

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

NIKOLINA KUČA

ZAGREB, 2021.

Nikolina Kuča

**Potencijalne klinički značajne interakcije
analgetika**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Vrste interakcija lijekova	3
1.1.1.	Farmakokinetičke interakcije	3
1.1.2.	Farmakodinamičke interakcije	7
1.2.	Interakcije lijekova u starijoj životnoj dobi.....	8
1.3.	Analgetici	9
1.3.1.	Neopioidni analgetici.....	10
1.3.2.	Nuspojave neopioidnih analgetika.....	11
1.3.3.	Opioidni analgetici	12
1.3.4.	Nuspojave opioidnih analgetika	14
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
3.	ISPITANICI I METODE RADA	16
3.1.	Osnovni podaci o pacijentima	16
3.2.	Materijali i metode rada.....	16
3.3.	Statistika	16
4.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	18
4.1.	Demografski i klinički podaci o pacijentima	18
4.2.	Upotreba receptnih analgetika	21
4.3.	Interakcije analgetika	23
4.3.1.	Interakcije analgetika C stupnja kliničke značajnosti.....	24
4.3.2.	Interakcije analgetika D stupnja kliničke značajnosti	26
4.3.3.	Interakcije analgetika X stupnja kliničke značajnosti	27
5.	RASPRAVA.....	28
5.1.	Interakcije neopioidnih analgetika	29
5.2.	Interakcije opioidnih analgetika	31
6.	ZAKLJUČCI	33
7.	LITERATURA.....	34
8.	SAŽETAK.....	40
9.	SUMMARY	41

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primjenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca.

1. UVOD

Interakcija lijekova definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Najčešće kad se govori o interakcijama misli se na njihove moguće negativne posljedice koje mogu imati na ishode liječenja. Ipak, interakcije se mogu koristiti u terapiji u svrhu poboljšanja tijeka i ishoda liječenja (Whittlesea i Hodson, 2018).

Uzroci interakcija lijekova mogu se povezati s pogreškama u izboru lijekova, dozi, primjeni lijekova ili pogrešnom procjenom bubrežne funkcije. Posljedice klinički značajnih interakcija mogu se manifestirati kao (1) usporavanje/ubrzavanje terapijskog učinka, (2) smanjenje/izostanak terapijskog učinka ili (3) kao povećanje terapijskog učinka u obliku češćih ili intenzivnijih nuspojava ili intoksikacija (Božikov i Bačić Vrca, 2004).

Interakcije lijekova jedne su od najčešćih uzroka neželjenih štetnih reakcija (eng. *adverse drug reaction*, ADR) što može rezultirati povećanim brojem hospitalizacija ili produljenjem hospitalizacije (Palleria i sur, 2013). Vrlo je teško procijeniti točnu incidenciju interakcija lijekova, posebice onih koje su klinički značajne. Studije koje govore o incidenciji interakcija teško su usporedive zbog razlika u uzorku, metodologiji, kriterijima i načinu utvrđivanja interakcija (korištenje različitih računalnih programa). Prema radu iz 2014. godine medijan prevalencije hospitalizacija povezanih sa interakcijama lijekova iznosio je 1,1% pri čemu su nesteroidni protuupalni lijekovi bili najčešće prisutni lijekovi uključeni u interakcije koje su dovele do neželjenih štetnih događaja (Dechanont i sur., 2014).

Rizik od nastanka interakcije lijekova povećava se s brojem lijekova koje pacijent koristi. Interakcije su češće kod starijih bolesnika zbog funkcionalnih i strukturnih promjena u organizmu, kod teško bolesnih osoba i onih koji prolaze komplicirane kirurške zahvate. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom i/ili jetrenom funkcijom veći je rizik od interakcija jer su ti organi odgovorni za metabolizam i eliminaciju lijekova. Lijekovi koji najčešće stupaju u interakcije su potentni lijekovi uske terapijske širine pri čemu malim povećanjem njihove plazmatske koncentracije može doći do intoksikacije (kod teofilina, digoksina ili litija), a s druge strane malim smanjenjem koncentracije u plazmi (kod karbamazepina i ciklosporina) izostaje njihov učinak (Božikov i Bačić Vrca, 2004).

Korištenje relevantnih baza podataka može pridonijeti brzom identifikaciji interakcija lijekova što uvelike olakšava posao kliničkog farmaceuta. Međutim, vrlo je važna kritička i profesionalna interpretacija interakcije kao i moguće intervencije. Farmaceut je u mogućnosti i obvezi predvidjeti i identificirati one interakcije koje mogu imati klinički značajne posljedice. Važno je poznavati načine prevencije i rješavanja ovih vrsta terapijskih problema, kao i prepoznati rizične i osjetljive skupine pacijenata (Bačić Vrca i sur., 2005).

1.1. Vrste interakcija lijekova

Interakcije lijekova mogu se klasificirati u dvije glavne skupine prema mehanizmu nastanka, tj. na farmakokinetičke i farmakodinamičke. Interakcije je moguće podijeliti i na stvarne i potencijalne, pri čemu stvarne imaju direktne posljedice na pacijentovo stanje. Nadalje, interakcije je moguće podijeliti i na jednosmjerne i dvosmjerne, zavisno zahvaća li posljedica interakcije samo jedan lijek ili oba. Važno je razlikovati i klinički neznčajne interakcije od klinički značajnih koje zahtjevaju kliničku pozornost ili intervenciju (Božikov i Bačić Vrca, 2004). Detaljnija podjela i opis interakcija prema mehanizmu djelovanja bit će opisani dalje u tekstu.

1.1.1. Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije nastaju kada jedan lijek mijenja apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju drugog. Njihov nastanak može se u određenoj mjeri predvidjeti, međutim važno je istaknuti da interindividualne razlike mogu značajno utjecati na intenzitet takve interakcije (Božikov i Bačić Vrca, 2004).

1.1.1.1. Interakcije u fazi apsorpcije lijekova

Da bi došlo sistemske raspoloživosti lijeka nakon oralne primjene, lijek se mora apsorbirati iz gastrointestinalnog trakta što je složen i varijabilan proces. Većina interakcija ovog tipa je rezultat promjene brzine i opsega apsorpcije, a najčešće dolazi do smanjenja apsorpcije. Ako se primjena dvaju lijekova koja stupaju u ovu vrstu interakcije odvoji 2 do 3 sata, moguće je izbjeći interakciju ili umanjiti njezin intenzitet. Postoji više vrsta apsorpcijskih interakcija.

- Vežanjem lijekova u gastrointestinalnom traktu mogu se formirati kompleksi i kelati koji se teže apsorbiraju što dovodi do smanjenja bioraspoloživosti lijekova. U ovim interakcijama najčešće sudjeluju kinolonski i tetraciklinski antibiotici koje keliraju metalni kationi (soli kalcija i magnezija kao antacidi ili soli željeza) (Božikov i Bačić Vrca, 2004). Postotak smanjenja bioraspoloživosti

ciprofloksacina istodobnom primjenom različitih kationa kreće se između 23% i 88%, ovisno o kationu (Pitman i sur., 2019).

- Promjenom (povećanjem) pH gastrointestinalnog trakta primjenom antacida, inhibitora protonske crpke (IPP) ili H₂-antagonista može se smanjiti bioraspoloživost pojedinih lijekova kojima je potreban kiseli medij za apsorpciju, primjerice ketokonazolu (Ogawa i sur., 2010).
- Mikrobiom gastrointestinalnog sustava može biti posrednik u nastanku interakcija lijekova. Pojedini lijekovi utječu na promjenu mikrobioma i to su u prvom redu antibiotici, no promjena mikrobioma moguća je posljedica dugotrajne primjene inhibitora protonske crpke (IPP) ili primjene metformina (Weersma i sur, 2020). S druge strane, mikrobiom može utjecati na individualni odgovor na terapiju određenim lijekovima. Primjena širokospektralnih antibiotika može utjecati na učinkovitost oralne kontracepcije zbog smanjene razine estrogena u krvi koja je vjerojatno posljedica promijenjenog mikrobioma (Božikov i Bačić Vrca, 2004).
- Lijekovi koji djeluju na motilitet GIT-a na način da usporavaju (triciklički antidepresivi, antikolinergici) ili ubrzavaju (metoklopramid) pražnjenje želuca mogu dovesti do promjene brzine apsorpcije i rjeđe do promjene opsega apsorpcije (Božikov i Bačić Vrca, 2004).
- Transportni proteini koji se nalaze u gastrointestinalnom traktu mogu mijenjati bioraspoloživost lijekova. Dvije su glavne skupine transportnih proteina, ABC (eng. *ATP-binding cassette*) transporteri i SLC nosači (eng. *solute carrier*). Kod različitih patoloških stanja gastrointestinalnog sustava, ali i sistemskih bolesti (npr. zatajenja bubrega i jetre, pretilosti i šećerne bolesti) može se mijenjati ekspresija i funkcija tih proteina (Drozdik i sur., 2020b). P-glikoprotein iz skupine ABC transporterata je reverzni transportni protein koji regulira intestinalnu apsorpciju i može potaknuti ekskreciju pojedinih lijekova. Lijekovi koji inhibiraju P-glikoprotein mogu povećati bioraspoloživost lijekova supstrata tog proteina. Ova vrsta interakcije može biti značajna za lijekove uskog terapijskog indeksa (teofilin, digoksin) kad se primjenjuju sa makrolidima, inhibitorima protonske crpke, amiodaronom, verapamilom ili diltiazemom (Palleria i sur, 2013).

1.1.1.2. Interakcije u fazi distribucije lijekova

Prilikom distribucije do mjesta djelovanja, ksenobiotici se mogu vezati za proteine plazme. Glavnu ulogu u transportu i svaranju depoa lijekova imaju albumin i α_1 -kiselni glikoprotein koji se razlikuju u strukturi, naboju i glavnim ulogama. Albumini su proteini koji će pretežno vezati lijekove kiselih svojstava, dok će α_1 -kiselni glikoprotein vezati spojeve bazičnih i neutralnih svojstava (Bteich, 2019). Pojedini lijekovi se opsežno vežu za proteine plazme pa njihovom istodobnom primjenom može doći do istiskivanja jednog lijeka s veznog mjesta proteina i zamjena sa drugim. Na taj način može se povećati slobodna frakcija istisnutog lijeka u plazmi što je posebno opasno kod lijekova uske terapijske širine kod kojih malim povećanjem koncentracije u plazmi dolazi do nuspojava. Na albumin se primjerice vežu varfarin i Na-valproat, pa istovremenom primjenom može doći do povećanja koncentracije varfarina u krvi i povećanog rizika od krvarenja (Nadkarni i sur., 2012).

1.1.1.3. Interakcije u fazi metabolizma lijekova

Najčešće klinički značajne interakcije odvijaju se u fazi metaboliziranja lijekova. Najvažniji organ odgovoran za metabolizam je jetra u kojoj se provode reakcije prve faze (oksidacija, hidroliza i redukcija) i druge faze (konjugacija sa glukuronskom i sulfatnom kiselinom). Lijekovi se u najvećoj mjeri metaboliziraju putem enzima iz skupine citokroma P450 od kojih je najznačajniji CYP3A4, a veliku ulogu imaju i CYP2D6 (za kodein) i CYP2C9 (za varfarin). U većini slučajeva nastaju metaboliti lijekova koji su manje aktivni. Postoje lijekovi koji djeluju kao induktori ili inhibitori ovih enzima pri čemu se mijenja metabolizam određenih lijekova, supstrata enzima (Susa i Preuss, 2021).

Indukcijom enzima najčešće se povećava metabolizam lijeka supstrata što dovodi do smanjenja njegovog učinka. Najčešći induktori su rifampicin, barbiturati, fenitoin i karbamazepin. Indukcija se odvija na razini sinteze proteina pa je maksimalan učinak vidljiv 2 do 3 tjedna nakon uvođenja induktora, isto tako učinak se povlači nekoliko tjedana nakon prestanka primjene. Utjecaj indukcije enzima je varijabilan i ovisi o dobi, genetici, komorbiditetima, primjenjivanim lijekovima i ovisan je o dozi induktora.

Veća je učestalost interakcija uslijed inhibicije enzima pri čemu dolazi do pojačanog učinka lijeka supstrata i mogućeg razvoja intoksikacije. Inhibicija može biti reverzibilna i ireverzibilna. Najčešći inhibitori enzima su azolni antimikotici, valproat, omeprazol, verapamil, diltiazem i pojedini antibakterijski lijekovi (eritromicin, kloramfenikol, ciprofloksacin). Važnost interakcije ovisi o dozama obaju lijekova i značajkama bolesnika, a veća je kod lijekova uske terapijske širine (Božikov i Bačić Vrca, 2004).

1.1.1.4. Interakcije u fazi eliminacije lijekova

Bubrezi i jetra su organi koji u najvećoj mjeri sudjeluju u eliminaciji lijekova, s time da je većina interakcija koje se odvijaju u fazi eliminacije povezana sa bubrežima. Bubrežne promjene odnose se na promjene brzine glomerularne filtracije, tubularne sekrecije ili pH urina što može utjecati na proces eliminacije lijekova. Na navedene procese utječu primjerice tiazidni diuretici koji mogu povećati reapsorpciju litija i dovesti do njegovog toksičnog učinka (Božikov i Bačić Vrca, 2004). Istraživanja pokazuju da bi patološka stanja jetre mogla utjecati na ekspresiju i funkciju membranskih transportera u bubrežima što bi posljedično imalo utjecaj na efikasnost, nuspojave i interakcije lijekova. Već spomenuti ABC transporteri i SLC nosači glavni su transportni sustavi u bubrežnim tubulima i utječu na farmakokinetička svojstva lijekova. Važniji membranski transporteri uključuju P-glikoprotein, ABCB1, BCRP (eng. *breast cancer resistance protein*), OAT1 i OAT3 (eng. *organic anion transporter*), OCT2 (eng. *organic cation transporter*), MATE1 i MATE2-K (eng. *multi-drug and toxin extrusion protein*) te OATP1B1 (eng. *organic anion transporting polypeptide*). Praćenje navedenih transportnih sustava važno je u procjeni nastanka interakcija lijekova (Drozdik i sur., 2020a).

1.1.2. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije odvijaju se na mjestu djelovanja lijeka čiji je učinak promijenjen zbog prisutnosti drugog lijeka. Može biti posljedica izravnog učinka lijeka na receptoru ili kombinacije interferencije biokemijskih ili fizioloških mehanizama. Postoji nekoliko vrsta farmakodinamičkih interakcija.

- Antagonističke interakcije odvijaju se na receptoru kod lijekova suprotnog djelovanja (agonista i antagonista), npr. agonisti β_2 -adrenergičkih receptora (salbutamol) i neselektivni β -blokatori (propranolol).
- Sinergističke interakcije kao posljedicu imaju povećanje farmakološkog učinka, primjerice primjenom dvaju lijekova koji su depresori središnjeg živčanog sustava.
- Indirektnih interakcija ima mnogo, a jedan od primjera je potencijalno smanjenje učinka antihipertenziva prilikom istovremene primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zbog utjecaja na prostaglandine (Božikov i Bačić Vrca, 2004). Prostaglandini djeluju vazodilatacijski i natriuretski pa se njihovom inhibicijom smanjuju i navedeni učinci, tj. može doći do povećanja krvnog tlaka za 5 do 10 mmHg prema studijama. Navedeni učinak prvenstveno je izražen kod pacijenata sa već prisutnom hipertenzijom, a vrlo rijetko kod osoba s normalnim vrijednostima krvnog tlaka (Galešić i sur., 2005).

1.2. Interakcije lijekova u starijoj životnoj dobi

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji osobe iznad 65 godina starosti pripadaju skupini starije životne dobi, a oni stariji od 80 godina smatraju se posebno starima. Kod pacijenata starije životne dobi često se koristi više lijekova zbog prisustva većeg broja kroničnih bolesti i stanja. U razvijenim zemljama otprilike 30% osoba starijih od 65 godina koristi 5 ili više lijekova u terapiji što se smatra polifarmacijom. Polifarmacija nosi rizik od nastanka neželjenih štetnih događaja i pogoršanja stanja pacijenta, a rizik je još veći ako se propisuju potencijalno neprikladni lijekovi za osobe starije životne dobi (Kim i Parish, 2017). Propisivanje lijekova u starijoj životnoj dobi može biti izazovno i zbog povećanog rizika od nastanka interakcija lijekova. Prevalencija interakcija lijekova veća je u toj populaciji upravo zbog polifarmacije i prisutnih komorbiditeta. Moguće posljedice interakcija su nastanak toksičnosti (nuspojava) ili smanjenje učinka lijekova. Fiziološke promjene u organizmu te promjene u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova mogu dodatno povećati taj rizik. Najčešće dolazi do farmakokinetičkih interakcija koje uključuju CYP enzime i membranske transportere (P-glikoprotein) kao posljedica različitih funkcionalnih promjena (Mallet i sur., 2007). Oko 6% hospitalizacija u starijoj populaciji povezano je sa neželjenim štetnim događajima uzrokovanim interakcijama lijekova (Doucet i sur., 1996).

Važno je procijeniti koji su zdravstveni problemi rezultat same bolesti pacijenta, a koji su moguće posljedice interakcije lijekova kako bi se poduzele prikladne mjere liječenja (Mallet i sur., 2007). U svrhu prevencije interakcija i poboljšanja kvalitete života preporučuje se smanjenje broja lijekova u terapiji, prilagodba doze pacijentu, individualizacija terapije, što jednostavniji režim doziranja, procjena bubrežne funkcije i redovito praćenje pacijenta (Gujjarlamudi, 2016).

1.3. Analgetici

Dvije su glavne skupine analgetika – neopioidni i opioidni, a razlikuju se prema mehanizmu djelovanja. Dio neopioidnih analgetika pacijentima je dostupan u OTC režimu (Tablica 1) pa je njihova potrošnja u općoj populaciji češća od potrošnje opioida koji se propisuju isključivo u receptnom režimu. Opioidni analgetici propisuju se kod umjereno jake do jake boli, kod boli neuropatske prirode, maligne boli ili kad neopioidni analgetici nisu dovoljno učinkoviti ili su kontraindicirani.

Tablica 1. Neopioidni analgetici dostupni u bezreceptnom režimu prema registru lijekova Republike Hrvatske

LIJEK	NAJVEĆA DOSTUPNA DOZA U OTC OBLIKU
paracetamol	1000 mg
acetilsalicilna kiselina	800 mg
ibuprofen	400 mg
ketoprofen	50 mg
naproksen	251 mg

1.3.1. Neopioidni analgetici

U neopioidne analgetike ubrajaju se nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i paracetamol koji inhibiraju enzim ciklooksigenazu (COX). Nesteroidni protuupalni lijekovi ili nesteroidni antireumatici (NSAID) mogu se podijeliti u nekoliko kemijskih skupina:

- derivati propionske kiseline: ibuprofen, ketoprofen, naproksen
- derivati feniloctene kiseline: diklofenak
- derivati indola: indometacin
- oksikami: meloksikam, piroksikam.

Ciklooksigenaza (COX) sudjeluje u metabolizmu arahidonske kiseline do prostanoida. Prostanoidi su skupina spojeva kojima pripadaju prostaglandini i tromboksan, a imaju različite uloge u organizmu. Tromboksan se nalazi u trombocitima i utječe na njihovu agregaciju. Dio prostaglandina djeluje protektivno na krvne žile, za razliku od prostaglandina E2 i I2 koji djeluju kao medijatori boli i upale. Ciklooksigenaza postoji u obliku dva glavna izoenzima: konstitutivni enzim COX-1 koja se nalazi u želucu, trombocitima te bubrežima i sudjeluje u sintezi protektivnih prostanoida, a COX-2 je enzim induciran u upalnim stanjima. NSAID su kemijski heterogena skupina spojeva stoga pokazuju različita svojstva (Tablica 2), između ostalog različite su selektivnosti prema COX enzimima. Koksibi su selektivni inhibitori COX-2, diklofenak i meloksikam jače inhibiraju COX-2, indometacin i ketoprofen COX-1, dok su ibuprofen i naproksen neselektivni. Svi navedeni lijekovi reverzibilno inhibiraju enzim, osim acetilsalicilne kiseline koja je ireverzibilni inhibitor.

Neopioidni analgetici su slabe organske kiseline s dobrom apsorpcijom, intenzivnim metabolizmom u jetri, izlučuju se putem bubrega i žuči te se vežu za proteine plazme. Uz analgetsko djelovanje, ovi lijekovi pokazuju antipiretsko djelovanje, a u većim dnevnim dozama djeluju i protuupalno svi osim paracetamola pa su indicirani kod različitih akutnih upalnih stanja (Mimica Matanović, 2014).

Tablica 2. Pregled i farmakokinetičke razlike neopioidnih analgetika registriranih u Republici Hrvatskoj

PODJELA	LJEK	SPECIFIČNOSTI	POLUVRIJEME ELIMINACIJE (h)	VRIJEME DO POSTIZANJA VRŠNE PLAZMATSKE KONCENTRACIJE (h)	MAKSIMALNA DNEVNA DOZA
NESTEROIDNI PROTUUPALNI LJEKOVI (NSAID)	acemetacin	simptomatsko liječenje boli i upale	4.5	2.5	180 mg
	acetilsalicilna kiselina	u nižim dozama antiagregacijski učinak, ireverzibilni COX-1 i COX-2 inhibitor	0.25	0,39 ± 0,21	4000 mg
	celekoksib	simptomatsko liječenje boli i upale kod osteoartritis, reumatoidnog artritisa i gihta; povećan rizik od kardiovaskularnih događaja	11	2,8 ± 1,0	400 mg
	etorikoksib		22	1-3	60 - 120 mg
	deksketoprofen	kratkotrajno liječenje blage do umjereno jake boli	1,65	0.5	75 mg
	diklofenak	analgetska, antipiretska i protuupalna svojstva; nakupljanje u sinovijalnoj tekućini produkuje trajanje učinka	1.1	2,5 - 5,3	200 mg
	ibuprofen	u dozi iznad 2400 mg djeluje protuupalno	2	1,6 ± 0,9	3200 mg
	indometacin	kratkotrajna primjena za smanjenje boli i oticanja zglobova, smanjuje jutarnju zakočenost	2.5	1.3	200 mg
	ketoprofen	česte blage gastrointestinalne nuspojave	1.8	1.4	200 mg
	meloksikam	kratkotrajno liječenje egzacerbacije osteoartritis ili dugotrajno kod reumatoidnog artritisa	20	5 - 9	15 mg
	naproksen	protuupalno i analgetsko djelovanje, indiciran kod reumatskih bolesti	14	2 - 5	1650 mg
piroksikam	dobar protuupalni učinak, indiciran kod reumatskih bolesti; nije prikladan za akutnu analgeziju	57	3 - 5	20 mg	
OSTALI NEOPIOIDNI ANALGETICI	metamizol	ne djeluje protuupalno, koristi se samo za kratkotrajno liječenje jake akutne boli kad su druge mjere neučinkovite	2,2-8 za različite metabolite	1,2 - 2	4000 mg
	paracetamol	nema protuupalno djelovanje	2	0,33 - 1,4	4000 mg

1.3.2. Nuspojave neopioidnih analgetika

Zbog inhibicije COX-1 izoenzima i nastanka protektivnih prostaglandina, kao nuspojava primjene NSAID mogu nastati gastrointestinalne tegobe (bol, mučnina, povraćanje) i gastrotoksičnost s mogućim nastankom krvarenja i oštećenja sluznice (Mimica Matanović, 2014). Kod pacijenata s patološkim promjenama u bubrežnoj funkciji, NSAID mogu doprinjeti pogoršanju bubrežne funkcije. Bubrežne nuspojave događaju se u 5-25% pacijenata koji su na terapiji nesteroidnim protuupalnim analgeticima, najčešće u obliku retencije soli i hipertenzije, ali moguć je i nastanak akutnog bubrežnog sindroma i nefropatije. One se javljaju kod dužeg trajanja primjene lijekova, a u većini slučajeva bubrežna funkcija se

popravlja prestankom primjene. (Galešić i sur., 2005). Ostale moguće nuspojave su povišenje jetrenih enzima, osip, a zbog učinka na središnji živčani sustav zabilježene su glavobolja i agitacija (Mimica Matanović, 2014).

Aspirinska astma (astma inducirana acetilsalicilnom kiselinom i drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima) jedna je od ozbiljnih nuspojava ovih lijekova koja zahtjeva terapiju jer dolazi do trijade koja uključuje rinitis, sinusitis i napadaj astme zbog upalnih procesa u nazalnom i bronhalnom tkivu. Smatra se da nastaje uslijed inhibicije ciklooksigenaze jer se arahidonska kiselina metabolizira lipooksigenazom što rezultira povećanom sintezom cisteinil leukotriena (cys-LT) i smanjenom sintezom protuupalnih prostaglandina, a cys-LT je odgovoran za bronhokonstrikciju i povećanu proizvodnju sekreta (Szczeklik i Stevenson, 1999).

Sa selektivnim inhibitorima COX-2 izoenzima (koksibima) povezuje se kardiotsičnost jer je upravo taj enzim odgovoran za sintezu prostaciklina u endotelu krvnih žila. Posljedično se povećava rizik od tromboembolijskih incidenata pa se celekoksib ne preporuča pacijentima s kardiovaskularnim bolestima čija je patofiziologija ishemija srca (Mimica Matanović, 2014).

1.3.3. Opioidni analgetici

Opioidni analgetici djeluju na opioidne receptore (μ , κ i δ) u središnjem živčanom sustavu što rezultira analgezijom, a neki dodatno mogu modulirati otpuštanje neurotransmitera. Opioidni analgetici mogu se primjenjivati peroralno, supkutano, intramuskularno i transdermalno pri čemu imaju dobru apsorpciju, nakupljaju se u dobro prokrvljenim tkivima, značajno se metaboliziraju u jetri i većinom se eliminiraju urinom. Specifičnost ovih lijekova jest razvoj tolerancije pa je važno pravilno titrirati dozu. Tolerancija podrazumijeva postupno smanjenje učinka prilikom ponovljene upotrebe pri čemu je potrebno povećavati dozu kako bi se postigao jednak učinak. U najvećoj mjeri tolerancija se stvara na učinak analgezije, euforije i depresije disanja, a klinički značajna postaje nakon 2 do 3 tjedna kontinuirane primjene terapijskih doza (Mimica Matanović, 2014). Dugoročnom primjenom opioida pacijenti mogu razviti ovisnost. Kako bi se to spriječilo, vrlo je bitna racionalna primjena analgetika iz ove skupine (Fields, 2012). Opioidni analgetici dijele se prema potentnosti pri čemu je doza morfina standard prema kojem se preračunavaju doze drugih opioida (Tablica 3).

Najpotentniji opioidni analgetici registrirani u Hrvatskoj su fentanil i sufentanil čije se uvođenje u terapiju preporučuje samo ako pacijent stekne toleranciju na manje potentne opioide.

Tablica 3. Podjela opioidnih analgetika registriranih u Republici Hrvatskoj prema farmakološkim svojstvima i usporedba njihovih svojstava

PODJELA PREMA FARMAKOLOŠKIM SVOJSTVIMA	LIJEK	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	TRAJANJE ANALGEZIJE (h)	PRIBLIŽNA EKVIVALENTNA DOZA
SNAŽNI AGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORA	morfin	peroralno i intravenski	jaka bol	4 - 5	10 mg
	meperidin (petidin)	peroralno, parenteralno	analgezija tijekom perioperativnog razdoblja ili porođaja	2 - 4	60 -100 mg
	fentanil	bukalno, transdermalno, nazalno, intravenski	jaka kronična bol	1 - 1,5	0,1 mg
	sufentanil	sublingvalno, intravenski	akutna umjerena do teška postoperativna bol	1 - 1,5	0,02 mg
BLAGI DO UMJERENI AGONISTI	kodein	peroralno	umjereno jaka bol kod malignih bolesti; u kombinaciji s neopioidnim analgeticima kod blage boli	3 - 4	30-60 mg
	oksikodon	peroralno	umjereno jaka do jaka bol	3 - 4	4,5 mg
OPIOIDI S MJEŠANIM UČINKOM NA RECEPTORE	buprenorfin	sublingvalno, intravenski, transdermalno, potkožno	jaka kronična bol	4 - 8	0,3 mg
	metadon	peroralno	jaka bol na koju ne djeluju neopioidni analgetici	4 - 6	10 mg
OSTALI OPIOIDNI ANALGETICI	tramadol	peroralno, rektalno i intravenski	srednja do jaka akutna bol ili bol povezana s kroničnim stanjima	400 mg	
	tapentadol	peroralno	ublažavanje umjerene do jake akutne boli	600 mg	
		LIJEK	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	MAKSIMALNA DNEVNA DOZA

1.3.4. Nuspojave opioidnih analgetika

Nuspojave koje se javljaju zbog utjecaja na središnji živčani sustav mogu biti mučnina, povraćanje, rigidnost trupa, depresija disanja, euforija i sedacija (kod starijih osoba). Zbog perifernih učinaka mogu nastati bradikardija, konstipacija i pruritus. Važno je voditi računa o dozi i trajanju primjene radi razvoja tjelesne i/ili psihičke ovisnosti i sindroma ustezanja (Mimica Matanović, 2014). Mogući fizički simptomi ustezanja su bolovi u tijelu, tremor, sindrom nemirnih nogu, tahikardija, proljev, mučnina i grčevi, a psihički uključuju razdražljivost, anksioznost i disforiju. Sindrom ustezanja nastaje kod naglog prekida primjene, a može se smanjiti postupnim smanjivanjem doze opioida (Shah i Huecker, 2021).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada jest:

- utvrditi prosječnu dob pacijenata i prisutne komorbiditete pacijenata koji koriste analgetike
- utvrditi potencijalne klinički značajne interakcije s neopioidnim analgeticima prema stupnju kliničke značajnosti
- utvrditi potencijalne klinički značajne interakcije s opioidnim analgeticima prema stupnju kliničke značajnosti
- utvrditi najčešće lijekove u interakcijama s analgeticima
- utvrditi karakteristike pacijenata povezanih s češćom pojavnošću interakcija lijekova
- utvrditi koji analgetici prisutni u terapiji pacijenata najčešće stupaju u interakcije s drugim lijekovima
- utvrditi najčešće potencijalne posljedice interakcija C stupnja kliničke značajnosti
- utvrditi najčešće potencijalne posljedice interakcija D stupnja kliničke značajnosti
- utvrditi najčešće potencijalne posljedice interakcija X stupnja kliničke značajnosti.

3. ISPITANICI I METODE RADA

3.1. Osnovni podaci o pacijentima

U analizu su uzete izdane farmakoterapije pacijenata koji su u terapiji imali propisan barem jedan analgetik te minimalno još jedan lijek. U analizu su uzeti samo lijekovi propisani na recept i samo oni za sistemsku primjenu. Analizirane su terapije pacijenata koji imaju 18 i više godina. Uzorak farmakoterapija uzet je retrospektivno, konsekutivno. Podjednak broj farmakoterapijskih kartica uzet je iz tri javne ljekarne iz tri različita grada - Zagreba, Osijeka i Rijeke. Ukupno je analizirano 296 farmakoterapijskih kartica od kojih je za daljnju analizu izuzeto 88 farmakoterapijskih kartica pacijenata koji su u terapiji imali propisani analgetik.

3.2. Materijali i metode rada

Podatci o terapiji prikupljeni su iz farmakoterapijskih kartica koje se čuvaju u bazi farmakoterapijskih kartica ljekarne. Za analizu podataka korišteno je programsko rješenje Lexicomp koje kategorizira interakcije u 5 stupnjeva prema kliničkoj značajnosti (Tablica 4). U analizu su uzete sve vrste analgetika – opioidni (ATK - N02A) i neopiodni (ATK - N02B i M01A). U radu su uzete u obzir interakcije C, D i X stupnja kliničke značajnosti zato što se one smatraju klinički značajnima.

3.3. Statistika

Za istraživanje je korištena deskriptivna statistička analiza. Dobiveni podaci su uneseni u tablice i obrađeni pomoću programa za tablično računanje Microsoft Excel.

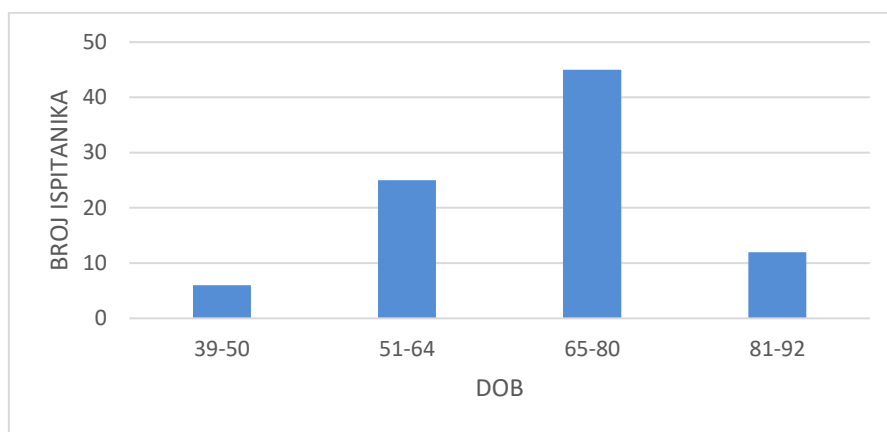
Tablica 4. Klasifikacija interakcija lijekova prema Lexicompu

STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI	POSTUPANJE	OBRAZLOŽENJE
A	Nema poznate interakcije	Među lijekovima ne nalazimo niti farmakodinamičke niti farmakokinetičke interakcije.
B	Nije potrebna intervencija pri liječenju	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju. Međutim, dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene uporabe ima premalo ili uopće ne postoje.
C	Potrebno je praćenje terapije	Lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Korist istovremene primjene ovih lijekova najčešće je veća od rizika. Pacijente je potrebno pratiti kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Kod manjeg broja bolesnika može biti potrebna prilagodba doze jednog ili obaju lijekova.
D	Razmisliti o prilagodbi terapije	Lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti je li prilikom uporabe lijekova koji stupaju u interakciju korist veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i/ili minimizirala toksičnost koja nastaje kao rezultat istovremene uporabe ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pažljivo praćenje bolesnika, prilagodbe doza lijekova te odabir alternativnih lijekova.
X	Izbjegavati kombinaciju	Lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom uporabom u većini slučajeva veći je od koristi. Ovakve kombinacije lijekova uglavnom smatramo kontraindiciranim.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

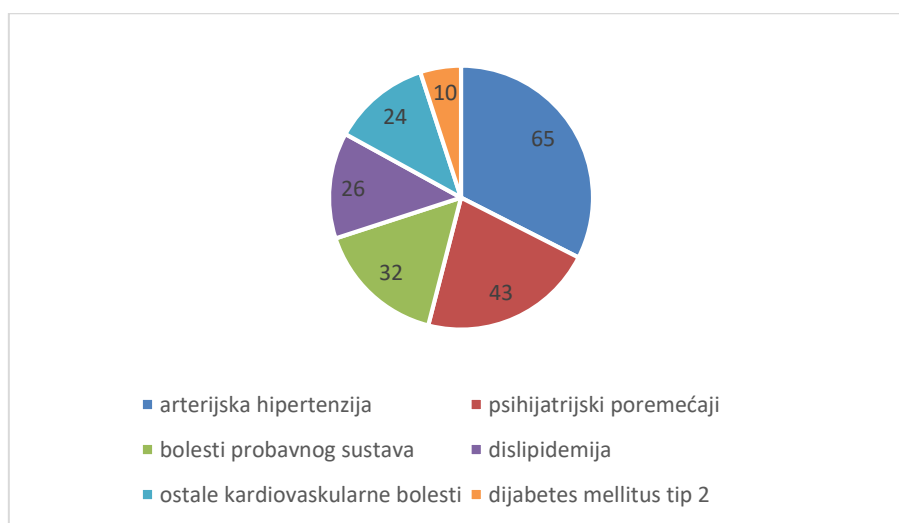
4.1. Demografski i klinički podaci o pacijentima

U istraživanje je uključeno ukupno 88 pacijenata čija je prosječna dob 68,1 godina (raspon 39-92), od čega je 59 žena (67%) i 29 muškaraca (33%). Dobnoj skupini od 65 do 80 godina pripada najveći broj pacijenata (51,1%) (Slika 1).



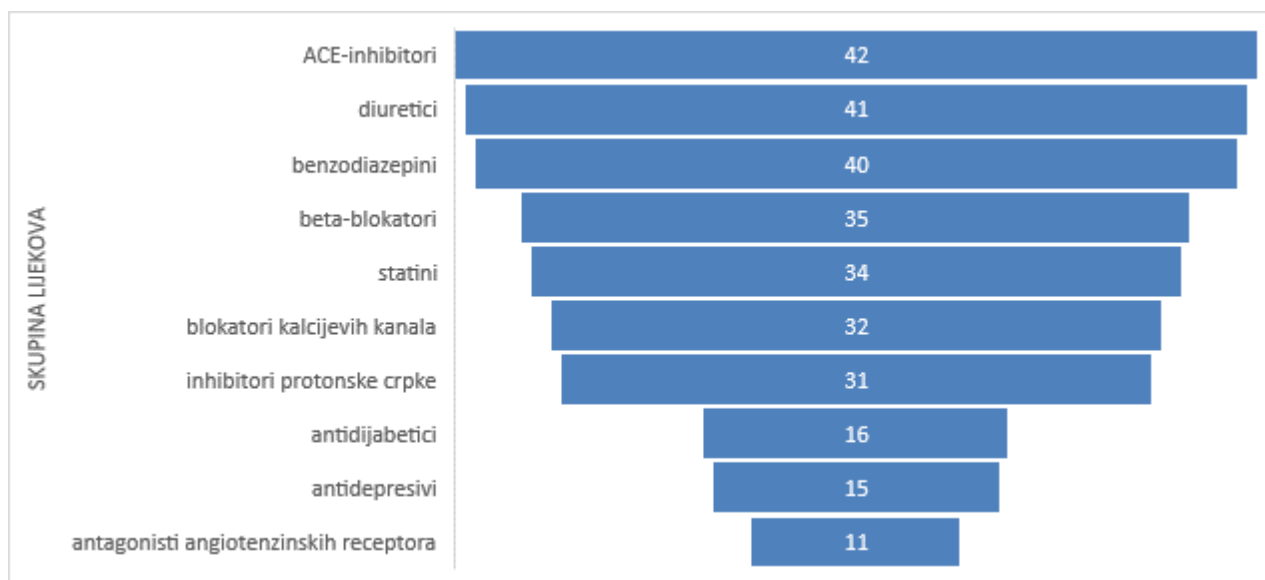
Slika 1. Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama

Pacijenti uključeni u istraživanje ukupno su imali 381 dijagnozu, odnosno prosječan broj dijagnoza po pacijentu je 4. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija prisutna kod 73,9% ispitanika (Slika 2).



Slika 2. Prikaz broja pacijenata s najčešće prisutnim dijagnozama

Prosječan broj lijekova koje su pacijenti koristili bio je 6,68. Najčešće propisivana skupina lijekova među pacijentima bili su antihipertenzivi, točnije ACE-inhibitori u 47,7% pacijenata i diuretici u 46,6% pacijenata (Slika 3).



Slika 3. Prikaz 10 najčešće propisivanih skupina lijekova

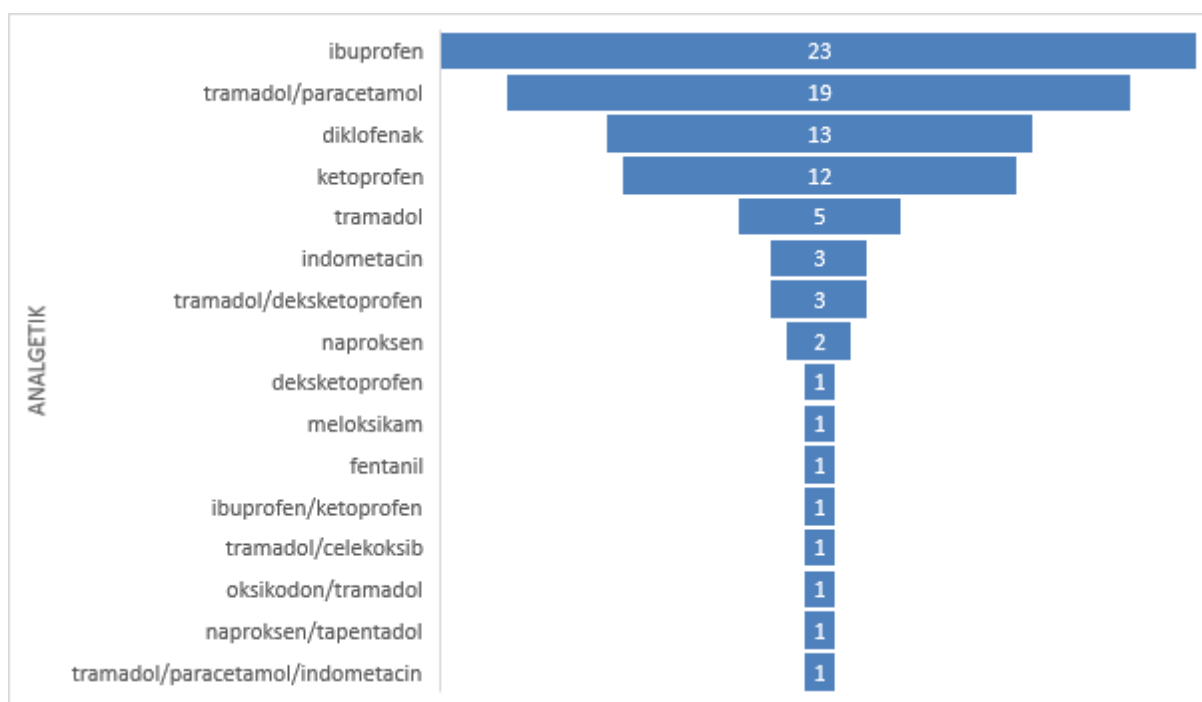
Najveći broj lijekova propisivano je iz skupine lijekova s djelovanjem na srce i krvožilje, skupine C prema ATK klasifikaciji lijekova. Pantoprazol je lijek koji je propisan najvećem broju pacijenata i to zbog gastritisa, duodenitisa i gastroezofagealnog refluksa. Na listi deset najpropisivanijih lijekova su lijekovi za kardiovaskularni sustav i dva anksiolitika (Tablica 5).

Tablica 5. Prikaz 10 najpropisivanijih lijekova među pacijentima

REDNI BROJ	ATK	LIJEK	BROJ PACIJENATA
1.	A02BC02	pantoprazol	25
2.	C07AB07	bisoprolol	23
3.	C08CA01	amlodipin	21
4.	N05BA01	diazepam	17
5.	N05BA12	alprazolam	16
6.	C09AA04	perindopril	15
7.	C03BA11	indapamid	15
8.	C09AA05	ramipril	14
9.	C10AA05	atorvastatin	14
10.	C03AA03	hidroklorotiazid	13

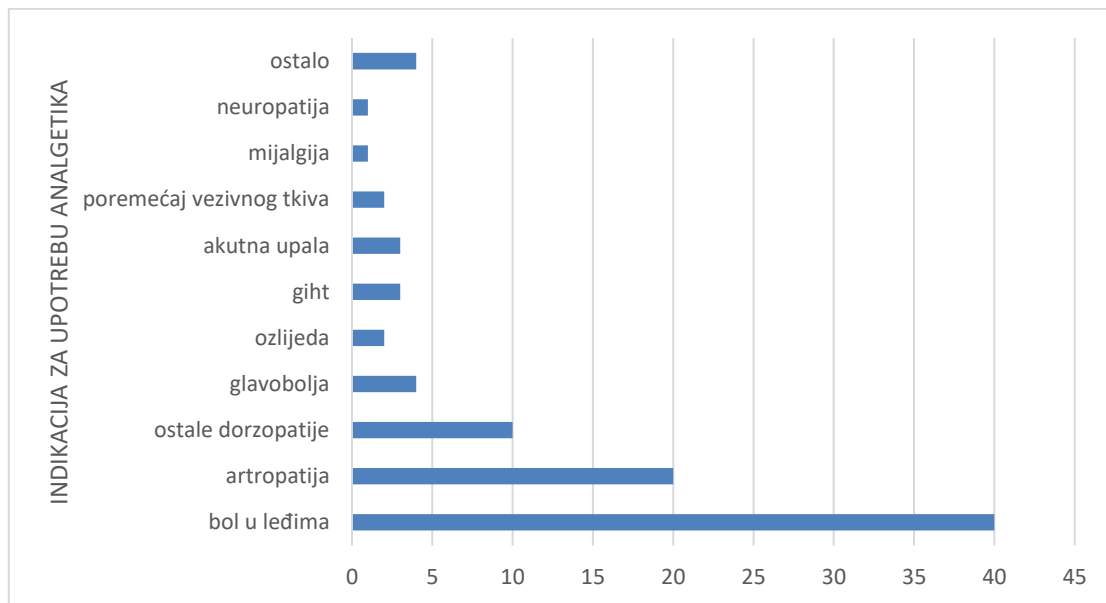
4.2. Upotreba receptnih analgetika

Ukupno 61 pacijentu (69,3%) je u terapiji bio propisan jedan analgetik, 26 pacijenata (29,5%) koristilo je kombinaciju dva analgetika, dok je jednom pacijentu (1,1%) propisana kombinacija triju analgetika. Što se tiče kombinacija dvaju analgetika, u 92,6% slučajeva kombinirani su neopioidni i opioidni analgetik, dva opioidna analgetika propisana su u 3,7% slučajeva isto kao i kombinacija dva neopioidna analgetika. Najčešće korišteni analgetik je tramadol koji je primjenjivan u monoterapiji ili u nekoj od kombinacija kod 30 pacijenata (34,1%). Od neopioidnih analgetika najviše je propisivan ibuprofen, kod 24 pacijenta (27,2%). Selektivni COX-2 inhibitor (celekoksib) koristio je samo jedan pacijent (1,1% pacijent) (Slika 4).



Slika 4. Broj pacijenata sa propisanim analgeticima i kombinacijama analgetika po frekvenciji pojavljivanja

Od svih indikacija za propisivanje analgetika, kod 82,9% pacijenata radilo se o bolestima mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (MKB šifre M00-M99), dok se manji dio odnosio na glavobolje, akutne upale, mijalgije i ozlijede. Pacijentima su se analgetici u 45% slučajeva propisivali zbog boli u leđima koja pripada vrsti dorzopatija. Dio indikacija (2,27%) pripada i bolestima živčanog sustava među kojima su različite neuropatije i migrena (Slika 5).

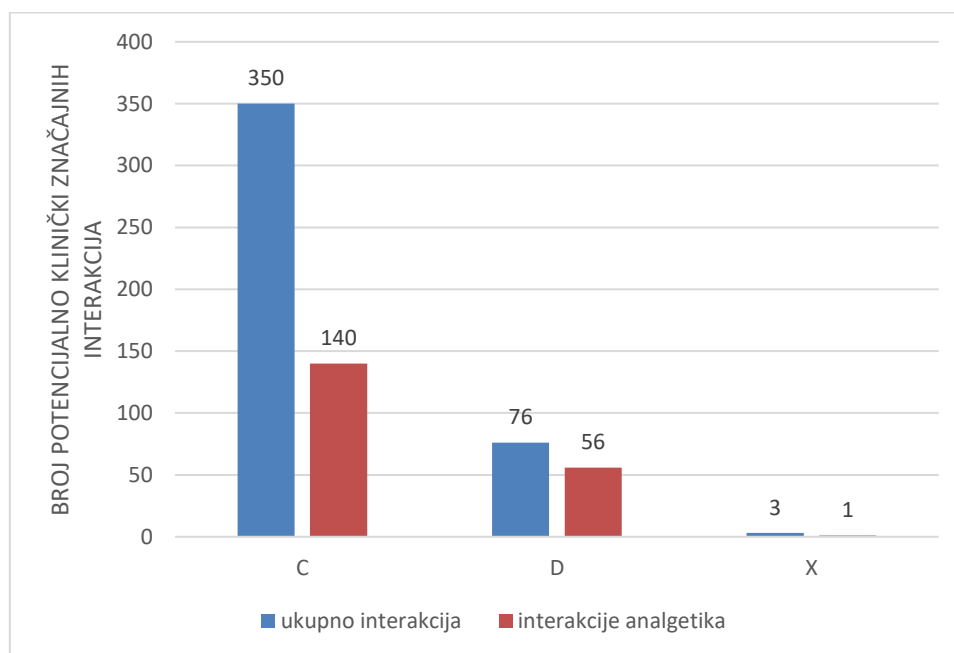


Slika 5. Broj pojedinih indikacija za upotrebu analgetika

4.3. Interakcije analgetika

Ukupno je identificirano 429 interakcija lijekova, od čega je njih 197 (45,9%) bilo s nekim od analgetika propisanim u terapiji (Slika 6). Najviše interakcija s analgeticima pripadalo je C stupnju kliničke značajnosti (71,1%), nakon čega slijede D interakcije (28,4%), a najmanje je bilo X interakcija (0,5%).

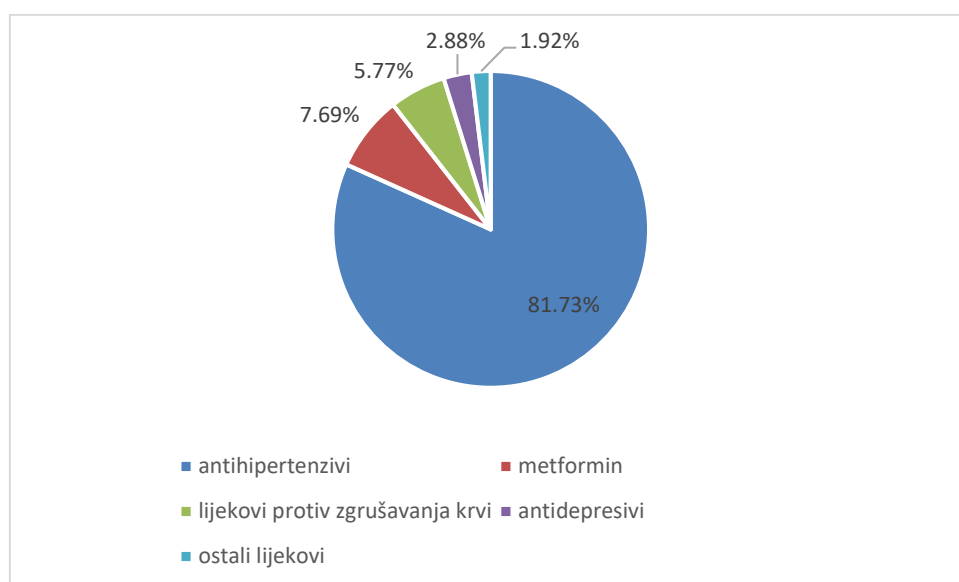
U 74,29% C interakcija sudjelovali su neopioidni analgetici, od čega je najviše interakcija bilo sa lijekovima iz skupine antihipertenziva dok je za D interakcije situacija obrnuta, odnosno u većini D interakcija interaktanti su opioidni analgetici u 67,9% slučajeva.



Slika 6. Usporedba ukupnog broja potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i broja interakcija s analgeticima prema stupnju kliničke značajnosti

4.3.1. Interakcije analgetika C stupnja kliničke značajnosti

Identificirano je ukupno 140 interakcija analgetika C stupnja kliničke značajnosti, a radi se o 69 različitih interakcija. Ukupno 104 interakcija pripada interakcijama neopioidnih analgetika, dok je ostalih 36 interakcija opioidnih analgetika. Neopioidni analgetici su u najvećoj mjeri stupali u interakcije sa različitim skupinama antihipertenziva, tj. ACE inhibitorima (31 interakcija), beta blokatorima (24 interakcije), tiazidnim diureticima (23 interakcije) i antagonistima angiotenzinskih receptora (7 interakcija). Ostali interaktanti bili su antidepresivi, lijekovi protiv zgrušavanja krvi (varfarin i klopido-rel) i metformin (Slika 7).



Slika 7. Prikaz udjela C interakcija neopioidnih analgetika s pojedinim skupinama lijekova

Prema broju interakcija u 16 najčešćih interakcija analgetika s lijekovima najviše su sudjelovali tramadol i ibuprofen, dok su najčešći interaktanti bili lijekovi iz skupine diuretika, ACE-inhibitori i bisoprolol (Tablica 6).

Tablica 6. Prikaz 16 najčešćih interakcija lijekova s analgeticima C stupnja kliničke značajnosti (prikazane su interakcije koje su se pojavile 3 i više puta)

REDNI BROJ	ANALGETIK	LJEEK INTERAKTANT	BROJ INTERAKCIJA	POTENCIJALNA POSLJEDICA INTERAKCIJE	PREPORUKA ZA UPRAVLJANJE INTERAKCIJOM (Lexicomp)
1	tramadol	indapamid	6	veći rizik od nuspojava diuretika/ moguć smanjen učinak diuretika	praćenje efikasnosti i nuspojava diuretika, praćenje krvnog tlaka
2	tramadol	varfarin	6	moguć je povećan antikoagulantni učinak varfarina	praćenje INR i mogućeg krvarenja
3	ibuprofen	perindopril	6	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
4	tramadol	furosemid	5	veći rizik od nuspojava diuretika/ moguć smanjen učinak diuretika	praćenje efikasnosti i nuspojava diuretika, praćenje krvnog tlaka
5	tramadol	hidroklorotiazid	5	veći rizik od nuspojava diuretika/moguć smanjen učinak diuretika	praćenje efikasnosti i nuspojava diuretika, praćenje krvnog tlaka
6	ibuprofen	ramipril	5	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
7	ibuprofen	hidroklorotiazid	5	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
8	ibuprofen	bisoprolol	5	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
9	ibuprofen	metformin	5	povećan rizik od nuspojava metformina	praćenje bubrežne funkcije i simptoma laktatne acidoze
10	ibuprofen	indapamid	4	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
11	diklofenak	bisoprolol	4	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
12	ketoprofen	bisoprolol	4	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
13	paracetamol	varfarin	4	moguć povećan antikoagulantni učinak varfarina	korištenje paracetamola kroz kraći vremenski period, praćenje INR ako je terapija duža od 3 dana
14	ketoprofen	lizinopril	3	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
15	ibuprofen	valsartan	3	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije
16	ketoprofen	indapamid	3	povećan rizik nefrotoksičnosti/ moguć smanjen učinak antihipertenziva	praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije

4.3.2. Interakcije analgetika D stupnja kliničke značajnosti

Sveukupno interakcija D stupnja kliničke značajnosti s analgeticima bilo je 56, odnosno 36 različitih interakcija. U ukupno 38 interakcija (67,9%) sudjelovali su opioidni analgetici, a u 18 interakcija (32,1%) neopiodni. Nesteroidni protuupalni lijekovi najviše su stupali u interakcije sa torasemidom i furosemidom, ali i SSRI antidepresivima (najviše s escitalopramom) (Tablica 7). Opioidni analgetici stupali su u najviše interakcija s drugim lijekovima koji djeluju na živčani sustav (Tablica 8).

Tablica 7. Broj D interakcija neopiodnih analgetika s drugim lijekovima

NEOPIOIDNI ANALGETICI	
LIJEKOVI INTERAKTANTI	BROJ INTERAKCIJA
diuretici Henleove petlje	8
SSRI antidepresivi	6
lijekovi protiv zgrušavanja krvi	3
metotreksat	1

Tablica 8. Broj D interakcija opioidnih analgetika s drugim lijekovima

OPIOIDNI ANALGETICI	
LIJEKOVI INTERAKTANTI	BROJ INTERAKCIJA
benzodiazepini	16
antipsihotici	6
zolpidem	4
antihistaminici	4
moksonidin	3
mirtazapin	3
ostalo	2

Tramadol je analgetik koji je stupao u najveći broj različitih interakcija D stupnja kliničke značajnosti, ali je i najčešći analgetik prema ukupnom broju interakcija. On je najviše stupao u interakcije sa drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (diazepamom, alprazolamom, loratadinom, moksonidinom). U 10 najčešćih interakcija D stupnja kliničke značajnosti javlja se i interakcija ibuprofena sa diureticima Henleove petlje (Tablica 9).

Tablica 9. Lista 10 najčešćih interakcija lijekova s analgeticima D stupnja kliničke značajnosti (prikazane su interakcije koje su se pojavile 2 i više puta)

REDNI BROJ	ANALGETIK	LIJEK INTERAKTANT	BROJ INTERAKCIJA	POTENCIJALNA POSLJEDICA INTERAKCIJE	PREPORUKA ZA UPRAVLJANJE INTERAKCIJOM (Lexicomp)
1	tramadol	diazepam	6	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
2	tramadol	alprazolam	4	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
3	ibuprofen	furosemid	3	smanjenje antihipertenzivnog učinka/ povećan rizik od nefrotoksičnosti	praćenje bubrežne funkcije, upotreba ketoprofena koji ima manji potencijal za interakciju
4	tramadol	loratadin	3	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
5	tramadol	moksonidin	2	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
6	tramadol	oksazepam	2	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
7	tramadol	kvetiapin	2	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
8	tramadol	mirtazapin	2	povećan rizik od depresije CNS-a i nastanka serotoninškog sindroma	praćenje pacijenta, ako je moguće promijeniti terapiju
9	tramadol	zolpidem	2	povećan rizik od depresije CNS-a	praćenje pacijenta, smanjenje doze i trajanja primjene
10	ibuprofen	torasemid	2	smanjenje antihipertenzivnog učinka/ povećan rizik od nefrotoksičnosti	praćenje bubrežne funkcije, upotreba ketoprofena koji ima manji potencijal za interakciju

4.3.3. Interakcije analgetika X stupnja kliničke značajnosti

Interakcije analgetika X stupnja kliničke značajnosti očekivano su bile najmanje zastupljene u ukupnim interakcijama s analgeticima (0,5%), točnije interakcija je ustanovljena samo kod jednog pacijenta. Radilo se o interakciji između dva nesteroidna protuupalna analgetika, ibuprofena i ketoprofena.

5. RASPRAVA

Potrošnja analgetika ATK klasifikacije N02 u Republici Hrvatskoj u 2019. godini prema definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan) udvostručena je u odnosu na 2018. godinu. Prema godišnjem izvješću HALMED-a iz 2019. godine lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem (ATK-M01) nalaze se na 7. mjestu potrošnje lijekova po terapijskim skupinama ATK klasifikacije izraženo u DDD/1000/dan, dok se analgetici (ATK-N02) se nalaze na 18. mjestu. Ako se potrošnja lijekova izrazi financijski, analgetici (ATK-N02) se nalaze na 9. mjestu potrošnje lijekova po terapijskim skupinama ATK klasifikacije u 2019. godini, a lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem (ATK-M01) na 11. mjestu. Nesteroidni protuupalni analgetici prema godišnjem izvješću HALMED-a nalaze se među najkorištenijim lijekovima u Republici Hrvatskoj, sa ibuprofenom na 9. i diklofenakom na 25. mjestu, dok je tramadol na 23. mjestu prema DDD/1000/dan.

Potrošnja analgetika u Europi 2015. godine bila je najveća u Ujedinjenom Kraljevstvu, Španjolskoj i Francuskoj. Prema radu iz 2018. godine u Francuskoj je u razdoblju od 2006. do 2015. godine ukupna potrošnja analgetika pala za 7% prema DDD/1000/dan. Potrošnja neopioidnih analgetika porasla je za 29%, a porasla je i potrošnja jakih opioida (morfin, fentanil, oksikodon, buprenorfin) za 37%, dok se potrošnja blagih opioidnih analgetika (kodeina, tramadola) smanjila za 53% prema DDD/1000/dan (Hider-Mlynarz i sur., 2018).

Potencijalne klinički značajne interakcije opioidnih i neopioidnih analgetika u značajnom su broju zastupljene u ukupnim interakcijama lijekova što je i očekivano s obzirom na navedene podatke o potrošnji tih lijekova.

Pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova u različitim populacijama varira. Prema studijama prevalencija u Švicarskoj iznosi oko 1,2%, u Francuskoj 4%, u Italiji 8,5%, a u Sloveniji 9,3%, dok je u državama izvan Europe prevalencija interakcija još i veća. Interakcije lijekova s analgeticima spadaju u najčešće i najznačajnije interakcije lijekova. Prema studiji o interakcijama analgetika u Poljskoj ustanovljeno je da je najveća pojavnost interakcije između NSAID i antihipertenziva (63,7%) (Kardas i sur., 2021).

Važno je istaknuti da je broj interakcija neopioidnih analgetika vjerojatno još i veći zbog dostupnosti bezreceptnih neopioidnih analgetika. Prema radu iz 2015. godine ustanovljeno je

da je otprilike 20% osoba između 18 i 79 godina u tjednu istraživanja upotrijebilo neki bezreceptni analgetik u Njemačkoj (Sarganas i sur., 2015).

Pacijenti uključeni u istraživanje prosječno su pripadali starijoj životnoj dobi, točnije prosječna dob bila je 68 godina. Istraživanje koje je provedeno u Hrvatskoj 2010. godine pokazalo je da su u 90% bolesnika starije životne dobi s arterijskom hipertenzijom uočene potencijalne klinički značajne interakcije lijekova (Bačić Vrca i sur., 2010).

Ljekarnik u javnoj ljekarni trebao bi prepoznati klinički značajne interakcije lijekova jer je on zadnja stručna kontrola terapije prije nego što lijekovi dođu do pacijenta. Ljekarnik ima uvid u pacijentovu potpunu terapiju, ali i u bezreceptne lijekove koje pacijent uzima. Zato je bitna dostupnost korisnih i kvalitetnih alata i programa pomoću kojih je moguće brzo utvrđivanje interakcija u svrhu prevencije i upravljanja potencijalnim neželjenim učincima lijekova uzrokovanih interakcijama.

5.1. Interakcije neopioidnih analgetika

Neopioidni analgetici u najvećem su dijelu stupali u interakcije C stupnja kliničke značajnosti sa drugim lijekovima. U prvom redu radilo se o interakcijama nesteroidnih protuupalnih lijekova sa antihipertenzivima, točnije ACE-inhibitorima, β -blokatorima, antagonistima angiotenzinskih receptora i diureticima. Kod pacijenata koji su na terapiji navedenim lijekovima moguće je smanjenje njihovog antihipertenzivnog učinka prilikom istovremene primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Na povećanje tlaka prema studijama najviše utječu indometacin i naproksen (Pope i sur., 1993), a veći antihipertenzivni utjecaj ustanovljen je u kombinaciji sa β -blokatorima nego diureticima (Johnson i sur. 1994). Naročito se preporuča praćenje pacijenata koji su na kroničnoj terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili koriste visoke dnevne doze. Alternativna protuupalna terapija preporuča se kod pacijenata sa kroničnim zatajenjem srca zbog povećanog rizika od edema i nakupljanja tekućine (UpToDate, 2021).

Kao što je navedeno ranije u tekstu, NSAID mogu djelovati nefrotoksično kod patoloških stanja bubrega zbog inhibicije stvaranja prostaglandina čija je posljedica smanjena perfuzija bubrega. Najviše zabilježenih potencijalnih C interakcija s NSAID bilo je upravo sa ACE-inhibitorima koji sami mogu djelovati nefrotoksično i inducirati akutnu bubrežnu

insuficijenciju kod pacijenata s kroničnim zatajenjem srca, dijabetesom i/ili kroničnim zatajenjem bubrega (Navis i sur., 1996). Prilikom istovremene primjene lijekova iz obje skupine moguće je smanjenje bubrežne funkcije, ali i pojava ozbiljnih nuspojava kao što je akutno zatajenje bubrega. Dodatno povećanje rizika za nastanak navedenih nuspojava je istovremeno propisivanje diuretika, posebice diuretika Henleove petlje (furosemid i torasemid) koji sa NSAID stupaju u interakciju D kliničke značajnosti.

Hipertenzija je veliki globalni problem u s prevalencijom 30-45% kod odralih ljudi u svijetu, s time da je prevalencija veća kod osoba starijih od 60 godina kad iznosi više od 60%. Prema ESC smjernicama za terapiju arterijske hipertenzije koriste se lijekovi iz skupine ACE-inhibitora, diuretika, β -blokatora, dihidropiridinskih i nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala i antagonista angiotenzinskih receptora (Williams i sur., 2018). Ramipril je već godinama najkorišteniji lijek u Hrvatskoj prema godišnjim izvješćima HALMED-a. Na temelju datih podataka može se objasniti visok postotak interakcija NSAID upravo s ramiprilom i diureticima što potvrđuje važnost praćenja bubrežne funkcije. Učestalo kliničko praćenje pacijenata koji koriste kombinaciju navedenih lijekova posebno je važno u starijoj životnoj dobi zbog već prisutnih fizioloških promjena bubrežne funkcije (Wang i sur., 2014). Prema jednogodišnjoj prospektivnoj opservacijskoj studiji od 12 pacijenata starijih od 75 godina koji su istovremeno u terapiji imali propisane NSAID i ACE-inhibitor, dvoje je razvilo akutno bubrežno zatajenje, a kod njih četvero došlo je do smanjenja bubrežne funkcije. Prestankom primjene navedenih lijekova najčešće dolazi do poboljšanja bubrežne funkcije (Adhiyaman i sur., 2001).

Rezultati istraživanja pokazali su da nesteroidni protuupalni lijekovi najviše stupaju u interakcije D stupnja kliničke značajnosti sa antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), odnosno sa sertralinom i escitalopramom koji se također nalaze na listi 50 najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj prema izvješću iz 2019. godine. Istovremena primjena ovih lijekova se ne preporuča jer oba lijeka interferiraju sa zgrušavanjem krvi i povećavaju rizik od krvarenja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (Tata i sur., 2005). Kad se ne može izbjeći njihova istovremena primjena, preporuča se korištenje gastroprotektiva kao što su mizoprostol ili inhibitori protonske crpke (Moore i sur., 2014). Zbog svog djelovanja za zgrušavanje krvi, kombinacijom NSAID i antidepresiva moguć je povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja u usporedbi s rizikom prilikom samostalne primjene antidepresiva (Shin i sur., 2015).

Kod jednog pacijenta u istraživanju propisana je kombinacija ibuprofena i ketoprofena koja je klasificirana kao interakcija X stupnja kliničke značajnosti, tj. potrebno je izbjegavati njihovu istovremenu primjenu. Istodobnom primjenom dva nesteroidna protuupalna lijeka povećan je rizik od njihovih toksičnih učinaka što se najviše odnosi na povećan rizik od gastrointestinalne toksičnosti. Uz to, kombinacijom dva analgetika nije pokazano značajno povećanje efikasnosti (Kardas i sur., 2021). Uočeno je da je 22,7% pacijenata koristilo terapiju za gastritis, dispepsiju ili gastroezofagealni refluks, a istodobno im je propisan neki od nesteroidnih protuupalnih lijekova (ibuprofen, ketoprofen, deksketoprofen, indometacin ili diklofenak). Povećan rizik od ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava (krvarenja u gornjem dijelu GIT-a) posebice je prisutan kod osoba starije životne dobi, osoba s poviješću nastanka ulkusa, prilikom istovremene upotrebe antikoagulansa i/ili kortikosteroida, visokih doza NSAID ili njihovom kombinacijom (Laine, 2003).

5.2. Interakcije opioidnih analgetika

Opioidni analgetici su depresori središnjeg živčanog sustava pa stupaju u interakcije sa drugim lijekovima koji imaju isti učinak, prije svega sa benzodiazepinima zbog njihovog čestog propisivanja. Najčešća interakcija opioidnih analgetika bila je upravo s tim lijekovima i klasificirana je kao interakcija D stupnja kliničke značajnosti. Moguće posljedice depresije središnjeg živčanog sustava uključuju depresiju respiracije.

Tramadol je bio najčešće propisivan analgetik, bilo u kombinaciji ili samostalno. On se smatra potencijalno neprikladnim lijekom u pacijenata starije životne dobi zbog mogućih izraženijih nuspojava središnjeg živčanog sustava kao što su vrtoglavica i konfuzija. Benzodiazepini se isto tako smatraju potencijalno neprikladnom terapijom kod starijih bolesnika zbog povećanog rizika od pada i kognitivnih oštećenja. Općenito se iz navedenih razloga preporuča rad na depreskripciji i tramadola i benzodiazepina kod pacijenata starije životne dobi. Ako je istodobna primjena neophodna, moguće je rješenje korištenje benzodiazepina kratkog $t_{1/2}$ i propisivanje opioida tehnikom „start low, go slow“ (Renom-Guiteras i sur., 2015).

Isti učinak na središnji živčani sustav imaju Z-lijekovi (zolpidem) i antihistaminici (loratadin, desloratadin), gabapentinoidi, antipsihotici (sulpirid, kvetiapin, promazin) i moksonidin s

kojima su opioidni analgetici stupali u interakcije D stupnja kliničke značajnosti zbog potencijalne opasnosti od nastanka depresije disanja. Primjerice, prilikom uvođenja oksikodona s produljenim oslobađanjem pacijentima koji su već na terapiji lijekom depresorom središnjeg živčanog sustava, potrebno je smanjiti početnu dozu oksikodona za 50-67% kako bi se smanjio rizik od nastanka nuspojave (UpToDate, 2021).

Kad god je moguće treba izbjeći kombinaciju navedenih lijekova, ali ako je kombinacija nužna potrebno je minimizirati vrijeme istovremene upotrebe i propisati namjenu moguću dozu. Pacijente treba upozoriti na moguću sedaciju, usporenost te usporeno i otežano disanje, a zahtjeva se i kontinuirano praćenje pacijenta od strane zdravstvenih radnika. Potrebno je pratiti znakove pretjerane depresije središnjeg živčanog sustava, a to su osim poteškoća s disanjem i hipotenzija, sedacija ili koma (UpToDate, 2021).

Tramadol osim na opioidne receptore, djeluje i na ponovnu pohranu serotonina u neuronima čime povećava koncentracija serotonina. Istovremenom primjenom lijekova koji imaju isto djelovanje na serotoninski sustav povećan je rizik od nastanka serotoninskog sindroma. Simptomi serotoninskog sindroma uključuju hiperrefleksiju, klonus, hipertermiju, pretjerano znojenje, tremor i promjene mentalnog statusa. Lijek s navedenim učinkom na serotoninski sustav je mirtazapin pa je ta interakcija klasificirana kao interakcija D stupnja kliničke značajnosti, odnosno potrebno je razmotriti omjer rizika i koristi prilikom istovremenog propisivanja ta dva lijeka (Aminiahidashti i sur., 2016).

6. ZAKLJUČCI

- Ukupno je u istraživanje uključeno 88 pacijenata. Većina pacijenata pripadala je skupini starije životne dobi, odnosno prosječna dob bila je 68 godina.
- Prosječno je u terapiji pacijentima bilo propisano 7 lijekova, dok je prosječan pacijent imao 4 komorbiditeta. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija.
- Primjena kombinacije različitih analgetika zabilježena je kod 30,7% pacijenata, od čega su najčešće propisivane bile kombinacije neopioidnih i opioidnih analgetika.
- Kod 81,8% pacijenata ustanovljena je minimalno jedna interakcija analgetika s drugim lijekom. Udio interakcija s analgeticima u ukupnim interakcijama lijekova iznosio je 45,9%.
- Najučestalije su bile interakcije analgetika C stupnja kliničke značajnosti, točnije interakcije nesteroidnih protuupalnih analgetika sa antihipertenzivima. Moguća posljedica navedene interakcije je smanjen antihipertenzivni učinak antihipertenziva i povećan rizik nefrotoksičnosti.
- Interakcije D stupnja kliničke značajnosti najčešće su zabilježene između opioidnih analgetika (tramadola) i drugih depresora središnjeg živčanog sustava. Najčešća moguća posljedica D interakcija bila je depresija središnjeg živčanog sustava prilikom istovremene primjene dvaju depresora središnjeg živčanog sustava.
- Jedina interakcija X stupnja kliničke značajnosti zabilježena je prilikom kombinacije dva nesteroidna protuupalna analgetika, ibuprofena i ketoprofena. Moguć rizik istovremene primjene ova dva lijeka je krvarenje gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava.

7. LITERATURA

Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med*, 2001, 94(10), 512-514.

Aminiahidashti H, Shafiee S, Mousavi SJ, Hajiaghahi G. Tramadol Pill Alone May Cause Serotonin Syndrome. *Chin Med J (Engl)*., 2016, 129(7), 877-878.

Bačić Vrca V, Bećirević-Laćan M, Božikov V, Biruš M. Prescribing medication errors in hospitalised patients: A prospective study. *Acta Pharmaceutica*, 2005, 55 (2), 157-167.

Bačić Vrca V, Marušić S, Erdeljić V, Falamić S, Gojo-Tomić N, Rahelić D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci*, 2010, 32(6), 815-821.

Božikov V, Bačić Vrca V. ured. Klinička farmacija i terapija. Zagreb, Školska knjiga, 2004, str. 23-30.

Bteich M. An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions. *Heliyon*, 2019, 5(11), e02879.

Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2014, 23(5), 489-497.

Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Ménard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc.*, 1996, 44(8), 944-948.

Drozdik M, Czekawy I, Oswald S, Drozdik A. Intestinal drug transporters in pathological states: an overview. *Pharmacol Rep.*, 2020b, 72(5), 1173-1194.

Drozdik M, Oswald S, Drozdik A. Extrahepatic Drug Transporters in Liver Failure Focus on Kidney and Gastrointestinal Tract. *Int J Mol Sci.*, 2020a, 21(16), 5737.

Fields HL. The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*, 2011, 69(4), 591-594.

Galešić, K., Morović-Vergles, J. i Jelaković, B. Nesteroidni antireumatici i bubreg. *Reumatizam*, 2005, 52 (2), 61-66

Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health*, 2016, 7(3), 105-107.

Hider-Mlynarz K, Cavalie P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.*, 2018, 84(6), 1324-1334.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>, pristupljeno 14.5.2021.

Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Annals of Intern Med*, 1994, 121, 289-300.

Kardas P, Urbański F, Lichwierowicz A, et al. The Prevalence of Selected Potential Drug-Drug Interactions of Analgesic Drugs and Possible Methods of Preventing Them: Lessons Learned From the Analysis of the Real-World National Database of 38 Million Citizens of Poland. *Front Pharmacol.*, 2021, 11, 607852.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, 11. izdanje, str. 1131-1133.

Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am*, 2017, 52(3), 457-468.

Laine L. Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. *J Pain Symptom Manage*, 2003 Feb, 25(2), 32-40.

Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 2007, 370(9582):185-191.

Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*, 2014, 23(1), 31-46.

Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotection, and benefit-risk. *Pain Pract.*, 2014, 14(4), 378-395.

Nadkarni A, Oldham MA, Howard M, Berenbaum I. Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: updated review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(10), 932-942.

Navis G, Faber HJ, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.*, 1996, 15(3), 200-211.

Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.*, 2010, 49(8), 509-533.

Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, De Sarro G, Gallelli L. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.*, 2013, 18(7), 601-610.

Pitman SK, Hoang UTP, Wi CH, Alsheikh M, Hiner DA, Percival KM. Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant?. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(3), 108.

Pope JE, Andersen JJ, Felson DT. A Metaanalysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1993, 153, 477-484.

Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2015, 71(7), 861-875.

Rosenberry KR, Defusco CJ, Mansmann HC, et al, "Reduced Theophylline Half-Life Induced by Carbamazepine Therapy. *J Ped*, 1983, 102, 472-4.

Sarganas G, BATTERY AK, Zhuang W, et al., Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015, 16, 28.

Shah M, Huecker MR. Opioid Withdrawal. *StatPearls*, 2021, PMID: 30252268.

Shin J, Park M, Lee S H, Choi S, Kim M, Choi N et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ*, 2015, 351:h3517

Susa ST, Preuss CV. Drug Metabolism. *StatPearls*, 2021, PMID: 28723052.

Szczeklik A, Stevenson DD, Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, 104, 5-13

Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJ, Whitaker HJ, Farrington CP, Card TR, West J. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding?. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2005, 22(3), 175-181.

UpToDate, <https://www.uptodate.com>, pristupljeno 22.5.2021.

Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2014, 15(9), 15358-15376.

Weersma RK, Zhernakova A, Fu J, Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 2020, 69, 1510-1519.

Whittlesea C, Hodson K. Clinical pharmacy and Therapeutics sixth edition, Elsevier, 2018, str. 53-65.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 2018, 39, 3021–3104.

8. SAŽETAK

Potencijalne klinički značajne interakcije analgetika

Analgetici su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova u općoj populaciji. Značajan udio ukupnih potencijalnih interakcija lijekova odnosi se na interakcije analgetika. Smatra se da je incidencija interakcija još i veća upravo zbog dostupnosti bezreceptnih neopioidnih analgetika. Dio lijekova, pa tako i analgetika smatra se potencijalno neprikladnima kod pacijenata starije životne dobi, a upravo su ti pacijenti najčešći korisnici lijekova. Potrebno je procijeniti stvarnu korist naspram potencijalnih rizika prilikom njihovog propisivanja kako bi se izbjegle medikacijske pogreške.

Interakcije lijekova mogu biti klinički važan problem zbog kompliciranja tijeka liječenja. Ipak, to je medikacijska pogreška koju je moguće prevenirati. Važno je procijeniti značaj potencijalnih interakcija lijekova kako bi se omogućila prevencija neželjenih štetnih događaja i eventualnih posljedica za samog pacijenta.

Programsko rješenje Lexicomp koristan je alat za pomoć u procjeni potencijalnih klinički značajnih interakcija. Uz to, mogu se pronaći potencijalna rješenja vezana uz promjenu terapije, kao i način prevencije interakcije ili smanjenja njezinog intenziteta.

U istraživanje je ukupno uključeno 88 pacijenata uglavnom starije životne dobi, prosječna dob bila je 68 godina. Kod 81,8% pacijenata ustanovljena je minimalno jedna interakcija analgetika. Najučestalije su bile interakcije C stupnja kliničke značajnosti (71,1%) i najčešće su se odnosile na interakcije nesteroidnih protuupalnih lijekova s antihipertenzivima. Interakcije D stupnja kliničke značajnosti u udjelu od 28,4% kao najčešću potencijalnu posljedicu imale su depresiju središnjeg živčanog sustava. Kod jednog pacijenta ustanovljena je interakcija X stupnja i to između dva nesteroidna protuupalna analgetika.

Ljekarnik u javnoj ljekarni ima važnu ulogu u edukaciji pacijenata o pravilnoj primjeni analgetika i procjeni interakcija analgetika s drugim lijekovima koje pacijent koristi.

9. SUMMARY

Potential clinically significant interactions of analgesics with other drugs

Analgesics are one of the most widely prescribed drugs among adult population. Significant number of potential drug-drug interactions refers to interactions of analgesics with other drugs. The incidence of interactions of analgesics is considered to be even higher because of their availability in OTC (over-the-counter) form. Prescription medication use is the most common in elderly even though some drugs, including some analgesics, are potentially inappropriate for older people. It is important to evaluate benefits and risks of analgesics use to avoid potential medication errors.

Drug-drug interactions can be clinically important issue because they can cause medical complications. However, it is a medication error that can be prevented. It is important to assess clinical significance of potential drug interactions to avoid undesirable adverse events and possible consequences for the patient.

Lexicomp Drug Interactions software is a useful tool that enables rapid screening of potential clinically significant drug-drug interactions. Also, it contains possible interventions and solutions to avoid or diminish potential consequences of drugs interactions.

A total of 88 patients were included in this study, mostly elderly people. Mean age of the patients was 68 years. In 81,8% of the patients was found minimally one interaction of analgesics with other drugs. The majority of interactions of analgesics had clinical significance C (71,1%) and they mostly included potential interactions between NSAIDs and antihypertensive drugs. 28,4% of interactions of analgesics had clinical significance D and the most common possible consequence of these interactions was CNS depression. Only one patient had prescribed combination of two NSAIDs which was categorized as interaction with clinical significance X.

Community pharmacist has a big role in patient education on rational and safe analgesics use. It is also necessary to assess drug-drug interactions during concomitant drug use.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primjenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE ANALGETIKA

Nikolina Kuča

SAŽETAK

Analgetici su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova u općoj populaciji. Značajan udio ukupnih potencijalnih interakcija lijekova odnosi se na interakcije analgetika. Smatra se da je incidencija interakcija još i veća upravo zbog dostupnosti bezreceptnih neopioidnih analgetika. Dio lijekova, pa tako i analgetika smatra se potencijalno neprikladnima kod pacijenata starije životne dobi, a upravo su ti pacijenti najčešći korisnici lijekova. Potrebno je procijeniti stvarnu korist naspram potencijalnih rizika prilikom njihovog propisivanja kako bi se izbjegle medikacijske pogreške.

Interakcije lijekova mogu biti klinički važan problem zbog kompliciranja tijeka liječenja. Ipak to je medikacijska pogreška koju je moguće prevenirati. Važno je procijeniti značaj potencijalnih interakcija lijekova kako bi se omogućila prevencija neželjenih štetnih događaja i eventualnih posljedica za samog pacijenta.

Programsko rješenje Lexicomp koristan je alat za pomoć u procjeni potencijalnih klinički značajnih interakcija. Uz to, mogu se pronaći potencijalna rješenja vezana uz promjenu terapije, kao i način prevencije interakcije ili smanjenja njezinog intenziteta.

U istraživanje je ukupno uključeno 88 pacijenata uglavnom starije životne dobi, prosječna dob bila je 68 godina. Kod 81,8% pacijenata ustanovljena je minimalno jedna interakcija analgetika. Najučestalije su bile interakcije C stupnja kliničke značajnosti (71,1%) i najčešće su se odnosile na interakcije nesteroidnih protuupalnih lijekova s antihipertenzivima. Interakcije D stupnja kliničke značajnosti u udjelu od 28,4% kao najčešću potencijalnu posljedicu imale su depresiju središnjeg živčanog sustava. Kod jednog pacijenta ustanovljena je interakcija X stupnja i to između dva nesteroidna protuupalna analgetika.

Ljekarnik u javnoj ljekarni ima važnu ulogu u edukaciji pacijenata o pravilnoj primjeni analgetika i procjeni interakcija analgetika s drugim lijekovima koje pacijent koristi.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 7 grafičkih prikaza, 9 tablica i 42 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: interakcije lijekova, analgetici, starija životna dob, interakcije analgetika, nuspojave

Mentor: **Dr. sc. Vesna Bačić Vrca**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Vesna Bačić Vrca**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Center for Applied Pharmacy
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

POTENTIAL CLINICALLY SIGNIFICANT INTERACTIONS OF ANALGESICS WITH OTHER DRUGS

Nikolina Kuča

SUMMARY

Analgesics are one of the most widely prescribed drugs among adult population. Significant number of potential drug-drug interactions refers to interactions of analgesics with other drugs. The incidence of interactions of analgesics is considered to be even higher because of their availability in OTC (over-the-counter) form. Prescription medication use is the most common in elderly even though some drugs, including some analgesics, are potentially inappropriate for older people. It is important to evaluate benefits and risks of analgesics use to avoid potential medication errors.

Drug-drug interactions can be clinically important issue because they can cause medical complications. However, it is a medication error that can be prevented. It is important to assess clinical significance of potential drug interactions to avoid undesirable adverse events and possible consequences for the patient.

Lexicomp Drug Interactions software is a useful tool that enables rapid screening of potential clinically significant drug-drug interactions. Also, it contains possible interventions and solutions to avoid or diminish potential consequences of drugs interactions.

A total of 88 patients were included in this study, mostly elderly people. Mean age of the patients was 68 years. In 81,8% of the patients was found minimally one interaction of analgesics with other drugs. The majority of interactions of analgesics had clinical significance C (71,1%) and they mostly included potential interactions between NSAIDs and antihypertensive drugs. 28,4% of interactions of analgesics had clinical significance D and the most common possible consequence of these interactions was CNS depression. Only one patient had prescribed combination of two NSAIDs which was categorized as interaction with clinical significance X.

Community pharmacist has a big role in patient education on rational and safe analgesics use. It is also necessary to assess drug-drug interactions during concomitant drug use.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 7 figures, 9 tables and 42 references. Original is in Croatian language.

Keywords: drug-drug interactions, analgesics, elderly patients, interactions of analgesics, adverse effects

Mentor: **Vesna Bačić Vrca, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Vesna Bačić Vrca, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jelena Filipović-Grčić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2021.