

Fixní kombinace paracetamolu a tramadolu v praxi – kazuistika

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

KARIM VFN a 1. LF UK Praha

Fixní kombinace paracetamolu a tramadolu v jedné tabletě zvyšuje analgetickou účinnost a snižuje vedlejší účinky jednotlivých složek. Tím rozšiřuje portfolio analgetik k léčbě akutní a chronické bolesti, zejména u starších a rizikových pacientů. Článek v závěru popisuje praktické využití analgetika v léčbě bolestí zad.

Klíčová slova: paracetamol, tramadol, Oxfordská liga analgetik.

Fixed combination of paracetamol and tramadol in the practice: a case report

A fixed combination of paracetamol and tramadol per tablet enhances analgesic efficacy and reduces side effects of the individual components. This expands the portfolio of analgesics to treat acute and chronic pain, especially in elderly and at-risk patients. The article concludes by describing the practical use of analgesics in the treatment of back pain.

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

Úvod

Léčba bolesti akutních i chronických stavů patří mezi základní léčebné cíle každého medicínského oboru. V současné době je k dispozici celá řada neopioidních a opioidních analgetik, která by měla být užívána v souladu s principy metodických doporučení algeziologických odborných společností. U nás je to SSLB (Společnost pro studium a léčbu bolesti). 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 riziková analgetika z hlediska toxicity patří oblíbená nesteroidní antiflogistika i vysoké dávky paracetamolu. Přípravky obsahující více léčivých látek toto riziko snižují, neboť zvyšují efektivnost analgetické léčby a compliance pacienta. V praxi je často využívána fixní kombinace paracetamolu a tramadolu, ze které pacienti profitují u chronické bolesti redukcí vedlejších účinků a u bolesti akutní vysokou analgetickou potencí.

Paracetamol

Mechanismus analgetického působení paracetamolu není přesně znám. Předpokládá se, že inhibuje v CNS COX3 (cyklooxygenáza), jiné hypotézy předpokládají ovlivnění nociceptivních receptorů TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) a TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) (Mallet et al., 2010). Analgeticky účinná dávka je 625 až 1 000 mg (Prokeš et Suchopár, 2015), maximálně 4 g denně, v intervalech po 4 až 6 hodinách. Opatrnosti je třeba u osob s hmotností pod 50 kg. Zde je nutno dodržovat jednotlivé dávkování 500 mg a nepřekračovat denní dávku 3 g (SÚKL, 2012). Velkou výhodou paracetamolu, ve srovnání se salicyláty a jinými nesteroidními antiflogistiky, je nepřítomnost gastrointestinální toxicity a vlivu na trombocyty. 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 (Kršiak, 2012). Také podávání jiných hepatotoxických látek může zvýšit hepatotoxický účinek paracetamolu. Absorpce paracetamolu ze žaludku je minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě, je tedy možné ji pozitivně ovlivnit prokinetiky (metoklopramid) (Kršiak, 2012). Nezanedbatelný klinický význam má i interakce paracetamolu s warfarinem z hlediska potenciace antikoagulačního účinku a ovlivnění hodnot INR. Odborníci se v současné 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 (Prokeš et Suchopár, 2015).

Tramadol

Tramadol je slabý agonista μ -opioidních receptorů a je velmi oblíbený pro svou rozma-

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: Neurol. praxi 2021; 22(1): 68–71

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2020

INZERCE

Tab. 1. *Oxfordská liga analgetik (Lejčko et al., 2016)*

Skupina	NNT	Analgetika
1.	< 2,9	- nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg parekoxib 40 mg i.m. - paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1 000 mg + kodein 60 mg PARACETAMOL 650 mg + TRAMADOL 75 mg - metamizol 500 mg
	2,9	morfin 10 mg i.m.
2.	3–4	- PARACETAMOL vysoké dávky (1 000 mg) - kyselina acetylsalicylová vysoké dávky (1 000 mg) - paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600–650 mg + kodein 60 mg
3.	4,1–6	- paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg - TRAMADOL 100 mg

nitou škálu lékových forem (tablety IR – immediate Release, SR – Slow Release, čípky, kapky, orodispergovatelná a effervescentní tableta), které jsou vhodné k řešení akutní i chronické bolesti v maximální denní dávce 400 mg. Další navyšování potence nežádoucí účinky léku (nauzea, zvracení, obstipace, útlum). Kromě působení na opioidní receptory blokuje i zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. To je důvodem diskuzí farmakologů, zda nezařadit tramadol do skupiny psychofarmak. Poslední data zmiňují příslušnost tramadolu k atypickým opioidům spolu s tapentadolem a buprenorfinem. Je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory MAO (monoaminoxidáza – moklobemid, selegilin). 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.

Kombinovaná analgetika a Oxfordská liga analgetik

Oxfordská liga analgetik (tabulka 1) přinesla přesvědčivý doklad toho, že kombinace slabých opioidních analgetik (kodeinu, tramadolu) s paracetamolem má výhodný aditivní až synergický efekt a významně vyšší analgetickou účinnost, než když jsou tyto látky podány samotné (Kršiak, 2005). Jde o žebříček analgetik sestavený podle jejich NNT (Number Needed to Treat) hodnot určených na základě výsledků nezávislých meta-analýz četných klinických studií (randomizovaných, kontrolovaných, dvojité slepých) působení analgetik u akutních bolestí u dospělých. Tyto studie prováděné z hledisek medicíny založené na důkazech jsou komerčně nezávislé. 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. I když má Oxfordská liga analgetik určité meze (měří pravděpodobnost spíše než vlastní intenzitu analgetického účinku, vychází z akutní bolesti a jednorázové aplikace), získala si rychle velkou autoritu.

Kombinace paracetamolu s tramadolem

Paracetamol má příznivý bezpečnostní profil, a proto představuje lék první volby u geriatrických pacientů, těhotných a kojících. Na druhou stranu ani maximální jednorázová dávka nemusí zajistit dostatečný analgetický efekt a na řadu potom přicházejí kombinace paracetamolu s opioidy (tramadol, kodein), jejichž vyšší analgetická účinnost a synergie byla prokázána mnoha studii (Kršiak, 2012). 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 formách (SÚKL, 2020, abecední řazení). Jediný Zaldiar má kromě tabletové formy i formu effervescentní tablety:

- paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg (Doletam® tbl, Doreta® tbl, Foxis® tbl, Maratia® tbl, Medracet® tbl, Partramec tbl, Tutus® tbl, Zaldiar® tbl, Zaldiar tbl eff),
- paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg (Doreta tbl, Palgotal® tbl).

V roce 2018 byla pozastavena (Salmonson et al., 2017; EMA, 2018; SÚKL, 2018) registrace léčiva Doreta Prolong 75 mg/650 mg, které bylo jedinou SR formou kombinace paracetamol/tramadol. Důvodem bylo hlášení úmysl-

ného i náhodného předávkování ze Švédska s rizikem závažné hepatotoxicity. U pacientů byla tato kombinace velmi oblíbená pro dlouhodobý účinek a podávání ve dvou denních dávkách.

Praktické využití kombinace paracetamol/tramadol nacházíme při řešení akutních i chronických bolestivých stavů: vertebrogení 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). Ve srovnání s nesteroidními antiflogistiky není u této kombinace riziko gastrotoxicity, nefrotoxicity a negativní ovlivnění trombocytů. Proto je přípravek vhodný při dobré toleranci i v geriatрии s přihlédnutím k farmakologii obou složek léku. Pacient musí být vždy poučen o kombinaci léku se samotným paracetamolem a kombinovanými léčivy z řad analgetik–antipyretik, zejména volně prodejných, aby nedošlo k toxickému poškození jater. Přípravek se užívá v jednotlivé dávce 1–2 tbl u kombinace paracetamol 325 mg/tramadol 37,5 mg a 1 tbl paracetamol 650 mg /tramadol 75 mg v intervalu 4–6 hodin do maximální denní dávky 8/4 tablet (300 mg tramadolu/2 600 mg paracetamolu).

Kazuistika

Pacientka, 77 let, přijata do péče s diagnózou vertebrogenní algický syndrom LS páteře, nociceptivní bolest.

OA:

- hypertenze na terapii 5 let,
- vředová choroba duodena před 20 lety, nyní bez terapie,
- stav po náhradě aortální chlopně pro významnou stenózu před 2 lety,
- ICHS, nemoc 1 tepny – stenóza RIA 60 %, normální funkce a kinetika LK.

SA:

- SD, žije s manželem, dříve učitelka, záliby – práce na zahradě, procházky se psem.

FA:

- Vasocardin, Zocor, Ramil, Moduretic, Warfarin, vitamin D, chondroprotektiva.

AA:

- neguje,
- 170 cm, 74 kg, TK – 130/80, P – 68.

Výsledky vyšetření:

NMR LS páteře – závěr: pokročilá esovitá rotoskolióza L úseku páteře. Víceetážové zúžení páteřního kanálu a foramin v úrovni široce mediodorzálně se vyklenujících plotének L2/3, L3/4, L4/5, L5/S1 s přesahem do cca 2–3 mm, dorzálních až posterolaterálních spondylofytů na přilehlých hranách obratlových těl a hypertrofická skloubení L2–3–4–5–S1 bilaterálně při pokročilé spondylartróze. def. spondylóza, osteochondróza a spondylartróza L2–3–4–5–S1.

Vstupní hodnocení bolesti:

Bolesti 10 let, v posledních 2 letech zhoršení, NPRS (numeric pain rating scale) 4–6, bolest tupá, tlaková, každodenní, v oblasti LS páteře, bez propagace, zhoršení pohybem, v noci spí, jen občas bolest probudí při změně polohy, nejvyšší NPRS ráno po probuzení a ranní hygieně a odpoledne při procházce se psem.

Vstupní analgetická medikace:

Dříve před nasazením warfarinu ibuprofen 400 mg 3× denně, paracetamol 1 tableta

3× denně, opakované rehabilitace, cvičí denně doma, praktický lékař zkusil tramadol SR 100 mg po 12 hodinách, ale intolerance pro výraznou nauzeu a občasné zvracení, analgetický efekt minimální.

Průběh léčby:

Uvažována kaudální nebo facetová blokáda, vzhledem k obtížnému nastavení terapeutické dávky warfarinu pacientka převedení na nízkomolekulární heparin k výkonu odmítá, tedy cílem je nastavení účinné farmakoterapie. Nesteroidní antiflogistika kontraindikována vzhledem k věku a užívání warfarinu. Tramadol 2× 100 mg intolerance.

- Paracetamol 1,5 tablety (750 mg) ráno po probuzení a v poledne – bez efektu.
- Paracetamol 2 tablety (1 000 mg) ráno po probuzení a v poledne – s mírným efektem, ale začíná jí vadit nadměrné pocení.
- Snaha o nižší dávku tramadolu SR 75 mg (Tralgit SR 150 mg 0,5 tablety) ráno + Paracetamol 1,5 tablety ráno a v poledne – ráno NPRS 4, mírná nauzeu, odpoledne mírná úleva.
- Fixní kombinace paracetamol 325 mg/tramadol 37,5 mg jedna tableta ráno po probuzení a v poledne – není GIT intolerance a NPRS nižší. Dopolodní aktivity (příprava

oběda a běžný provoz domácnosti) zvládá bez výrazné bolesti – NPRS 2, odpolední procházka NPRS 4. Po týdnu navyšuje polední dávku na dvojnásobek paracetamol 650 mg/ tramadol 75 mg a popisuje výrazné zlepšení odpoledních pohybových aktivit s dobrou GIT tolerancí.

Pacientka nyní stabilní a spokojena, s dobrou tolerancí při pravidelné analgetické medikaci: paracetamol 325 mg/tramadol 37,5 mg 1 tableta ráno po probuzení + polední dávka paracetamol 650 mg/ tramadol 75 mg. Při změnách počasí aplikuje při probuzení v noci ještě průlomově paracetamol 325 mg/ tramadol 37,5 mg. Celkem užívá maximálně celkovou denní dávku paracetamol 1 300 mg/ tramadol 150 mg. Dávka paracetamolu je bezpečná i k souběžnému užívání warfarinu a tramadol je tolerován bez vedlejších účinků.

Závěr

Potenciace analgetického účinku paracetamolu a tramadolu v kombinované tabletě s redukcí vedlejších účinků rozšiřuje portfolio analgetik vhodných k léčbě mírné a střední intenzity bolesti u všech věkových skupin. Zejména u starších pacientů tak vede ke zlepšení kvality jejich života.

LITERATURA

1. Bell WR. Acetaminophen and warfarin. JAMA 1998; 279: 702–703.
2. Doreta SPC. www.sukl.cz navštíveno 16. 10. 2020.
3. Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou potenci paracetamolu? Prakt. lékáren. 2012; 8(5): 214–216.
4. Kršiak M. Žádoucí interakce analgetik. Prakt. lékáren. 2006; 1: 15–17.
5. Kršiak M. Analgetická kombinace paracetamolu s tramadolem. Farmakoterapie 2005; 3: 208–211.
6. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, Sláma O, Hakl M, Gabrhelík T. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2016; 19(Suppl. 1).
7. Mallet C, Barriere DA, Ermind A, Johnsson BAG, Eschallier A, Zygmunt OM, Hogestät ED. TRPV₁ in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. PLoSOne 2010; 5(9): 12748.
8. Palgotal SP. www.sukl.cz navštíveno 16. 10. 2020.
9. Paracetamol – přehled účinnosti a bezpečnosti. Nežádoucí účinky léčiv, informační zpravodaj SÚKL 2012; 5(1): 2–3.
10. Prokeš M, Suchopár J. Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika. Med. praxi 2015; 12(5): 247–251.
11. 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.
12. Zaldiar SPC. www.sukl.cz, navštíveno 16. 10. 2020.