

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 26.03.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 25.04.2018

© Akademia Medycyny

Leki łączone w terapii bólu *Drug combination in analgesic therapy*

Jarosław Woroń^{1,2,3}

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

² Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

³ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii oraz Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1



Streszczenie

W farmakoterapii bólu istnieje konieczność stosowania analgezji multimodalnej, której jednym z elementów jest racjonalne kojarzenie leków przeciwbólowych. W wyniku kojarzenia leków możemy uzyskać efekt addycyjny lub synergiczny, równocześnie zmniejszając ryzyko występowania działań niepożądanych poszczególnych leków. Kojarzenie leków umożliwia zarówno poszerzenie spektrum efektu analgetycznego, jak i pozwala na potencjalizację efektu analgetycznego, który realizowany jest niejednokrotnie w różnych mechanizmach farmakologicznych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 456-460.*

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia skojarzona, leki łączone

Abstract

In the pharmacotherapy of pain there is a need for multimodal analgesia, one of the elements of which is the rational association of analgesics. As a result of the combination of drugs, we can obtain an additive or synergistic effect while reducing the risk of side effects of individual drugs. The combination of drugs allows both broadening the spectrum of the analgesic effect and allows for the potentiation of the analgesic effect, which is often carried out in various pharmacological mechanisms. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 456-460.*

Keywords: pain, combination pharmacotherapy, drug combination

Wstęp

Uważa się, że multimodalna analgezja zapewnia zrównoważoną i skuteczną kontrolę bólu. Ta koncepcja jest zgodna z teorią, że leki o różnych mechanizmach działania przeciwbólowego mogą działać synergicznie i zapobiegać występowaniu bólu lub uśmierzać go w przypadku skojarzonego stosowania. Multimodalna analgezja to skuteczność poszczególnych leków w optymalnych dawkach, co zapewnia maksymali-

zację skuteczności i próbę zminimalizowania działań niepożądanych [1-3].

Uzasadnienie leżące u podstawy łączenia leków w leczeniu bólu opiera się przede wszystkim na dwóch głównych założeniach:

1. Pojedyncze leki nie zawsze zapewniają zadowalające uśmierzanie bólu. Tym samym połączenie leków, które działają na odmienne receptory i na odmienne mechanizmy bólu, może zwiększyć uśmierzanie bólu.

2. Jednocześnie pojedyncze leki zapewniające zadowalające uśmierzanie bólu mogą powodować działania niepożądane, których nie można zaakceptować. Tym samym skojarzenia leków mogą umożliwić zmniejszenie liczby składników czynnych potrzebnych do uzyskania tego samego działania przeciwbólowego przy niższej częstotliwości występowania działań niepożądanych.

Powodzenie skojarzenia leków zależy ponadto od typu bólu, który jest leczony (ostry/przewlekły, zapalny, neuropatyczny). Tym samym strategia leczenia obejmująca leki skojarzone, wpływająca na kilka mechanizmów związanych z bólem, może być bardziej skuteczna, niż podawanie leków działających przeciwko poszczególnym mechanizmom, co tym samym umożliwia zmniejszenie dawek poszczególnych leków i ogranicza możliwość wystąpienia działań niepożądanych do minimum [1-3]. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele leków złożonych, które mogą być z dużą efektywnością wykorzystane w leczeniu bólu. W praktyce klinicznej możemy zastosować gotowe kombinacje leków przeciwbólowych, jak i możemy racjonalnie kojarzyć poszczególne składowe analgezji.

Połączenie kwasu acetylosalicylowego z etenzamidem oraz kofeiną

Znane pod nazwą handlową Etopiryna. Skojarzenie to wykazuje synergizm działania przeciwbólowego, szczególnie w bólach głowy oraz bólach mięśniowo-szkieletowych. Etenzamid (etoksybenzamid) jest pochodną kwasu salicylowego, wykazuje działanie przeciwbólowe oraz zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych. Dostępne na rynku jest również połączenie kwasu acetylosalicylowego z kofeiną pod nazwą handlową Coffepirine. Obydwa leki dostępne są bez recepty [1-3].

Połączenie kwasu acetylosalicylowego z paracetamolem i kofeiną

Skojarzenie tych składników czynnych wykazuje niewielki synergizm terapeutyczny, szczególnie w bólach głowy pochodzenia naczyniowego oraz w migrenie. Wynika to głównie z małej skuteczności paracetamolu w tych wskazaniach w porównaniu z innymi analgetykami nieopiodowymi [1-3].

Połączenie paracetamolu z ibuprofenem

Lek ten jest przykładem połączenia dwóch analgetyków nieopiodowych o różnych profilach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych.

Połączenie paracetamolu z kodeiną

W chwili obecnej połączenie to nie jest zalecane w farmakoterapii bólu, mimo że skojarzone ze sobą leki wykazują potencjalny synergizm działania przeciwbólowego. Jednak zachodzi pomiędzy nimi równocześnie niekorzystna interakcja farmakokinetyczna. Z uwagi na to, że paracetamol wchłania się w początkowym odcinku jelita cienkiego, zaburzenia propulsji indukowane przez kodeinę powodują, że paracetamol wchłania się znacznie wolniej i znacznie później uzyskuje wartość C_{max} [1-3].

Połączenie paracetamolu z tramadolem

Podczas stosowania połączenia paracetamolu z tramadolem mamy do czynienia z synergizmem hiperaddycyjnym. W wyniku doustnego podania tego leku złożonego dochodzi do szybkiego wchłaniania paracetamolu, który wykazuje szybkie działanie przeciwbólowe. Następnie efekt jest uzupełniany przez tramadol, który początkowo aktywuje zstępujące szlaki kontroli bólu, a następnie po metabolizmie wątrobowym, w trakcie którego powstaje O-demetylotramadol, dochodzi do działania metabolitu leku poprzez receptory opiodowe [3]. Połączenie paracetamolu z tramadolem jest nieskuteczne w bólu zapalnym, stąd też nie należy go stosować w tym rodzaju bólu.

Połączenie deksketoprofenu z tramadolem

W przypadku połączenia tramadolu z deksketoprofenem mamy do czynienia z synergizmem hiperaddycyjnym. Deksketoprofen (DKP) i tramadol (TRAM) charakteryzują się odmiennymi mechanizmami i miejscami działania, co w przypadku terapii multimodalnej jest zjawiskiem niezwykle korzystnym [5-7]. DKP wywiera swoje działanie przeciwbólowe głównie obwodowo, hamując izoenzymy COX, natomiast TRAM jest lekiem przeciwbólowym o podwójnym działaniu, który działa ośrodkowo na drodze słabej aktywacji receptorów opiodowych i hamowania wychwytu

zwrotnego monoamin. Dzięki odmiennemu mechanizmowi i miejscu działania oczekuje się, że to skojarzenie zapewni multimodalną, synergiczną analgezję, co umożliwi zmniejszenie potrzebnej dawki leków podawanych indywidualnie i tym samym zmniejszy ryzyko zdarzeń niepożądanych. Ten skojarzony produkt leczniczy jest skuteczny w bólu zapalnym.

Deksketoprofen i tramadol charakteryzują się odmiennymi profilami farmakokinetycznymi. DKP charakteryzuje się szybszym początkiem działania (t_{max} wynosi około 0,25-0,75 godziny), z kolei najsilniejsze działanie przeciwbólne TRAM można zaobserwować od 1 do 4 godzin po podaniu i jego średni okres półtrwania wynosi 6 godzin. Dlatego oczekuje się, że skojarzenie DKP i TRAM zapewni efekt przeciwbólowy, który pojawi się szybko (cecha DKP) i będzie długotrwały (cecha TRAM) [8-10].

Skojarzenie DKP/TRAM może zapewnić korzyści większe niż w przypadku innych skojarzeń, np. paracetamol + kodeina. Dla DKP stwierdza się mniejszą częstość występowania toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z większością NLPZ, a dla TRAM stwierdza się niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych krążeniowo-oddechowych, zaś potencjał nadużywania leku jest porównywalny z innymi opioidami. Niemniej jednak oczekuje się, że skojarzenie DKP i TRAM zmniejszy częstość występowania zapań, często obserwowanych w przypadku terapeutycznego podawania opioidów, ze względu na to, że DKP antagonizuje wpływ TRAM na pasaż przez przewód pokarmowy [8-10].

Skojarzenie DKP/TRAM charakteryzuje się działaniem przeciwbólowym i przeciwzapalnym [1,3,8,9]. Jest wskazane w leczeniu bólu ostrego. Skuteczność tego połączenia wykazano w bólu pooperacyjnym i pourazowym, w bólach w narządzie ruchu (ból krzyża, zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej, rwa kulszowa, zespół bolesnego barku, zespoły korzeniowe) a także w bólach zębów i bólu po ekstrakcji zębów [1-3].

Połączenia tramadolu z deksketoprofenem nie należy stosować łącznie z innymi NLPZ, a także solami litu, cyklosporyną oraz mifepristonem.

Połączenie oksykodonu z naloksonem

Połączenie opioidowych leków przeciwbólowych z antagonistami receptora opioidowego jest na chwilę obecną najskuteczniejszą metodą prewencji zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, które indukowane są

przez opioidowe leki przeciwbólne (OIBD ang. *opioid induced bowel dysfunction*).

Wysoką skuteczność przeciwbólową oksykodonu z naloksonem wykazano zarówno u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nienowotworowej, jak i u tych z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej.

Analizując dane kliniczne dotyczące skuteczności połączenia agonisty — oksykodonu i antagonisty receptora opioidowego — naloksonu, trudno doszukiwać się argumentów przeciw takiemu połączeniu. Natomiast, przekonując do zastosowania takiego połączenia, należy podkreślić, że:

- w sposób komplementarny do patomechanizmu ogranicza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego,
- nie antagonizuje działania przeciwbólowego oksykodonu,
- różnice w biodostępności oksykodonu i naloksonu powodują potencjalizację efektu farmakologicznego, ograniczając równocześnie ryzyko występowania działań niepożądanych.

Z badań klinicznych wynika jednoznacznie, że u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej OIBD, aż u 30% chorych mogą uniemożliwić uzyskanie skutecznego efektu analgetycznego podczas stosowania opioidów. Oksykodon w mniejszym stopniu w stosunku do morfiny powoduje zaburzenia funkcji jelit, co powoduje, że staje się coraz częściej lekiem z wyboru u pacjentów, u których podczas leczenia opioidami pojawiły się trudne do prewencji, jak i leczenia zaburzenia defekacji. Wynika to wprost z działania leku zarówno na receptory opioidowe typu mi oraz receptory typu kappa. Skojarzenie oksykodonu z naloksonem powoduje znaczącą poprawę funkcji perystaltycznej jelit, oferując również skuteczną analgezję w bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego. Dotyczy to zarówno bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej, jak i bólu niezwiązanego z procesami rozrostowymi. Nie bez znaczenia jest również wpływ Targinu na poprawę jakości życia u pacjentów z dolegliwościami bólowymi.

Połączenie oksykodonu z naloksonem jest kompilacją udowodnionego działania analgetycznego jednego z lepiej poznanych opioidów, jakim jest oksykodon z naloksonem, którego dystrybucja jest celowana w kierunku receptorów opioidowych zlokalizowanych w jelitach. Kliniczna korzyść, jaką odnosi pacjent leczony Targinem wyraża się zarówno normalizacją funkcji perystaltycznej jelit i związaną z nią redukcją

Tabela I. Najczęstsze połączenia leków w farmakoterapii bólu

Table I. The most common combinations of drugs in pain pharmacotherapy

Analgetyk	Lek skojarzony z analgetykiem	Wpływ skojarzenia na efekt przeciwbólowy
analgetyk opioidowy	analgetyki nieopiodowe	addycja lub synergizm
tramadol	paracetamol	synergizm hiperaddycyjny w bólu nie zapalnym
tramadol	deksketoprofen	synergizm hiperaddycyjny w bólu zapalnym
kodeina	paracetamol	niewielki efekt addycyjny
NLPZ	paracetamol metamizol	synergizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego, synergizm hiperaddycyjny w przypadku skojarzenia deksketoprofenu i metamizolu, efekt addycyjny przy skojarzeniu ibuprofenu + paracetamol
NLPZ	SYSADOA – chondroityna, glukozamina	efekt addycyjny w leczeniu bólu u pacjentów z OA, możliwość redukcji dawki NLPZ
silny opioid- morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina	silny opioid	efekt addycyjny lub synergiczny w zależności od skojarzonych opioidów
analgetyk opioidowy	koanalgetyki	synergizm działania w bólu neuropatycznym
analgetyk nieopiodowy- NLPZ, paracetamol	koanalgetyki	addycja w leczeniu bólu neuropatyczno-zapalnego, np. przeryty do kości w przebiegu rozsiewu nowotworowego
analgetyk nieopiodowy- NLPZ, paracetamol, metamizol	kofeina	efekt addytywny w leczeniu bólu głowy, do stosowania doraźnego
paracetamol	metamizol	synergizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego

zaparć, jak i dodatkowo zmniejszeniem objawów niepożądanych, jakimi mogą być zawroty głowy.

Targin wykazuje potwierdzoną licznymi badaniami klinicznymi skuteczność w leczeniu bólu ostrego, przewlekłego u pacjentów bez choroby nowotworowej, neuropatycznego oraz bólu u pacjentów z chorobą nowotworową [1-3].

W tabeli I zebrano najczęstsze połączenia leków, stosowane w farmakoterapii bólu.

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiał do wykładu „Leki

łączone w terapii bólu” ogłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). Farmakoterapia bólu. Poznań: Termedia; 2014.
2. Bajwa ZH, Wootton RJ, Warfield CA. Principles and Practice of Pain Medicine. New York: Mc Graw Hill; 2017.
3. Malec-Milewska M, Woron J (red.). Kompendium Leczenia Bólu. Warszawa: Medical Education; 2017.
4. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy. New York: McGrawHill; 2017.
5. Karalliedde LD, Clarke SFJ, Gotel U, et al. Adverse drug interactions. CRC Press, Suite 2016.
6. van der Zee AHM, Daly AK. Pharmacogenetics and Individualized Therapy. New Jersey: Wiley; 2012.

7. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU, Noriega AR, Salazar DG, Andueza MA. Multimodal analgesia for the management of postoperative pain. *Intech*. <http://dx.doi.org/10.5772/57401>.
8. Schug SA, Goddard C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. *Ann Palliat Med*. 2014;3(4):263-75.
9. Langley P, Muller-Schwefe G, Nicolaou A, Liedgens H, Pergolizzi J, Varrassi G. The societal impact of pain in the European Union health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Econ*. 2010;13:571-81.
10. Trescot A, Hansen H, Helm S, Varrassi G, Iskander M. Pain management techniques and practice: new approaches, modifications of techniques, and future directions. *Anesth Res Pract*. 2012; Article ID 239636 doi:10.1155/2012/239636.
11. Dubois MY, Gallagher RM, Lippe PM. Pain Medicine Position Paper. *Am Acad Pain Med*. 2009;10(6):973-98.
12. Sinatra RS, Jahr JS. Multimodal management of acute pain: the role of IV NSAIDs. *McMahon Publishing* 2011.
13. Eisenberg E, Marinageli F, Birkhann J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 2005;XIII(5).
14. Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. *J Prim Health Care* 2012;4(3):254-8.
15. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E, et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(11):2131-43.
16. Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O, Thacker MA, Zelaya FO, Wooldridge CL, et al. Cerebral analgesics response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain*. 2015;156(7):1301-10.