

Nové fixní kombinace při léčbě bolesti a jejich použití

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

KARIM VFN a 1. LF UK Praha

Fixní kombinace analgetik v jedné tabletě zvyšuje analgetickou účinnost a snižuje vedlejší účinky jednotlivých složek. Tím se rozšiřuje výběr analgetik k léčbě akutní a chronické bolesti. V současné době jsou k dispozici kromě kombinace paracetamol/tramadol nové preparáty dexketoprofen/tramadol a paracetamol/ibuprofen.

Klíčová slova: Oxfordská liga analgetik, paracetamol, tramadol, ibuprofen, dexketoprofen.

New fixed combination of analgesics

A fixed combination of analgesics in one tablet enhances analgesic efficacy and reduces side effects of the individual components. This expands the portfolio of analgesics to treat acute and chronic pain. Nowadays we have new combination dexketoprofen/tramadol and paracetamol/ibuprofen. The article concludes by describing the practical use of composite analgesics in the treatment of pain.

Key words: Oxfords league of analgesics, paracetamol, tramadol, ibuprofen, dexketoprofen.

Úvod

Léčba akutní i chronické bolesti patří ke každodenní praxi většiny lékařských oborů a měla by být vedena v souladu s principy metodických doporučení SSLB (Společnost pro studium a léčbu bolesti) (1). V současné době je k dispozici celá řada analgetik, která jsou nejen preskripčně omezená, ale i volně prodejná. Při dlouhodobém užívání v rámci chronické bolesti je však třeba brát do úvahy rizika nežádoucích účinků farmak, zejména u starší populace a zatížené anamnézy. Mezi obávaná analgetika z hlediska orgánové toxicity patří oblíbená nesteroidní antiflogistika (NSA) i vysoké dávky paracetamolu. Z nežádoucích účinků opioidní medikace je třeba jmenovat riziko vzniku závislosti, opioidy indukovaná obstrukce a vznik hyperalgie, při krátkodobém užití je to nauzea a zvracení.

Fixní kombinace analgetik vzájemnou analgetickou potencií zvyšují efektivnost

analgezie, redukují nežádoucí účinky léků a aktivně zapojují pacienta do léčby. Novými preparáty na našem trhu (2022) jsou kombinace tramadolu s dexketoprofenem a paracetamolu s ibuprofenem, které nám přinášejí nové možnosti zejména v léčbě akutní bolesti. Jejich využití u chronických pacientů zahrnuje tlumení předvídatelné průlomové bolesti s pozvolným nástupem intenzity.

Paracetamol

Analgetický účinek vzniká cestou inhibice COX-3 (cyklooxygenáza) v CNS, jiné hypotézy předpokládají ovlivnění nociceptivních receptorů TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) a TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) (2). Analgeticky účinná dávka je 625 až 1 000 mg (3), v případě akutní bolesti maximálně 4 g denně, u chronické bolesti by se neměla překračovat dávka 2,5 g. Opatrnosti je třeba u osob s hmotností pod 50 kg. Zde je

nutno dodržovat jednotlivé dávkování 500 mg a nepřekračovat v akutních stavech denní dávku 3 g (4). 5–9 % paracetamolu je metabolizováno v játrech na toxický metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzochinon imin), který je odbouráván glutathionem, a dále vyloučen močí a žlučí. Při nízkých hladinách glutathionu (kachexie, hepatitida C a chronický alkoholismus) a při předávkování se NAPQI kumuluje v hepatocytech a způsobuje jejich nekrózu. Také současné podávání jiných hepatotoxických látek může zvýšit hepatotoxický účinek paracetamolu. Největší nebezpečí představují kombinovaná léčiva z řady analgetik-antipyretik, zejména volně prodejná k řešení viróz. Absorpce paracetamolu ze žaludku je minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě, je tedy možné ji pozitivně ovlivnit prokinetiky (5). Nezanedbatelný klinický význam má i vzájemná interakce paracetamolu s warfarinem z hlediska potenciace antikoagulačního účinku a ovlivnění hodnot INR. Odborníci se v současné



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D., pavlina.noskova@vfn.cz
KARIM VFN a 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(2):115-118
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 13. 2. 2022

době shodují, že paracetamol účinnost warfarinu zvyšuje, ale až od dávek 2 g denně, pokud jsou takové podávány řadu dnů po sobě. Je tedy vhodné pacienty upozornit na možný výskyt zvýšené krvácivosti (3).

Ibuprofen

Ibuprofen patří k nejvíce používaným nesteroidním antiflogistikům a je dostupný v mnoha přípravcích s obsahem 100–600 mg účinné látky (6). Maximální denní dávka dospělých je 2,4 g. Analgetický a protizánětlivý účinek je zprostředkovan inhibicí COX-1 (cyklooxygenáza) a COX-2. Mezi kontraindikace jeho užívání patří starší populace, anamnéza vředové choroby, krvácivé stavy, závažné selhání jater, ledvin a kardiovaskulárního systému. Ibuprofen je indikován k symptomatické léčbě zánětlivých a degenerativních chorob kloubních, mimokloubního revmatismu, při migréně vaskulární etiologie. V léčbě bolesti se uplatňuje u akutní bolesti mírné až střední intenzity (pooperační bolest, bolesti zubů, bolestivá menstruace) a doba podání má být vzhledem k orgánové toxicitě co nejkratší. Léčivo je volně prodejné, výjimkou je síla 600 mg, která vyžaduje lékařský předpis.

Dexketoprofen, tramadol

Dexketoprofen (firemní název Dexoket) patří mezi klasická nesteroidní antiflogistika, jedná se o S(+)-stereoizomer ketoprofenu, který je asi 30× silnější inhibitor COX-1 a asi 100× silnější inhibitor COX-2. Protizánětlivý/antipyretický účinek je experimentálně účinnější než u racemického ketoprofenu, diklofenaku a indometacinu. Analgetická potence je na podkladě studií srovnatelná s nejsilněji působícím nesteroidním antiflogistikem ketorolakem, v tišení akutních bolestí je účinnější než paracetamol a metamizol. Farmakokinetické vlastnosti zajišťují rychlý nástup účinku srovnatelný s intramuskulární aplikací. Jeho hlavní indikací je akutní bolest mírné až střední intenzity, jako je muskuloskeletální bolest, dysmenorea a bolesti zubů, za dodržování kontraindikací podání nesteroidních antiflogistik. Dávkovací schéma je 25 mg v intervalu 8 hodin s maximální denní dávkou 75 mg. U starších pacientů se doporučuje zahájit léčbu nižší dávkou s denním maximem 50 mg (7).

Tramadol je slabý agonista μ -opioidních receptorů a je dostupný v celé řadě lékových

forem (tablety IR-immediate release, SR-slow release, čípky, kapky). U orodispergovatelné a effervescentní tablety byla ukončena v naší republice registrace. Je vhodný k řešení akutní i chronické bolesti v maximální denní dávce 400 mg. Kromě působení na opioidní receptory blokuje i zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu a uplatňuje se u bolesti nociceptivní i neuropatické (druhá volba). Jeho patofyziologické působení je stále důvodem diskusí farmakologů, zda nezařadit tramadol do skupiny psychofarmak. Aktuální data zmiňují příslušnost tramadolu k atypickým opioidům spolu s tapentadolem a buprenorfinem. Je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory MAO (monoaminoxidáza). Kombinace tramadolu s antidepresivy SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) může vyvolat serotoninový syndrom (křeče, horečka, třes, svalová rigidita, průjem, psychické změny). Pro euforizující účinky tohoto slabého opioidu je u pacientů možný rozvoj psychické závislosti.

Oxfordská liga analgetik

Oxfordská liga analgetik (tab. 1) potvrzuje, že kombinace slabých opioidních analgetik (kodeinu, tramadolu) s paracetamolem má významný aditivní až synergický efekt a významně vyšší analgetickou účinnost, než když jsou tyto látky podány samotné (9). Jde o žebříček

analgetik sestavený podle jejich NNT (Number Needed to Treat) hodnot určených na základě výsledků nezávislých metaanalýz četných klinických studií o působení analgetik u akutních bolestí dospělých. NNT hodnota udává počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu bolesti. Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest.

Kombinace paracetamolu s tramadolem

Paracetamol má za dodržování maximálních doporučených dávek příznivý bezpečnostní profil, ale ani maximální jednorázová dávka nemusí zajistit dostatečný analgetický efekt. Na řadu potom přicházejí kombinace paracetamolu se slabými opioidy, jejichž vyšší analgetická účinnost a synergie byla prokázána mnoha studiemi (5). V případě tramadolu jednotlivá dávka 37,5 mg v tabletě vede ve většině případů k lepší toleranci z hlediska nauzey, zvracení a útlumu. V současné době je u nás dostupná fixní kombinace tramadolu a paracetamolu ve dvou silách, IR a SR formách (tab. 2). Jediný Zaldiar má kromě tabletové formy i formu effervescentní tablety s rychlejším nástupem účinku.

Tab. 1. Oxfordská liga analgetik, které jsou součástí nových fixních kombinací (8)

Analgetikum	Dávka (mg)	NNT
ibuprofen	600/800	1,7
ketorolak (podobně dexketoprofen)	20	1,8
ibuprofen	400	2,5
paracetamol + tramadol	650 + 75	2,6
ibuprofen	200	2,7
morfin	10	2,9
paracetamol	1000	3,8
paracetamol	650	4,6
tramadol	100	4,8
tramadol	75	5,3
paracetamol + kodein	300 + 30	5,7

NNT (Number Needed to Treat)

Tab. 2. Přehled uvedených fixních kombinací (SÚKL 2022)

Složky fixní kombinace	Název léku (abecední řazení)
paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg IR	Doreta tbl, Foxis tbl, Maratia tbl, Medracet tbl, Partramec tbl, Tutus tbl, Tramylpa tbl, Zaldiar tbl, Zaldiar tbl eff
paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg IR	Doreta tbl, Palgotol tbl
paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg SR	Doreta tbl prolong
paracetamol 500 mg + ibuprofen 200 mg	Cetalgen tbl – volně prodejný
dexketoprofen 25 mg + tramadol 75 mg	Skudexa tbl, Skudexa por gra

Tab. 3. Využití fixních kombinací analgetik v praxi (dle autora)

Fixní kombinace	Intenzita bolesti	Typ bolesti	Klinické využití, bolesti
paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg IR	střední	akutní chronická průlomová*	pohybový systém, hlava, zuby, pooperační
paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg SR	střední	akutní chronická průlomová*	pohybový systém, hlava, zuby, pooperační
paracetamol 500 mg + ibuprofen 200 mg	mírná až střední	akutní průlomová*	pohybový systém, hlava dysmenorea, zuby vhodné i během laktace nekombinovat s dalšími NSA pravidelné podávání jen krátkodobě
dexketoprofen 25 mg + tramadol 75 mg	střední až silná	akutní průlomová*	pooperační, traumata stomatologické herpes zoster? nekombinovat s dalšími NSA pravidelné podávání jen krátkodobě

*průlomová bolest předvídatelná, s pozvolným nástupem intenzity bolesti
NSA – nesteroidní antiflogistika

V roce 2018 byla pozastavena Státním úřadem pro kontrolu léčiv registrace léčiva Doreta Prolong 75 mg/650 mg, které je jedinou SR formou kombinace paracetamol/tramadol. Důvodem bylo hlášení úmyslného i náhodného předávkování ze Švédska s rizikem závažné hepatotoxicity (10). V únoru 2021 (SÚKL 2021) bylo u daného léčiva ukončeno pozastavení registrace, byl upraven vnější obal k odlišení od IR formy a analgetikum s prodlouženým uvolňováním je opět na trhu. U pacientů je tato forma velmi oblíbená pro dlouhodobý účinek a podávání ve dvou denních dávkách. Praktické využití kombinace paracetamol/tramadol nacházíme při řešení akutních i chronických bolestivých stavů: vertebrogenní algický syndrom (nociceptivní charakter), osteoartrótické bolesti, bolesti zubů, traumatická bolest, pooperační bolest, průlomová bolest s pozvolným nástupem epizody bolesti a průlomová bolest mírné až střední intenzity předvídatelná (nejčastěji spojená s pohybovou aktivitou). V porovnání s nesteroidními antiflogistiky je vyloučeno riziko gastrotoxicity, nefrotoxicity s přihlédnutím k farmakologii obou složek léku. Přípravek se užívá v jednotlivé dávce 1–2 tablety u kombinace paracetamol 325 mg/tramadol 37,5 mg a 1 tableta paracetamol 650 mg/tramadol 75 mg v intervalu 4–6 hodin (u SR formy 12 hod) do maximální denní dávky 8/4 tablet (300 mg tramadolu/2600 mg paracetamolu).

Nová kombinace paracetamolu a ibuprofenu

Novinkou na trhu volně prodejných kombinovaných analgetik je kombinace paracetamolu 500 mg a ibuprofenu 200 mg v jedné

tableti (11). Tento přípravek je vhodný ke krátkodobé léčbě bolesti, která vyžaduje silnější analgezií, než poskytuje samotný paracetamol nebo ibuprofen. Doba nástupu účinku na podkladě klinických studií je 18 minut, a také bylo dříve dosaženo silnějšího analgetického účinku než u jednotlivých složek léku. Užívá se jedna tableta až třikrát denně s minimálním intervalem 6 hodin mezi jednotlivými dávkami. Pokud dávka jedné tablety příznaky nezmírňuje, mohou se užít v jednotlivé dávce až dvě tablety a maximálně během 24 hodin šest tablet. Vzhledem k obsahu ibuprofenu je třeba brát v úvahu kontraindikace podávání nesteroidních antiflogistik. Využití analgetika v praxi zahrnuje bolestivé stavy středně silné intenzity. Klinická účinnost ibuprofenu a paracetamolu byla prokázána u bolesti hlavy, zubů a dysmenorey. Další indikací je léčba symptomů spojených s akutními respiračními infekty, jako je bolest v krku a pohybového systému.

Nová kombinace tramadolu a dexketoprofenu

Další novou fixní kombinací analgetik představuje tableta obsahující 75 mg tramadolu a 25 mg dexketoprofenu (12) a je určena k symptomatické léčbě akutní bolesti středně silné až silné intenzity. Doporučené dávkování je jedna tableta nebo granulát podávaný v intervalu 8 hodin v maximální denní dávce tří tablet. Tableta má půlící rýhu, ta je však určena ke snadnějšímu polykání, ne k redukci dávky. Přípravek je určen pouze ke krátkodobému užití a léčba nemá být delší než pět dnů, současně je nutné brát v úvahu kontraindikace podání nesteroidních antiflogistik. Výhodou je

rychlý nástup a dlouhá doba účinku v perorálním podání. Léčivo je dostupné i v rozpustné granulátové formě, která zajišťuje i komfortní užívání u pacientů s horší tolerancí polykání tablet a u stomatologických výkonů, kde je problematické otevírání úst. Je to první kombinovaná tableta tramadolu a nesteroidního antiflogistika s periferním a centrálním protizánětlivým účinkem a současně působící na opioidní receptory. Zahrnuje v jedné tabletě princip multimodální analgezie, který má své místo zejména v problematice léčby pooperační bolesti (13). Tento koncept má za cíl snížit celkovou dávku opioidu, a tím minimalizovat opioidní nežádoucí účinky (PONV – pooperační nauzea, zvracení, kardiodeprese, útlum dechu, pooperační ileus, sedace, hyperalgie indukovaná opioidy). Dexketoprofen má i další významnou roli v patofyziologii pooperační bolesti. Cestou inhibice COX-1 v míšních buňkách glie se podílí na snížení rizika přechodu akutní bolesti do chronického stavu (13). Potenciace analgetického účinku zmiňované kombinace byla prokázána klinickými studiemi, které sledovaly pacienty v pooperačním období po hysterektomii, extrakci molárů a náhradě kyčelního kloubu (14, 15, 16). Další studie (17) srovnávala potenci a dobu trvání analgezie kombinace dexketoprofen/tramadol a paracetamol/tramadol u pacientů po extrakci molárů. Výsledek zkoumání potvrdil silnější analgetický efekt kombinace dexketoprofen/tramadol. Periferní protizánětlivý účinek dexketoprofenu a centrální působení tramadolu otevírá možnost uplatnění analgetika i u akutní smíšené (nociceptivní + neuropatické) bolesti (13). Klinické využití přípravku zahrnuje akutní bolesti pohybového aparátu, traumatické stavy, dnový záchvat, záněty šlach a kloubů, bolesti hlavy a zubů. Předmětem dalšího zkoumání by mohla být i bolest u akutního výsevu herpes zoster a prevence vzniku postherpetické neuralgie.

Závěr

Nové fixní kombinace analgetik rozšiřují portfolio léčiv vhodných k léčbě akutní bolesti střední až silné intenzity (tab. 3) v praxi každého lékaře a jejich znalost vede ke zlepšení kvality života pacientů. Vždy je nutné znát další souběžně užívaná analgetika a farmaka k zajištění bezpečnosti analgetické terapie.

LITERATURA

1. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2016;19 (suppl 1), Available from: www.tigis.cz.
2. Mallet C, Barriere DA, Ermind A, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. PLoSOne 2010;5(9):12748.
3. Prokeš M, Suchopár J. Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika. Med praxi. 2015;12(5):247-251.
4. Paracetamol-přehled účinnosti a bezpečnosti. Nežádoucí účinky léčiv, informační zpravodaj SÚKL. 2012;5(1):2-3.
5. Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou potenci paracetamolu? Prakt lékáren. 2012;8(5):214-216.
6. Šimíček M. Oxfordská liga analgetik a terapie akutní bolesti z pohledu farmaceuta. Prakt lékáren. 2014;10(5):166-70.
7. Doležal T, Vnoučková K. Dexketoprofen. Remedia 2003;13:302-307.
8. Available from: <http://www.bandolier.org.uk/booth/pain-pag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. [cited 2022 Jan 30].
9. Kršiak M. Analgetická kombinace paracetamolu s tramadolem. Farmakoterapie 2005;3:208-211.
10. Salmonson H, Sjöberg G, Brogren J. The standard treatment protocol for paracetamol poisoning may be inadequate following overdose with modified release formulation: a pharmacokinetic and clinical analysis of 53 cases. Clin Toxicol(Phila) 2017;6(23):1-6.
11. SÚKL. [Internet]. Available from: HYPERLINK „<http://www.sukl.cz>“ www.sukl.cz. Cetagen, SPC. [cited 2022 Jan 31].
12. SÚKL. [Internet]. Available from: HYPERLINK “<http://www.sukl.cz>” www.sukl.cz. Skudexa, SPC. [cited 2022 Jan 31].
13. Fornasari D, Allegri M, Gerboni S, Fanelli G. A „novel” association to treat pain: tramadol/dexketoprofen. The first drug of a „new pharmacological class”. Acta Biomed. 2017 Apr 28;88(1):17-24.
14. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2016 Feb;116(2):269-76.
15. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. J Headache Pain. 2015;16:541.
16. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, et al. Dexketoprofen/tramadol 25/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe pain after abdominal hysterectomy. BMC Anesthesiol. 2016;22,16:9.
17. Hanna M, Montero A, Perrit S, Varrassi G. Tramadol/dexketoprofen analgesic efficacy compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe postoperative acute pain: subgroup analysis of a randomized, double-blind, parallel group trial-DAVID study. Pain Ther. 2021;10(1):485-503.