

Žádoucí interakce analgetik

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Analgetika mohou v kombinaci s jinými farmaky vykazovat nejen nežádoucí, ale i žádoucí účinky. Bohužel možnost žádoucích interakcí analgetik se mnohdy paušálně a iracionálně odmítá, ačkoliv možnost nežádoucích interakcí se považuje za samozřejmou. Cílem tohoto sdělení je informovat o žádoucích interakcích analgetik pro vnitřní (perorální) aplikaci. Kombinace analgetik s různým mechanismem účinku je považovaná za racionální a může zvýšit analgetickou účinnost takové kombinace aniž se zvýší její toxicita. Platí to zejména pro kombinace paracetamolu s opioidními analgetiky. Metaanalýzy četných kontrolovaných klinických zkoušení ukázaly, že kombinace vyšších dávek paracetamolu s kodeinem nebo tramadolem tlumí akutní bolest s vyšší pravděpodobností než tato analgetika podaná samotně. Paracetamol a nekyselý pyrazolon (deriváty fenazonu) působí jiným mechanismem než opioidní analgetika nebo nesteroidní antirevmatika. Některé jejich kombinace by tedy mohly být teoreticky výhodné, zatím pro to však existují pouze pozitivní klinické zkušenosti nikoliv rigorózní důkazy EBM. Již delší dobu však existují solidní důkazy pro to, že kofein může zvýšit analgetickou účinnost analgetik. Některé látky mohou urychlit nástup účinku perorálně podávaných analgetik. Klíčová slova: analgetika, interakce, paracetamol, kodein, tramadol, kofein.

Sdělení je zaměřeno na žádoucí interakce analgetik pro vnitřní (perorální) aplikaci. Případné žádoucí interakce antipyretických analgetik s dalšími látkami, které by mohly zmírňovat potíže při nemocech z nachlazení (tzv. antigrippin, „cold remedies“) nejsou předmětem tohoto sdělení.

Dříve bylo na trhu mnoho tzv. kombinovaných analgetik („prášků proti bolesti“), které obsahovaly kromě analgetik různá další farmaka. Jejich složení většinou nebylo opodstatněné a mohlo zvyšovat rizika, např. vzniku návyku. Analgetické kombinace tím získaly špatnou pověst. Výzkum posledních let však ukazuje, že některá kombinovaná analgetika mají své opodstatnění a výhody, zejména vyšší účinnost. Platí to zejména pro kombinace paracetamolu s opioidními analgetiky, např. s kodeinem nebo s tramadolem.

Kombinace paracetamolu s opioidy

Pro vyšší analgetickou účinnost kombinací paracetamolu s opioidy svědčí především nedávné metaanalýzy četných kontrolovaných klinických zkoušení farmakoterapie akutní

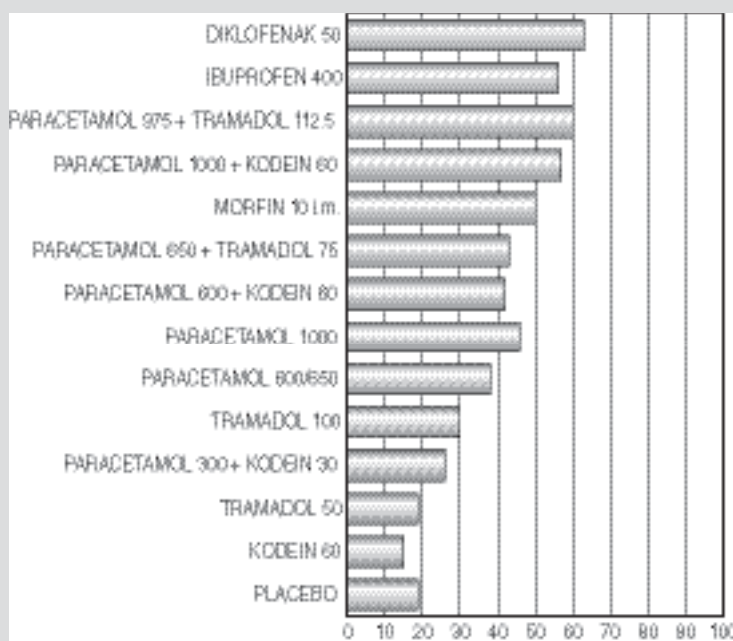
bolesti, tj. hodnocení na nejvyšším stupni EBM (medicíny založené na důkazech).

Výsledky těchto metaanalýz shrnuté v tzv. oxfordské lize analgetik (1, 2), přinesly přesvědčivý doklad toho, že kombinace paracetamolu

s kodeinem nebo tramadolem mají výhodný aditivní až synergický efekt a významně vyšší pravděpodobnost analgetického efektu než když jsou tyto látky podány samotné (obrázek 1). Podání paracetamolu s kodeinem nebo tramadolem ve vysokých, ale přípustných dávkách tlumilo akutní bolest s podobnou pravděpodobností (asi u 55–60 % pacientů) jako nesteroidní antirevmatika diklofenak nebo ibuprofen a dokonce poněkud vyšší než silný opioid morfin (obrázek 1). Naproti tomu pravděpodobnost úlevy bolesti po samotném paracetamolu nebo tramadolu ve srovnatelných dávkách byla nižší (30–50 %) (obrázek 1). Pravděpodobnost úlevy bolesti (20–30 %) po samotném kodeinu nebo kombinace nízké dávky paracetamolu s kodeinem se příliš nelišila od působení placeba (obrázek 1). Metaanalýzy účinnosti kombinací vyšší dávky paracetamolu s nízkou dávkou kodeinu (např. 8 mg v 1 tbl Panadolu ultra) schází, lze však předpokládat, že bude dobrá po vyšší doporučené dávce (2 tbl).

Pro výhodné vlastnosti kombinací paracetamolu s opioidy svědčí nejen výsledky výše uvedených metaanalýz, ale i další skutečnosti: např. mezi 10 nejčastěji předepisovanými analgetiky v USA byly r. 2004 čtyři kombinace paracetamolu s opioidy (tabulka 1), přičemž kombinace hydrokodonu s paracetamolem představovala (tabulka 1) daleko nejčastěji předepisované léčivo v USA (více než 92 milionů preskripcí, na druhém místě se umístil

Obrázek 1. Srovnání pravděpodobnosti analgetického účinku různých analgetik u akutní bolesti (v procentech pacientů s více než 50% úlevou bolesti) podle Oxfordské ligy analgetik (1, 2). Číslo u analgetik udává dávkou v mg per os (s výjimkou morfinu) u dospělých osob.



Tabulka 1. 10 nejčastěji předepisovaných analgetik v USA r. 2004 (podle počtů předpisů www.rxlist.com)

Poř.	Léčivo	Celkem preskripcí	Účinné látky
1	HYDROCODONE W/APAP	92,719,975	paracetamol+hydrokodon
17	IBUPROFEN	25,188,051	ibuprofen
27	CELEBREX	21,916,220	celekoxib
39	PROPOXYPHENE NAP W/APAP	17,931,369	paracetamol+propoxyfen
42	ACETAMINOPHEN W/CODEINE	16,079,867	paracetamol+kodein
49	NAPROXEN	13,918,496	naproxen
56	VIOXX	13,226,546	rofekoxib
62	BEXTRA	12,227,513	valdekoxib
63	OXYCODONE W/APAP	12,118,687	paracetamol+oxykodon
65	TRAMADOL	11,852,004	tramadol

poř. = pořadí v seznamu 300 nejčastěji předepisovaných léčiv

■ paracetamol + opioidy; ■ NSA; ■ opioidy

s velkým odstupem atorvastatin se 70 milióny preskripcí). Kombinace paracetamolu s kodeinem, která se u nás využívá minimálně, se v USA předepisovala častěji než Viagra (která měla 13,5 miliónů preskripcí).

Kombinace paracetamolu s opioidy nemají na rozdíl od nesteroidních antiflogistik-antirevmatik závažná gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální rizika. Jsou proto vhodné zvláště pro pacienty u nichž jsou kontraindikována nebo nevhodná nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSA), např. pro starší pacienty. Riziko vzniku závislosti je u nich při krátkodobé aplikaci zanedbatelné. U nás je však tato skupina léčiv dosud určitou Popelkou mezi léčivy. Jsou málo známé, minimálně podporované, většinou poddávkováné (viz dále) a s preskripčními podmínkami nevýhodnými pro pacienty (pouze na recept, až na jedinou výjimku musí být plně hrazeny pacientem). Důsledek: starší lidé s bolestmi jsou u nás podstatně častěji léčeni plně hrazenými jednosložkovými nesteroidními antirevmatiky-antiflogistiky, ačkoliv jsou v tomto věku podstatně více ohroženi jejich závažnými nežádoucími účinky (krvácením do trávicího traktu, poškozením ledvin, srdce) než mnohem šetrnějšími kombinacemi opioidů s paracetamolem (3). V USA je tomu s užíváním opioidů a nesteroidních antirevmatik u seniorů právě naopak (3).

Paleta dostupných kombinací paracetamolu s kodeinem je u nás dost omezená (koncem r. 2005 pouze Korylan, Panadol Ultra/Solpadein a Talvosilen). Korylan obsa-

huje pouze 325 mg paracetamolu a 28,7 mg kodeinu v 1 tabletě, což je podle současných poznatků poměrně nízké množství účinných látek (4). Proto je racionální podávat v jedné dávce raději rovnou 2 tbl Korylanu, čímž se dostaneme do středního pásma účinnosti (obrázek 1).

I u nás je již na trhu kombinace slabého opioidu tramadolu s paracetamolem (325 mg paracetamolu a 37,5 mg tramadolu v 1 tabletě – Zaldiar). Doporučovaná jednotlivá dávka 650 mg paracetamolu s 75 mg tramadolu (odpovídající 2 tbl Zaldiaru) má poměrně vysokou pravděpodobnost tlumení bolesti (obrázek 1).

Důležité je, aby se tyto léky užívaly nejen v optimální dávce (např. 2 tablety Korylanu nebo Zaldiaru jak uvedeno výše), ale i s ohledem na individuální účinnost a snášenlivost u konkrétního pacienta. Žádné analgetikum nemusí působit u každého, což výborně vystihuje hodnota NNT (=The Number Needed to Treat), která se v poslední době stala všeobecně užívaným ukazatelem analgetické nebo i jiné účinnosti léčiv (3). I u kombinací paracetamolu s opioidy mohou být značné individuální rozdíly v účinnosti a snášenlivosti. Na příklad po 2 tabletách Zaldiaru můžeme podle hodnoty NNT (2, 6) očekávat alespoň 50% úlevu akutní bolesti asi „jen“ u 1 ze 2–3 pacientů nereagujících na placebo (tj. ve skutečnosti asi u 1 ze 2 pacientů) (5). U části pacientů se může po 2 tbl Zaldiaru vyskytnout nauzea, závratě, spavost nebo další nežádoucí účinky (6).

Podávání kombinace paracetamolu s opioidy má své opodstatnění tam, kde samotný paracetamol nebo opioidy nestačí. Tato kombinace odpovídá 2. stupni WHO žebříčku farmakoterapie nádorové bolesti a je také výslovně uvedena ve 2. stupni algoritmu farmakoterapie akutní bolesti v nedávno schváleném Doporučeném postupu farmakoterapie bolesti pro praktické lékaře (7). Kombinace paracetamolu s opioidy je určena pro střední až silné bolesti, většinou akutní povahy.

Kombinace paracetamolu s opioidy bývají považovány za racionální protože se u nich kombinují farmaka s dvěma různými vzájemně se doplňujícími mechanismy tlumení bolesti. Toto kritérium však splňují i kombinace výrazných inhibitorů syntézy prostaglandinů (kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních antirevmatik) s opioidními analgetiky nebo s paracetamolem (který má asi jiný, zatím nejasný, mechanismus účinku).

Kombinace KAS nebo NSA s opioidy

Nejnámější tuzemskou kombinací kyseliny acetylsalicylové (KAS) s kodeinem a dalšími látkami představuje Alnagon. Alnagon se u nás stal hvězdou mezi analgetiky brzy po svém zavedení r. 1963 (možná také díky svým mírně stimulujícím a euforizujícím účinkům pro vyšší obsah kofeinu v kombinaci s barbiturátem). V USA se používá kombinace ibuprofenu s opioidy (hydrokodonem nebo oxykodonem) u kterých byl prokázán dobrý aditivní analgetický účinek.

Kombinace KAS nebo NSA s paracetamolem

Mezi kombinace KAS s paracetamolem (a kofeinem) patří Tomapyrin, hojně prodáváný v Německu, a také náš dosavadní Acifein. Dobré analgetické zkušenosti bývají u kombinací 1 tbl Ataralginu s 1 tbl Acylpyrinu, osvědčuje se také kombinace 1 tbl Ataralginu s 200 mg ibuprofenu.

Kombinace KAS nebo NSA s opioidy nebo paracetamolem však postrádají šetrnost vůči GIT (na rozdíl od kombinací paracetamolu s opioidy nebo nekyselých pyrazolonů s opioidy nebo paracetamolem).

Kombinace nekyselých pyrazolonů s opioidními analgetiky nebo paracetamolem

Kombinace nekyselých pyrazolonů s opioidy je u nás zastoupena Vítkovými prášky (fenazon+kodein a další látky). V Německu se osvědčuje společné podávání metamizolu s tramadolem. Kombinace propyfenazonu s paracetamolem (a kofeinem) je v Saridonu, a také v našem dosavadním Valetolu.

Kombinace analgetik s kofeinem

Pozitivní adjuvantní efekt kofeinu na účinek analgetik (např. u bolestí hlavy) byl metaanalýzami prokázán již dávno (8). Na trhu je velký počet kombinací analgetik s kofeinem.

Kombinace s látkami urychlujícími nástup účinku

Některé látky bývají k analgetikám přidávány k urychlení nástupu jejich účinku. Na příklad potah tablety přípravku Panadol rapide obsahuje hydrogenuhličitan sodný, který zvyšuje disoluci tablety a vyprazdňování žaludku a vede tak k rychlejšímu nástupu účinku paracetamolu. Disoluci léčiva urychluje komplex beta-cykloextrinu s piroxikamem (v přípravku Flamexin). Glycin v přípravku Godasal má zvyšovat solubilitu a tím biologickou dostupnost kyseliny acetylsalicylové.

K orientaci v paletě kombinovaných analgetik je dobré vědět které obsahují gastrointestinálně riziková NSA (např. kyselinu acetylsalicylovou – např. Acylcoffin, Acifein, Tomapyrin, Alnagon, nebo ibuprofen – např. Ibufein), a které je neobsahují a jsou tedy relativně gastrointestinálně šetrné (např. Ataralgin, Panadol extra, Valetol, Saridon, všechny však obsahují kofein). Je také dobré mít na zřeteli, která kombinovaná analgetika obsahují pyrazolony, která spazmolytické komponenty (tzv. spazmoanalgetika – Algifen, Spasmoveralgin Neo, Spasmopan).

Podpořeno VZ: MSM0021620816 a GAUK 74/2005/C/3.LF

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.
Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty UK
Ruská 87, 100 34 Praha 10
e-mail: miloslav.krsiak@lf3.cuni.cz

Literatura

1. Oxfordská liga analgetik: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
2. Moore A, Edwards J, Barden J, et al. Bandolier's Little book of pain. 1. vydání, Oxford: Oxford University Press, 2003: 453 s.
3. Kršiak M. Farmakologický přehled analgetik. Prakt Lék 2004; 84 (Supl. 1): 2–8.
4. Kršiak M. Opioidní analgetika: aktuální poznatky důležité pro léčení bolesti. Postgrad Med 2004; 6 (5): 513–516.
5. Kršiak M. Analgetická kombinace paracetamolu s tramadolem. Farmakoterapie 2005; 1 (3): 208–211.
6. Zaldiar – souhrn údajů o přípravku (SPC).
7. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2004; 7 (suppl. 1): 1–20.
8. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA 1984; 251 (13): 1711–1718.

