Połączenie tramadolu z paracetamolem w farmakoterapii bólu – kiedy, komu i dlaczego?

Combination of tramadol with paracetamol in pain pharmacotherapy – when, for whom and why?

dr hab. n. med. Jarosław Woroń[1,2]

[1] Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

[2] Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

For non-commmercial use only

dr hab. n. med. Jarosław Woroń

WSTĘP

Rzadko się zdarza, aby ból był powodowany przez pojedynczy mechanizm. Oczywiste jest też, że żaden pojedynczy analgetyk nie może w pełni modyfikować wielu mechanizmów powstawania bólu. Leki przeciwbólowe o różnych mechanizmach działania są skuteczne, ponieważ aktywują wiele szlaków hamujących ból i zapewniają skuteczniejszą i optymalną jego kontrolę. Co więcej, połączenia różnych analgetyków, oprócz potencjalizowania działań terapeutycznych, u pacjenta z bólem dodatkowo ograniczają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Połączenie dwóch lub więcej środków może skutkować addytywnym lub synergistycznym efektem przeciwbólowym. Takie efekty są obliczane matematycznie w oparciu o koncepcję równoważności dawki, zdefiniowanej jako dawki każdego leku, które dają taką samą wielkość efektu, gdy każdy jest stosowany osobno. Obliczenia te porównują rzeczywiste i oczekiwane efekty w graficznych reprezentacjach kombinacji dawek (znanych jako izobole). Analiza izobolograficzna jest powszechnie akceptowana i była stosowana w przypadku wielu kombinacji leków. W przypadku połączenia tramadolu z paracetamolem to skojarzenie ma charakter synergizmu hiperaddycyjnego, co w praktyce oznacza wzajemne potencjalizowanie efektów terapeutycznych, co w konsekwencji ma prowadzić nie tylko do efektu przeciwbólowego, ale także dodatkowo redukować ryzyko chronifikacji bólu [1–5].

TRAMADOL W LEKACH ZŁOŻONYCH – DLACZEGO?

Jednym z bardziej efektywnych leków stosowanych w leczeniu bólu jest tramadol. Jako lek macierzysty nie jest on opioidem. Po podaniu doustnym tramadol przechodzi przez barierę krew–mózg i wykazuje cechy inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, który aktywuje zstępujące szlaki kontroli bólu. Ponieważ w trakcie penetracji przez lek bariery krew–mózg dochodzi do zjawiska straty dystrybucyjnej, podana dawka leku powinna być odpowiednio wysoka, aby zapewnić realizację wielo-

STRESZCZENIE

Rzadko się zdarza, aby ból był spowodowany przez pojedynczy mechanizm. Oczywiste jest, że żaden pojedynczy analgetyk nie może w pełni modyfikować wielu mechanizmów powstawania bólu. Leki przeciwbólowe o różnych mechanizmach działania są skuteczne, ponieważ aktywują wiele szlaków hamujących ból i zapewniają skuteczniejszą i optymalną kontrolę bólu. Jednym z częściej stosowanych leków złożonych w farmakoterapii bólu jest połączenie tramadolu z paracetamolem. Jest to przykład wykorzystania synergizmu hiperaddycyjnego, a lek znajduje zastosowanie w wielu wskazaniach terapeutycznych.

SŁOWA KLUCZOWE

tramadol, paracetamol, leki złożone, ból, farmakoterapia

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 16.07.2025; 09:09,02

wątkowych mechanizmów działania tramadolu w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Stąd też istotna jest kliniczna użyteczność dawki 75 mg w 1 tabletce leku złożonego, który zawiera także 650 mg paracetamolu. Istotne klinicznie powinowactwo do receptora opioidowego wykazuje wątrobowy metabolit tramadolu – O-demetylotramadol. Tramadol należy do syntetycznych leków przeciwbólowych o specyficznym, wielokierunkowym mechanizmie działania. Jest czystym, nieselektywnym, słabym agonistą receptorów opioidowych μ, δ i κ, ze szczególnym powinowactwem do receptora μ. Inne mechanizmy działania analgetycznego wynikają z hamowania neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenia uwalniania serotoniny [1–4]. Siła działania tramadolu określana jest jako na od 1⁄10 do 1⁄6 siły działania morfiny. Tramadol jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów. Enancjomery (–) oraz (+) wykazują działanie w obrębie układu monoamin, natomiast działanie na receptory opioidowe wykazuje jedynie enancjomer (+) O-demetylotramadolu, który słabiej niż np. tapentadol penetruje do OUN. Tym samym relatywny udział poszczególnych mechanizmów działania w efektach analgetycznych tramadolu zmienia się w czasie [1, 3–5]. Cząsteczka macierzysta ulega metabolizmowi wątrobowemu, a zatem dochodzi do wygaszania mechanizmu monoaminowego, przy jednoczesnej eskalacji mechanizmu opioidowego. W badaniach eksperymentalnych tramadol (ale już nie jego główny metabolit) wykazywał działanie hamujące potencjał czynnościowy w izolowanych nerwach. Jest to działanie podobne do działania leków znieczulenia miejscowego i w przypadku tramadolu nie było zależne od wpływu na receptor opioidowy ani też na układ monoamin. Tramadol wpływa na kontrolę bólu w sposób wielokierunkowy. W tabeli 1 zebrano najistotniejsze mechanizmy odpowiadające za efekt tramadolu w terapii bólu [1–10].

Wskazaniem do zastosowania tramadolu w połączeniu z paracetamolem jest leczenie bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego (pod warunkiem, że nie jest to ból zapalny). Jak już wspomniano, wskazane jest zastosowanie odpowiednio wysokiej dawki, która zapewni realizację efektu analgetycznego zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego. Warto pamiętać, że dobowa dawka tramadolu nie może przekraczać 400 mg. U pacjentów w wieku podeszłym modyfikacja dawki jest konieczna w przypadku niewydolności wątroby lub nerek, co wynika z profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego tego leku. Tramadol cechuje bardzo niski potencjał wywoływania lekozależności oraz rozwoju tolerancji, jednakże u pacjentów z pozytywnym wywiadem nadużywania leków tramadol powinien być stosowany pod kontrolą w celu wykluczenia jego nieprawidłowego stosowania. U ludzi tramadol jest metabolizowany w procesie N- i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Za efekt analgetyczny odpowiada O-demetylotramadol – główny metabolit tramadolu powstający przy udziale CYP2D6 [10, 11]. Jest on 2–4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Izoenzym 2D6 jest polimorficzny, a jego genetycznie uwarunkowana odmiana może skutkować niepełną funkcją, co obserwuje się u ok. 18% populacji kaukaskiej (*poor metabolizers*), lub też nadmierną aktywnością u tzw. *ultrarapid metabolizers*. U osób słabo metabolizujących nie dochodzi do przekształcenia tramadolu w aktywny metabolit i tym samym analgetyczna skuteczność tego leku jest obniżona, natomiast u osób szybko metabolizujących mogą wystąpić objawy toksyczne, nawet po niskiej dawce leku. Skojarzenia tramadolu z paracetamolem (podobnie jak samego tramadolu) nie należy łączyć z setronami oraz induktorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (tab. 2). Osłabienie efektu analgetycznego tramadolu w przypadku równoczesnego stosowania setronów, zwłaszcza ondansetronu (lek przeciwwymiotny, antagonista receptora 5-HT_3), tłumaczy się przede wszyst-

TABELA 1. **Farmakologiczne mechanizmy działania tramadolu w farmakoterapii bólu.**

- Działanie noradrenergiczne i serotoninergiczne.
- Działanie na receptory opioidowe.
- Wpływ na bramkowane napięciem kanały jonowe.
- Wpływ na receptory glutaminergiczne.
- Wpływ na receptory α_2-adrenergiczne.
- Wpływ na receptory adenozynowe.
- Zmniejszenie aktywności probólowej prostaglandyny E2 (PGE2), cytokin.
- Zmniejszenie aktywności biologicznej substancji P.
- Modulacja obwodowej i ośrodkowej nadpobudliwości neuronalnej.
- Modulacja funkcji receptorów cholinergicznych – M_1, M_3.

ABSTRACT

It is rare for pain to be caused by a single mechanism. It is obvious that no single analgesic can fully modify multiple mechanisms of pain development. Analgesics with different mechanisms of action are effective because they activate multiple pain-inhibiting pathways and cause more effective and optimal pain control. One of the most frequently used combination drugs in pain pharmacotherapy is the combination of tramadol and paracetamol. This is an example of hyperadditive synergism, and the drug is used in many therapeutic indications.

KEY WORDS

tramadol, paracetamol, combination drugs, pain, pharmacotherapy

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 16.07.2025; 09:09,02

kim antagonizmem setronów w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT_3. W przypadku zaś równoczesnego podawania karbamazepiny, która jest silnym induktorem CYP3A4, zjawisko to tłumaczy się nasileniem przemiany tramadolu w nieaktywny metabolit – N-demetylotramadol. Warto pamiętać, że indukcja CYP3A4 w przypadku paracetamolu prowadzi do powstawania wysoce hepatotoksycznego metabolitu NAPQI, czyli N-acetylo-p-benzochinonoiminy.

TABELA 2. **Leki będące induktorami CYP3A4, które mogą niekorzystnie wpływać na metabolizm tramadolu i paracetamolu.**

- aprepitant
- deksametazon
- karbamazepina
- modafinil
- omeprazol
- pioglitazon
- prednizon
- ryfampicyna
- wyciąg z dziurawca
- wyciąg z jeżówki purpurowej

Nie bez znaczenia jest także fakt, że niektóre leki mogą ograniczać skuteczność analgetyczną połączenia tramadolu z paracetamolem. Wynika to wprost z ich profilu farmakodynamicznego, a w szczególności z ośrodkowego działania antycholinergicznego, w wyniku którego dochodzi do dezaktywacji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznych, które odpowiadają za mechanizmy kontroli bólu. Leki te zaprezentowano w tabeli 3.

TABELA 3. **Leki, które z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny mogą ograniczać skuteczność terapeutyczną połączenia tramadolu z paracetamolem.**

- neuroleptyki fenotiazynowe
- chlorprotiksen
- difenhydramina
- doksylamina
- doksepina
- benzodiazepiny stosowane w sposób przewlekły
- niebenzodiazepinowe leki nasenne stosowane w sposób przewlekły
- mianseryna
- mirtazapina (jest antagonistą receptora 5-HT_3)
- prydynol
- karbamazepina

PARACETAMOL W SKOJARZONEJ TERAPII BÓLU. DLACZEGO WARTO KOJARZYĆ GO Z TRAMADOLEM?

Mimo że paracetamol został odkryty ponad 100 lat temu, to od ponad pół wieku jest stale szeroko stosowany w lecznictwie. Mechanizm jego działania nie został do końca wyjaśniony. Podobnie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wywołuje efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, jednak w przeciwieństwie do NLPZ nie wywiera efektu przeciwzapalnego, co powoduje, że skojarzenia tramadolu z paracetamolem mogą być stosowane jedynie w bólu niezapalnym. Istnieje także istotna cecha odróżniająca mechanizm działania paracetamolu od mechanizmu NLPZ; podczas gdy powszechnie uznaje się, że leki te są inhibitorami cyklooksygenazy, to różnice w mechanizmach działania są istotne, co w sposób bezpośredni przekłada się na praktykę stosowania paracetamolu w terapii bólu. Warto zrozumieć różnicę między mechanizmami działania, gdyż to ona powinna być jedną z głównych przesłanek wyboru leku we wskazaniach klinicznych. Podczas gdy tradycyjne NLPZ i selektywne inhibitory COX-2 hamują cyklooksygenazę (COX) poprzez konkurowanie z kwasem arachidonowym o miejsce aktywne enzymu, to paracetamol działa jako czynnik redukujący kation żelaza w rodniku protoporfirynowym IX (Fe^{4+} = OPP+) w części peroksydazowej enzymu PGHS. Z kolei rodnik protoporfirynowy IX w miejscu cyklooksygenazy PGHS generuje rodniki tyrozynowe (Tyr385), które są niezbędne do katalizowania reakcji utleniania kwasu arachidonowego [1, 2]. Ze względu na fakt, że wodoronadtlenki kwasów tłuszczowych, podobnie jak PGG2, utleniają porfirynę w części peroksydazowej enzymu, hamowanie cyklooksygenazy przez paracetamol jest utrudnione w warunkach wysokiego stężenia nadtlenków, a sytuacja taka występuje w nasilonym odczynie zapalnym.

Nadal w wielu publikacjach możemy spotkać się z teorią, że mechanizm przeciwbólowego i przeciwgorączkowego działania paracetamolu jest związany z hamowaniem aktywności cyklooksygenaz, w szczególności dotyczy to hamowania aktywności COX-3. Wynikało to z faktu, że w tkance mózgowej psa udowodniono istnienie trzeciej izoformy COX, tj. COX-3, wykazującej szczególną wrażliwość na działanie paracetamolu. Jednak wiadomo, że wrażliwa na paracetamol izoforma COX-3 nie funkcjonuje w organizmie człowieka, a występujący w niektórych tkankach, zwłaszcza w OUN, ludzki odpowiednik psiego COX-3 jest wariantem alternatywnego składania COX-1, bez preferencyjnej wrażliwości na paracetamol, kodującym białko o sekwencji aminokwasowej różnej od COX i niewykazującym aktywności COX. Czyli udział COX-3 w mechanizmie działania farmakologicznego paracetamolu u człowieka nie znajduje potwierdzenia [1–3]. Dodatkowym mechanizmem działania analgetycznego paracetamolu może być wpływ metabolitów leku na układ endokannabinoidowy, a warto przypomnieć, że kannabinoidy wywołują efekt analgetyczny, a także znacząco obniżają temperaturę ciała przez aktywację receptorów CB1 [4, 5]. Dodatkowo paracetamol charakteryzuje się działaniami właściwymi dla leków o efekcie antyhiperalgetycznym.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 16.07.2025; 09:09,02

DLACZEGO POŁĄCZENIE TRAMADOLU Z PARACETAMOLEM JEST NIEZBĘDNE W WIELU GRUPACH PACJENTÓW Z BÓLEM?

W przypadku omawianego połączenia analgetyków musimy mieć świadomość, że uzyskiwany efekt synergizmu hiperaddycyjnego jest efektem szczególnym w zakresie leczenia bólu. Połączenie z następową potencjalizacją efektów farmakodynamicznych tramadolu i paracetamolu oferuje pacjentom, którzy leki te otrzymają, osiągnięcie nie tylko efektu analgetycznego, ale także działania antyhiperalgetycznego i antysensytyzacyjnego. Analiza mechanizmów działania poszczególnych składowych leku złożonego wskazuje, że kojarząc skuteczne dawki tramadolu i paracetamolu, pacjent nie tylko uzyskuje ulgę w bólu, ale jednocześnie zostaje zabezpieczony przed chronifikacją bólu, co jest bardzo istotnym elementem działania analgetyków plejotropowych. W szczególności mówimy o tramadolu, którego efekt zostaje uzupełniony i spotencjalizowany przez paracetamol [6–9].

JAKIE SĄ AKTUALNE WSKAZANIA DO STOSOWANIA POŁĄCZENIA TRAMADOLU Z PARACETAMOLEM?

Połączenie to jest skuteczne w przypadku bólu receptorowego, neuropatycznego oraz bólu nocyplastycznego, któremu nie towarzyszy obwodowy stan zapalny. Co więcej, połączenie takie jest skuteczne w przypadku, gdy natężenie bólu w skali numerycznej jest wyższe niż 4.

W tabeli 4 zaprezentowano leki, które mogą być łączone z lekiem będącym stałym połączeniem tramadolu z paracetamolem [8–11].

Wskazania do stosowania połączenia tramadolu z paracetamolem są szerokie. W tabeli 5 przedstawiono wskazania, w których połączenie ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną.

TABELA 4. **Możliwości łączenia stałego połączenia tramadolu z paracetamolem z innymi lekami analgetycznymi i koanalgetykami.**

Analgetyk/koanalgetyk zastosowany w terapii skojarzonej	Efekt terapeutyczny
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	poszerzenie efektu analgetycznego o działanie przeciwzapalne
Metamizol	synergizm hiperaddycyjny w zakresie działania analgetycznego
Siarczan chondroityny, glukozamina, wyciągi z awokado i soi	poszerzenie spektrum działania o efekt przeciwzapalny i analgetyczny
Gabapentyna, pregabalina, mirogabalina	synergizm działania w bólu neuropatycznym oraz efekt antyhiperalgetyczny
Lidokaina	synergizm działania analgetycznego, antyhiperalgetycznego i antysensytyzacyjnego

TABELA 5. **Wskazania terapeutyczne dla połączenia tramadolu z paracetamolem.**

- ból ostry
- ból pourazowy
- ból pooperacyjny
- ból o charakterze niezapalnym w narządzie ruchu
- ból neuropatyczny

PODSUMOWANIE

W farmakoterapii bólu w większości przypadków musimy w celu uzyskania optymalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosować racjonalną polifarmakoterapię. Dostępne na rynku farmaceutycznym stałe połączenia o udowodnionej skuteczności terapeutycznej pozwalają na osiągnięcie korzystnego efektu analgetycznego, redukują ryzyko chronifikacji oraz poprawiają zdyscyplinowanie pacjenta z przyjmowaniem farmakoterapii.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Jarosław Woroń
Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, budynek F, piętro 2

PIŚMIENNICTWO

1. Minami K, Yokoyama T, Ogata J et al. The tramadol metabolite O-desmethyl tramadol inhibits substance P-receptor functions expressed in Xenopus oocytes. J Pharmacol Sci. 2011; 115(3): 421-4.
2. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ et al. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. Pain. 2009; 145(3): 341-9.
3. Cepeda MS, Camargo F, Zea C et al. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: 005522.
4. Bianchi M, Broggini M, Balzarini P et al. Effects of tramadol on synovial fuid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. Int Immunopharmacol. 2003; 3(13-14): 1901-8.
5. Schou WS, Ashina S, Amin FM et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. J Headache Pain. 2017; 18(1): 34.
6. Smith H, Elliott J. Alpha2 receptors and agonists in pain management. Curr Opin Anesthesiol. 2001; 14(5): 513-8.
7. Rawal N, Macquaire V, Catala E et al. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. J Pain Res. 2011; 4: 103-10.
8. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain. 2008; 136(3): 262-70.
9. Mullican WS, Lacy JR: Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther. 2001; 23(9): 1429-45.
10. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
11. Shear NH. Drug Eruption &Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2021.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 16.07.2025; 09:09,02