus on paracetamol – tramadol

Jarosław Woron^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska², Jerzy Wordliczek³

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

² Oddział Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Streszczenie

Analgezja multimodalna jest obecnie polecaną metodą zwalczania bólu. Racjonalne kojarzenie leków przeciwbólowych o uzupełniających się mechanizmach działania pozwala na poprawę jakości analgezji, a także poprawę tolerancji i bezpieczeństwa leczenia, pozwala również uzyskać zwiększenie siły analgezji w stosunku do leków podawanych w monoterapii. Uznany i skutecznym skojarzeniem leków przeciwbólowych jest połączenie tramadolu i paracetamolu *Geriatrics 2011; 5: 30-33*.

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, leki złożone

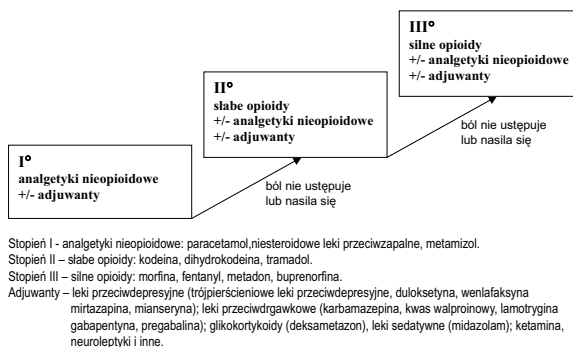
Summary

A multimodal approach to analgesia is a familiar concept that offers important benefits in the management of both acute and chronic pain. Rational combinations of analgesic agents with different mechanism of action can achieve improved efficacy and tolerability and safety compared with equianalgesic doses of the individual drugs. One such combination, paracetamol plus tramadol, exploits the well-established complementary pharmacokinetics and mechanism of action of these two drugs *Geriatrics 2011; 5: 30-33*.

Keywords: pain, pharmacotherapy, combination analgesic

Leki przeciwbólowe stanowią jedną z najczęściej stosowanych grup leków w praktyce klinicznej. Właściwy dobór leków, z uwagi na ich mechanizm działania, jak i kojarzenie leków przeciwbólowych, z jednej strony poprawia skuteczność terapeutyczną, z drugiej - pozwala na ograniczenie polekowych działań niepożądanych w leczeniu bólu (Rycina 1).

Jedną z najczęściej podawanych grup leków przeciwbólowych są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które z uwagi na hamowanie syntezy prostaglandyn obciążone są ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego, nerek, a także układu sercowo-naczyniowego. Ryzyko wystąpienia tych powikłań powoduje niejednokrotnie to, że



Rycina 1. Trójstopniowa drabina analgetyczna wg WHO
Wg. Dobrogowski J, Wordliczek J, Leczenie bólu, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007

Tabela 1. Populacje pacjentów, w których stosowanie NLPZ może wiązać się ze znacznym ryzykiem działań niepożądanych

<p>Przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą wrzodową czynną, jak i w wywiadzie. Wiek pacjenta powyżej 65. roku życia Upośledzenie funkcji nerek Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny/sartanów i diuretyków pętlowych - w przypadku dołączenia NLPZ zwiększa się ryzyko neurotoksyczności. Pacjenci po przebytych incydentach naczyniowych (zawał, udar) lub z wysokim ryzykiem wystąpienia tych incydentów. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym. Pacjenci z niewydolnością krążenia. Pacjenci stosujący polifarmakoterapię - z uwagi na ryzyko niekorzystnych interakcji NLPZ z wieloma grupami leków.</p>

w praktyce wybieramy leki przeciwbólowe niewykazujące efektu przeciwwzapalnego, takie jak: paracetamol, słabe opioidy czy nefopam, które nie wpływając na obwodową syntezę prostanoidów, pozbawione są wielu działań niepożądanych charakterystycznych dla NLPZ. NLPZ muszą być także ostrożnie podawane w populacjach pacjentów stosujących polifarmakoterapię, z uwagi na fakt, że NLPZ wchodzą w niekorzystne interakcje w wieloma grupami leków [1]. W tabeli 1 zebrano populacje pacjentów, u których należy ostrożnie lub nie należy stosować NLPZ.

U pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania NLPZ polecane jest stosowanie w terapii przeciwbólowej paracetamolu, będącego analgetykiem nieopiodowym oraz tramadolu, który wykazuje podwójny mechanizm działania, związany z wpływem na receptory opioidowe, jak i z działaniem na zstępującą szlaki kontroli bólu.

Paracetamol

Należy do nieopiodowych leków przeciwbólowych o działaniu przeciwgorączkowym. Stosowany jest m.in. w uśmierzaniu ostrego bólu o umiarkowanym stopniu natężenia. Jest lekiem bezpiecznym, ponieważ stężenie toksyczne jest 6-10 razy większe od poziomu terapeutycznego, a zastosowanie paracetamolu w połączeniu z NLPZ istotnie zwiększa skuteczność postępowania przeciwbólowego w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, pourazowego czy zwyrodnieniowego (poziom I, wg EBM). Na rynku farmaceutycznym dostępne są gotowe połączenia NLPZ z paracetamolem, np. Metafen (paracetamol + ibuprofen). Podobnie, siła działania analgetycznego paracetamolu podawanego z opioidami jest znacznie większa w porównaniu do tej, jaką obserwuje się po zastosowaniu tych preparatów oddzielnie

(poziom I, wg EBM) i przykładowo, dla paracetamolu współczynnik NNT wynosi 4.6 dla dawki 1000 mg paracetamolu i 5.0 dla dawki 600 mg. Natomiast łączne zastosowanie 600 mg paracetamolu i 60 mg kodeiny obniża wartość NNT do 3.1. W praktyce dostępne są leki będące skojarzeniem paracetamolu z kodeiną (Efferalgan-Codeine, Dafalgan-Codeine, Solpadeine, Talvosilen, Ultracod, Antidol) oraz paracetamolu z tramadolem (Zaldiar, Doreta, Padolten).

Mechanizm działania paracetamolu nie jest dobrze poznany, chociaż istnieją przekonujące dowody wskazujące na jego ośrodkowe działanie [2]. Właściwości fizyko-chemiczne (wysoka rozpuszczalność w tłuszczach, słabe powinowactwo do białek surowicy, zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg) sugerują jego działanie na OUN.

Paracetamol prawdopodobnie jest inhibitorem izoformy cyklooksygenazy (COX-3) występującej w OUN, ponadto ośrodkowe działanie paracetamolu może także wynikać z oddziaływania na zstępujący serotonergiczny układ antynocycyptywny, związane ze zdolnością paracetamolu do zwiększania stężenia serotoniny w wielu strukturach OUN poprzez zwiększenie uwalniania, a nie zahamowaniem jej wchłaniania zwrotnego.

Stwierdzono także, iż paracetamol hamuje hiperalgeję wywołaną przez pronocycyptywne neuroprzebieżniki (substancję P i glutaminiany) oraz prawdopodobnie jest inhibitorem neuronalnej izoformy syntazy tlenu azotu [3].

Paracetamol jest lekiem dobrze wchłanianym z przewodu pokarmowego. Jego wchłanianie odbywa się w jelicie cienkim. Forma musująca wchłania się szybciej niż tabletki. Prawie całkowicie metabolizowany jest w wątrobie. Słabo wiąże się z albuminami. Nie drażni błony śluzowej żołądka, nie powoduje

uszkodzenia nerek. Paracetamol nie ma właściwości antyagregacyjnych i dlatego może być stosowany równocześnie z pochodnymi kumaryny i lekami przeciwplatekowymi. Natomiast może wchodzić w niekorzystne interakcje z warfaryną powodując wzrost ryzyka krwawień.

Tramadol

Należy do grupy analgetyków z grupy aminocykloheksanolu, posiada zarówno cechy agonisty receptora opioidowego, jak i hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w synapsach układu antynocyceptywnego zstępującego. Tramadol wykazuje niewielkie powinowactwo do receptorów opioidowych typu mi, kappa oraz delta. Konsekwencją tego jest fakt, że po podaniu tramadolu praktycznie nie obserwujemy depresji ośrodka, objawów niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, jak i przy stosowaniu dawek terapeutycznych ryzyko wystąpienia uzależnienia fizycznego jest minimalne. Tramadol może być stosowany w bólu zarówno ostrym, jak i przewlekłym, który powstaje w konsekwencji urazu, zmian zwyrodnieniowych w narządzie ruchu czy też jest konsekwencją choroby nowotworowej. Jak już wspomniano, tramadol wykazuje działanie przeciwbólne w 2 mechanizmach farmakodynamicznych [4]. Pierwszy związany jest z powinowactwem leku do receptorów opioidowych typu mi, kappa oraz delta. Powinowactwo tramadolu do receptorów typu mi jest około 6000 razy słabsze od morfiny.

Drugi mechanizm działania tramadolu polega na aktywacji zstępujących szlaków kontroli bólu poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Zstępujące szlaki kontroli bólu składają się z 2 dróg nerwowych, z których pierwsza ma swój początek w okolicy istoty szarej okołowodociągowej w śródmózgowiu i ma swoje synapsy w jądrze szwu, które znajduje się w rdzeniu przedłużonym. Stąd włókna nerwowe biegną do interneuronów rdzenia kręgowego, a przekaźnikiem jest tutaj serotonina. Druga droga, będąca składową układu antynocyceptywnego zstępującego, ma swój początek w miejscu sinawym w moście i również biegnie do interneuronów rdzenia kręgowego. Neurotransmitterem w tej drodze jest noradrenalina. Zwiększenie przez tramadol stężenia serotoniny i noradrenaliny w synapsach zstępujących dróg kontroli bólu powoduje zahamowanie przekaźnictwa impulsów bólowych w neuronach rogów tylnych

rdzenia kręgowego bezpośrednio lub przy udziale interneuronów.

Należy w tym miejscu wspomnieć, że w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano również efekt przeciwwzpalny leku. Efekt ten jest wykorzystywany w terapii bólu z komponentem neuropatycznym, kiedy dochodzi do uszkodzenia drogi nerwowej, zapalenia okołonerwowego i związanej z tym hiperalgezji. Istnieją dane wskazujące na możliwość działania tramadolu na receptory muskarynowe, głównie typu M1, a jak wiemy także drogi cholinergiczne mogą uczestniczyć w mechanizmach przewodzenia bodźców bólowych.

Preferowana droga podawania tramadolu to droga doustna. Lek po podaniu doustnym ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając szczyt stężenia w surowicy w czasie 2 godzin. Biodostępność po podaniu tą drogą wynosi 68% i w przeciwieństwie do morfiny nie jest zmienna, jednak przy podawaniu przewlekłym wzrasta do około 90%, co może wiązać się z wysyceniem efektu pierwszego przejścia. Wysoka objętość dystrybucji powoduje wysokie powinowactwo leku do tkanek. Czas działania przeciwbólowego po podaniu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wynosi do 6 godzin.

Jednym z najważniejszych czynnych metabolitów tramadolu jest O-demetylotramadol.

Podsumowanie

W terapii przeciwbólowej poszukuje się skojarzeń leków, które wykazywałyby synergiczny efekt analgetyczny. Niezwykle racjonalnym skojarzeniem jest połączenie w 1 tabletkę paracetamolu i tramadolu. Za pomocą skojarzenia dwóch leków osiągamy potrójny mechanizm efektu analgetycznego, wynikający z ośrodkowego hamowania syntezy prostanoidów, wpływu na receptory opioidowe i wpływu na zstępujące szlaki kontroli bólu. Co więcej, w wyniku synergizmu hiperaddycyjnego pomiędzy paracetamolem i tramadolem możemy obniżyć dawki stosowanych leków w stosunku do dawek, jakie muszą być stosowane w monoterapii. Nie powoduje to ograniczenia efektu analgetycznego, co więcej - potęguje go i równocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zarówno paracetamolu, jak i tramadolu. Najczęściej występujące działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania w monoterapii paracetamolu i tramadolu zebrano w tabeli 2.

Tabela 2. Najczęstsze działania niepożądane paracetamolu i tramadolu

Objawy niepożądane paracetamolu	Objawy niepożądane tramadolu
<p>Wysypki skórne Nudności Nadmierne pocenie się Niewielkie bóle brzucha</p>	<p>Nudności Wymioty Zawroty głowy Senność Uczucie zmęczenia Pocenie się Suchość w jamie ustnej Spadki ciśnienia tętniczego Wzrost ryzyka drgawek – tylko u pacjentów z padaczką w wywiadzie</p>

Połączenie paracetamolu z tramadolem w jednej tabletkę potęguje efekt analgetyczny i równocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zarówno paracetamolu, jak i tramadolu.

Paracetamol cechuje się szybszym, lecz nieco krótszym w porównaniu do tramadolu, efektem analgetycznym, z kolei tramadol nieco później w stosunku do paracetamolu osiąga maksimum efektu przeciwbólowego, ale efekt jego jest dłuższy.

Skojarzenie paracetamolu i tramadolu w przypadku konieczności potencjalizacji działania przeciwbólowego może być łączone z NLPZ, dodatkowo poprawiając jakość analgezji.

Skojarzenie paracetamolu i tramadolu jest dobrym wyborem u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania NLPZ lub w przypadkach

współistnienia czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Takie połączenie powinno być brane pod uwagę, gdy pacjent równocześnie przyjmuje leki wchodzące w niekorzystne interakcje z lekami przeciwbólowymi z innych grup terapeutycznych.

Skojarzenie paracetamolu z tramadolem w praktyce klinicznej wskazane jest zarówno w bólach ostrych, jak i przewlekłych o nasileniu umiarkowanym i dużym. Wskazane jest w bólu pozabiegowym, w bólach pochodzących z narządu ruchu, w tym w chorobie zwyrodnieniowej, bólach głowy oraz bólach towarzyszących chorobie nowotworowej. Wykazuje skuteczność zarówno w bólu nocyceptywnym, jak neuropatycznym [5]. Z uwagi na profil farmakokinetyczny wykazuje skuteczność w leczeniu bólu przebiegającego.

Konkludując należy stwierdzić, że połączenie paracetamolu z tramadolem jest cenną opcją terapeutyczną w leczeniu bólu. Ma ona szczególne znaczenie w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania bądź występują powikłania po zastosowaniu leków przeciwbólowych o innych mechanizmach działania.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej CM UJ

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

Tel.: (+48 12) 424 88 83

E-mail: j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo

1. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, et al. Podręcznik farmakologii i terapii. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2010.
2. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixe ratio drug combinations. *Life Sciences* 1996;58:23-8.
3. Smith AB, Ravikumar ST, Kamin M, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;187:521-7.
4. Schug SA. Combination analgesia in 2005- a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006;25:S16-S21.
5. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain. *Clin Therap* 2002;24:282-97.