

Jak zvýšit analgetickou účinnost paracetamolu?

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obvyklá jednotlivá dávka samotného paracetamolu (500 mg per os) představuje u osob nad 50 kg hmotnosti podprahovou dávku (< 10 mg/kg). U osob s hmotností nad 60 kg je proto doporučována dávka 1 g paracetamolu. Pokud samotný paracetamol ani v dávce 1 g per os netlumí bolest dostatečně, je třeba volit jiné analgetikum, nebo použít kombinaci paracetamolu s dalšími látkami, např. s opioidy, nesteroidními antirevmatiky (je-li to možné), kofeinem nebo jinými. Někdy pomůže urychlení vstřebání paracetamolu z jeho rozpustných lékových forem.

Klíčová slova: paracetamol, bolest, dávkování, plazmatické koncentrace, analgetické kombinace.

How to increase analgesic efficacy of paracetamol?

A usual single dose of paracetamol (500 mg per os) represents a subthreshold dose (< 10 mg/kg) in patients with body weight over 50 kg (i. e. in most adults). A single dose of 1 g of paracetamol is therefore recommended in patients over 60 kg in weight. If paracetamol does not inhibit pain sufficiently even at this dose (1 g), then another analgesic is to be selected or combinations of paracetamol with other drugs can be used, e. g. those with opioids, NSAIDs (if possible), caffeine or others. Sometimes it may be helpful to speed up absorption of paracetamol by using effervescent or well soluble paracetamol preparations per os.

Key words: paracetamol (acetaminophen), pain, dosage, plasma concentrations, analgesic combinations.

Med. praxi 2012; 9(10): 382–384

Paracetamol je jedno z nejrozšířenějších analgetik. Používá se již přes půlstoletí a je volně prodejné po celém světě díky své bezpečnosti, užívá-li se v terapeutických dávkách. Samotný paracetamol v obvyklé dávce (500 mg pro dospělý) má však u dospělých často jen nedostatečný analgetický účinek. Níže uvádím tři hlavní možnosti, jak zvýšit analgetickou účinnost perorálně podávaného paracetamolu:

1) Podávat dostatečné dávky paracetamolu s ohledem na tělesnou hmotnost i u dospělých: Úřední nebo schválená jednotlivá dávka paracetamolu je 10 až 15 mg na kilogram. To znamená, že při obvyklé dávce 1 tbl. obsahující 500 mg paracetamolu jsou osoby nad 50 kg hmotnosti poddávkovány (500 mg/50 kg = 10 mg/kg) (1). U osob s tělesnou hmotností nad 60 kg jsou proto doporučovány 2 tablety s 500 mg paracetamolu, což je nejvyšší povolená jednotlivá terapeutická dávka (SPC Panadol por tbl. flm). Dávka 1 g paracetamolu per os se u dospělých často používá ve Velké Británii (2).

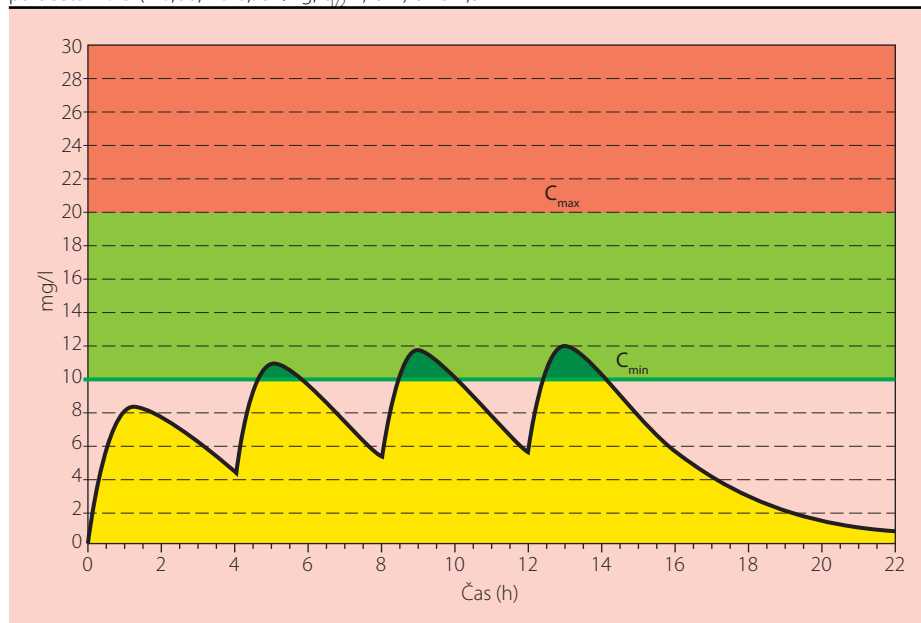
Simulací plazmatických hladin na počítači jsme však zjistili, že ani při maximálním povoleném dávkování (max. 1 g pro dospělý, opakovat nejdříve po 4 h, max. 4 g denně) nemusí být u statnějších osob dosaženy dostatečně účinné plazmatické koncentrace paracetamolu po delší dobu (např. u pacienta hmotnosti 85 kg s BMI 26,5 – obrázek 1). Optimální dávkování by zde bylo vyšší než povolené maximální dávkování. Pokud by se např. u pacienta s hmotností 85 kg měly perorálně trvaleji dosa-

hovat koncentrace paracetamolu, jaké bývají po i. v. infuzi obvyklé dávky (1 g) paracetamolu (3), musel by požit nejdříve 1500 mg a po 3 h 1000 mg paracetamolu, což by ovšem bylo „off label“.

Při těchto koncentracích a dávkování paracetamolu se naskytá otázka rizika jeho hepatotoxicity. Podle analýzy téměř 800 publikací

referujících o účincích terapeutických dávek paracetamolu (4 g denně nebo méně) zahrnujících přes 30 tisíc pacientů byly sérové hladiny alanin aminotransferázy (ALT) zvýšeny jen u 0,4 % léčených, nikdy nedošlo k selhání jater (4). Dávky 4 g paracetamolu denně u pravidelných konzumentů alkoholu (1–3 nápoje denně) nevedly ani po

Obrázek 1. Simulace plazmatických koncentrací paracetamolu po jeho nejvyšším povoleném dávkování (1 g maximálně 4x denně nejdříve po 4 h) na počítači s pomocí softwaru MwPharm 4.0 pro Windows. Minimální účinné koncentrace (C_{min}) – 10 mg/l podle (18–19) – byly dosahovány přechodně až po druhé, třetí a čtvrté dávce 1 g paracetamolu per os. Koncentrace odpovídají reálné změřeným hodnotám u zdravých dobrovolníků (17, 20). Cílová plazmatická koncentrace paracetamolu pro dosažení analgetického účinku je udávána 10–20 mg/l (18, 19). C_{max} (20 mg/l) je asi 10–15x nižší než toxická koncentrace, která může způsobit selhání jater, nedejde-li včas k účinné léčbě (Micromedex 2010). Modelový proband: zdravý muž, 38letý, tělesné hmotnosti 85 kg, BMI 26,5 při použití standardních farmakokinetických parametrů paracetamolu (F 0,88, V_d 0,95 l/kg, $t_{1/2}$ 2,15 h) a k_a 1,5



4 dnech ke zvýšení ALT, po 10 dnech však byly zvýšeny (5). Čtyři gramy paracetamolu denně po 14 dní u 18 dobrovolníků přechodně zvýšily jaterní alanin aminotransferázové (ALT) hodnoty asi u 1/3 osob (6). Vyšší dávky paracetamolu nejsou tedy vhodné pro dlouhodobou terapii (při terapii po více než 10 dnů by denní dávka paracetamolu neměla překročit 2,5 g p.o.). Vyšší dávky paracetamolu nejsou dále vhodné u osob, u nichž lze předpokládat nedostatek glutathionu v játrech (kachexie, chronický alkoholismus).

Ale ani po dávce 1 g paracetamolu nemusí dojít k úlevě bolesti u každého. Je třeba si být vědom toho, že po žádném analgetiku (ani po morfinu) podaném v terapeutických dávkách nemusí být bolest tlumena dostatečně u každého. Podle oxfordské ligy analgetik tlumí 1 g paracetamolu per os dostatečně bolest asi u 50 % dospělých s akutní bolestí (7).

Pokud samotný paracetamol ani v dávce 1 g per os nestačí, je třeba volit jiné analgetikum, nebo zkusit kombinaci paracetamolu s dalšími látkami, např. s opioidy, nesteroidními antirevmatiky (je-li to možné), kofeinem nebo jinými (viz níže bod 2). Někdy pomůže urychlení vstřebání paracetamolu z jeho rozpustných perorálních lékových forem (viz bod 3).

2) Kombinovat paracetamol s dalšími farmaky, zejména s opioidy

Analgetickou účinnost paracetamolu je možné zvýšit jeho kombinací s dalšími látkami. Ačkoliv proti kombinovaným analgetikům bývá dost výhrad, na druhé straně kombinace léčiv s rozdílným mechanismem působení a s prokázanou synergií (supra-aditivním účinkem) mají své opodstatnění a jsou obvyklé v jiných oblastech farmakoterapie.

Zvýšení analgetické účinnosti paracetamolu bylo prokázáno při jeho kombinaci s kofeinem (8, 9). Na trhu jsou dvě fixní analgetické kombinace samotného paracetamolu s kofeinem ve standardních p.o. tabletách (por tbl. nob), a to Panadol extra a Paralen extra proti bolesti. Uvádí se, že kofein způsobuje vazokonstrikci meningeálních cév, což by mohlo být výhodné u některých bolestí hlavy.

Před mnoha lety jsme zjistili, že kombinace paracetamolu s guaifenesinem (mírné centrální myorelaxans a expektorans) zesiluje analgetickou aktivitu paracetamolu (10, 11), což se stalo podkladem zavedení kombinovaného analgetika Ataralgin tbl, které se u nás často používá od r. 1981.

Další možností je kombinovat paracetamol s nesteroidními antiflogistiky/antirevmatiky, kde synergie byla prokázána izobolografickou

analýzou (12). Při těchto kombinacích se ovšem ztrácí výhoda terapie samotným paracetamolem, tj. gastrointestinální šetrnost. Z fixních kombinací ve standardních p.o. tabletách je u nás na trhu Acifein (paracetamol, kys. acetylsalicylová a kofein), který má stejné složení jako Tomapirin (jedno z nejčastěji užívaných kombinovaných analgetik v Německu). Výborná zkušenost bývá s kombinací 1 tbl. Ataralginu s 1 tbl. Acylpyrinu (nebo s 200 mg ibuprofenu).

Paracetamol je také možné kombinovat s pyrazolonovými analgetiky. Na trhu máme dvě fixní kombinace paracetamolu s propyfenazonem a kofeinem v p.o. tabletách, a to Valetol a Saridon. V účinnosti analgetik existují velké inter-individuální rozdíly, někteří pacienti mohou tvrdit, že jim úlevu např. od bolesti hlavy přinese jen Valetol. Je však třeba připomenout určité, ve skutečnosti asi ne příliš velké riziko agranulocytózy po pyrazolonech (v některých zemích tak obávané, že pyrazolonová analgetika tam vůbec nemají). Pyrazolonová léčiva mohou vyvolat vzácně, po opakovaném podání, též život ohrožující anafylaktickou reakci.

Prakticky zvláště významné jsou kombinace paracetamolu s opioidy. Vyšší analgetická účinnost těchto kombinací byla prokázána metaanalýzami četných metodicky kvalitních klinických studií u kodeinu, oxykodonu, tramadolu (13–16). Izobolografickou analýzou byla prokázána synergie (supra-aditivita) u kombinací paracetamolu s opioidy u lidí i zvířat. V USA představují kombinace paracetamolu s opioidy téměř tři čtvrtiny nejčastěji předepisovaných analgetik (per os). U nás byla paleta těchto analgetik rozšířena o fixní kombinaci paracetamolu s tramadolem pro perorální aplikaci Zaldiar, později o tablety se stejným složením Doreta. Kombinace paracetamolu s kofeinem dosud zastoupená v přípravcích Korylan, Panadol Ultra, Solpadein a Talvosilen, byla rozšířena o přípravek Ultracod (který má větší obsah paracetamolu než Korylan). Na rozdíl od zahraničí dosud bohužel nemáme na trhu fixní kombinaci paracetamolu se silným opioidem (např. v USA je kombinace paracetamolu s hydrokodonem v tbl. nejčastěji předepisovaným léčivem).

3) Urychlit nástup analgetického účinku paracetamolu

Významnou možností, jak urychlit a případně zvýšit analgetickou účinnost perorální aplikace paracetamolu, je použít **lékové formy effervescentní nebo se zvýšenou solubilitou**.

Šumivé tablety (por tbl. eff) se rozpustí těsně před požitím ve sklenici vody, odpadá

tak zdržení z rozpadu a rozpuštění standardní tablety v žaludku. Je tak urychlena resorpce, případně získána možnost krátkodobě vyšší maximální koncentrace paracetamolu, což je výhodné zejména u akutní bolesti. Na trhu máme šumivé tablety obsahující pouze paracetamol (Efferalgan, Panadol Rapide), paracetamol a kofein (Panadol Extra Rapide) nebo paracetamol s kodeinem a kofeinem (Panadol Ultra Rapide).

Šumivé tablety někdy nelze použít. Pak mohou přijít vhod tabletové přípravky paracetamolu se zvýšenou disolucí, které se normálně spolknou. Takovým přípravkem je Panadol Rapide por tbl. flm, jehož tablety mají potah obsahující hydrogenuhličitán sodný, který zvyšuje disoluci tablety a vyprazdňování žaludku a vede tak k rychlejšímu nástupu účinku paracetamolu.

Závěrem této části je třeba zdůraznit, že absorpce paracetamolu ze žaludku je minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě (17), proto rychlost jeho vstřebání je větší nalačno a je úměrná rychlosti vyprazdňování žaludku. Proto je ji možno urychlit i prokinetiky, např. metoklopramidem v přípravku Migräneron.

Závěr

Paracetamol je rozšířený a v terapeutických dávkách obvykle bezpečný analgetikum. U dospělých však bývá často poddávkován. U osob s tělesnou hmotností nad 60 kg jsou proto doporučovány 2 tablety s 500 mg paracetamolu. Touto nejvyšší povolenou jednotlivou dávkou paracetamolu per os se daří tlumit bolest dostatečně asi u 50 % dospělých s akutní bolestí. Pokud samotný paracetamol ani v dávce 1 g per os nestačí, je třeba volit jiné analgetikum, nebo zkusit kombinaci paracetamolu s dalšími analgetiky, zejména s opioidy, s nesteroidními antirevmatiky (je-li to možné) nebo např. s propyfenazonem, případně s dalšími látkami (s kofeinem nebo i s guaifenesinem). Někdy pomůže urychlení vstřebání paracetamolu z jeho rozpustných perorálních lékových forem nebo v kombinaci s prokinetiky.

S podporou v. z. MSMT 00 21620816

Převzato z Interní Med. 2011; 13(10): 140–142

Literatura

1. Kršák M, Švihovec J, Zupanets I, Kriška M. Optimální dávkování paracetamolu při léčbě bolesti a horečky. Praktické lékařství 2009; 5: 168–171.
2. Moore A, Edwards J, Barden J, McQuay H. Bandolier's Little book of pain. Oxford: Oxford University Press, 2003. 453 s.

3. de Maat MM, Tijssen T, Bruggemann R, Ponssen H. Paracetamol for intravenous use in medium – and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 66: 713–719.
4. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1219–1230.
5. Heard K, Green JL, Bailey JE, et al. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 26: 283–290.
6. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily – A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2006; 296: 87–93.
7. Oxfordská liga analgetik. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. 2010.
8. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251: 1711–1718.
9. Palmer H, Graham G, Williams K, Day R. A Risk-Benefit Assessment of Paracetamol (Acetaminophen) Combined with Caffeine. *Pain Medicine* 2010; 11: 951–965.
10. Kršiak M, Tomašíková Z, Líkařová E, et al. Analgetická účinnost a toxicita směsi paracetamolu s guaifenesinem. [Analgesic activity and toxicity of a combination of paracetamol with guaifenesin]. *Čs. fysiologie* 1980; 29: 56.
11. Dolezal T, Kršiak M. Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2002; 366: 551–554.
12. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006; 121: 22–28.
13. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: A quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70: 193–201.
14. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008; 136: 262–270.
15. Moore RA, Mcquay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: Oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997; 69: 287–294.
16. Toms L, Derry S, Moore RA, Mcquay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;
17. Forrest JAH, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics* 1982; 7: 93–107.
18. Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G. Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model. *Anaesthesia and Intensive Care* 1996; 24: 669–673.
19. Anderson BJ, Pons G, Autret-Leca E, Allegaert K, Boccard E. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 282–292.
20. Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. Pharmacokinetics of Paracetamol (Acetaminophen) After Intravenous and Oral-Administration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1977; 11: 283–286.



prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
miloslav.krskiak@lf3.cuni.cz