

# Liekové interakcie analgetík v klinickej praxi

PharmDr. Katarína Hajtmanová, PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.

Nemocnica AGEL Komárno s. r. o., Nemocničná lekárň, Lekárň pri nemocnici

**Bolest' tvorí neoddeliteľnú súčasť ľudského života. Jej vnímanie, i napriek svojej averzívnej povahe, je základným predpokladom prežívania človeka. V akútnom stave predstavuje pre organizmus pozitívny, varovný signál. Intenzívna a dlhotrvajúca bolesť stráca svoj biologický význam a ochrannú funkciu. Je dôvodom opakovaného vyhľadávania lekárskej pomoci a nadmerného užívania liekov. Interakcie sa v klinickej praxi vnímajú ako negatívny dôsledok kombinovanej liečby a predstavujú súčasť liekového rizika. Riziko interakcií s analgetikami sa zvyšuje v dôsledku ich častej preskripcie v rámci kombinovanej terapie. Farmakoterapia bolesti, napriek existujúcim schémam Svetovej zdravotníckej organizácie a odborných spoločností, predstavuje okrem vysokej spotreby analgetík, jeden z kľúčových problémov modernej medicíny. Klinický farmaceut, ktorý má dostatočné znalosti o farmakodynamike a farmakokinetike analgetík, má kľúčovú úlohu pri výbere vhodného lieku pri liečbe bolesti a môže významne prispieť k optimalizácii farmakoterapie bolesti a zlepšiť kvalitu života pacientov.**

**Kľúčové slová:** farmakoterapia bolesti, liekové interakcie, analgetiká

## Drug interactions of analgesics in clinical practice

**Pain constitutes an inseparable part of life. Its perception, despite its aversive nature, is a fundamental prerequisite of the existence of a human. It represents a positive, warning signal for the organism in its acute state. Intense and long-lasting pain loses its biological importance and protective function. It is the reason for repeated medical visits and medication overuse. Interactions are considered a negative consequence of combination therapy in clinical practice and represent a part of medication risk. The risk of interactions with analgesics increases as a consequence of their frequent prescriptions within combination therapy. Pharmacotherapy of pain represents one of the key problems of modern medicine, apart from high consumption of analgesics, in spite of the existing schemes of the World Health Organisation and other companies. A clinical pharmacist who has sufficient knowledge about pharmacodynamics and pharmacokinetics of analgesics has a key role when choosing a suitable medicine for treatment of pain and can significantly contribute to the optimization of pharmacotherapy of pain and increase the quality of life of patients.**

**Key words:** pharmacotherapy of pain, medical interactions, analgesics

Prakt. lekárň., 2021;11(4):170-181

## Úvod

Základom liečby bolesti je racionálne vedená a dostatočne účinná farmakoterapia. Na zvolenie správnej liečby je dôležitá anamnéza pacienta so zameraním na dĺžku trvania, lokalizáciu a charakter bolesti a jej časový priebeh, ako aj faktory ovplyvňujúce priebeh bolesti. V prípade liečby chronickej bolesti je veľmi často nutný multimodálny prístup, keď je účinná farmakoterapia doplnaná fyzikálnou liečbou, rehabilitáciou, psychoterapiou. U vybraných skupín pacientov (tehotné a dojčiacie ženy, deti, geriatrickí pacienti, polymorbidní pacienti) okrem správnej diagnostiky typu bolesti je dôležité zvoliť lieky, kombinácie a dávkové režimy, ktoré rešpektujú špecifiká týchto pacientov.

## Analgetiká

WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) špecifikuje vo svojom odporúčaní na liečbu bolesti niekoľko skupín liečiv – neopioidné analgetiká, slabé opioidy, silné opioidy a koanalgetiká (1).

K neopioidným analgetikám zaraďujeme nesteroidné antiflogistiká (NSA), paracetamol, metamizol a kyselinu acetylsalicylovú. Sú základným pilierom liečby akútnej i chronickej bolesti, pričom na rozdiel od opioidov často zasahujú príčinu vzniku bolesti. Sú pravidelnou súčasťou všetkých troch stupňov analgetického rebríka, používajú sa buď v monoterapii, alebo v kombináciách. Ide o najčastejšie preskribované lieky vôbec (2, 3).

Opioidy sú základnými liekmi v liečbe silnej a neznesiteľnej bolesti a to tak nádorového, ako aj nenádorového pôvodu (4). Delíme ich podľa sily účinku na: opioidy silné a slabé. Silné opioidy majú väčšie rozpätie dávky a proporcionálne väčší účinok možno dosiahnuť zvyšovaním dávky pri opioid-senzitívnej bolesti. Podľa väzby na opioidné receptory sa delia na: čisté agonisty, agonisty-antagonisty (zmiešané agonisty/antagonisty, parciálne agonisty) a antagonisty (5).

Adjuvanciá sú skupina liekov, ktoré sa používajú v liečbe bolesti, ale nepatria do farmakologickej skupiny analgetík (lieky

používané pri psychiatrických poruchách, osteoporóze, epilepsii a iných). Delíme ich na koanalgetiká, ktoré bolesť modulujú (antidepresíva, anxiolytiká, antikonvulzíva, lokálne anestetiká, kortikoidy...) a pomocné liečivá, ktoré modulujú nežiaduce účinky (NÚ) liečby bolesti (antiemetiká, gastroprotektíva, laxatíva) (2). V tabuľke 1 je prehľad najčastejšie používaných neopioidných analgetík. V tabuľke 2 je prehľad najčastejšie používaných slabých opioidov a v tabuľke 3 sú znázornené niektoré silné opioidy.

## Farmakologické vlastnosti NSA

Nesteroidné antiflogistiká predstavujú heterogénnu skupinu látok s výrazným antiflogistickým, antipyretickým, analgetickým a antiagregačným účinkom. NSA sa líšia svojou chemickou štruktúrou, niektorými farmakokinetickými vlastnosťami, účinnosťou a nežiaducimi účinkami. Majú zväčša charakter slabých kyselín tvorených silne lipofilnými molekulami. Takmer kompletne sa absorbujú z GITu, vyznačujú sa pomerne silnou väzbou na sérové albumíny a malou objemovou dis-

Tabuľka 1. Prehľad najčastejšie používaných neopioidných analgetík (6, 7, 23)

Liečivo	Aplikačná cesta	Nástup účinku	Obvyklá denná dospelá dávka (mg)	Maximálna denná dospelá dávka (mg)	Príklady na Slovensku registrované lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis	Príklady na Slovensku registrované lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis
<b>Analgetiká – antipyretiká</b>						
paracetamol	p. o., p. r.	30 min	4 x 500 – 1 000	4 x 1 000	Paralen tbl, Panadol Novum tbl flm, Medipyrin 500 tbl	-
metamizol	p. o., i. v.	30 min	4 x 500	6 x 1 000	-	Novalgin tbl flm, inj; Metamistad tbl
<b>COX-1 neselektívne analgetikum</b>						
kyselina acetylsalicylová	p. o.	14 min	4 x 500 – 1 000	4 x 1 000	Acylpyrin tbl, tbl eff; Aspirin tbl	-
<b>COX-2 neselektívne NSA</b>						
naproxén	p. o., dermálna	2 hod	2 x 500	2 x 500	Nalgesin S tbl flm, Emoxen gél	Nalgesin forte tbl flm
ibuprofén	p. o., dermálna	15 – 20 min	4 x 400	4 x 600	Ibalgin 200 mg, 400 mg tbl flm, gél, krém; MIG tbl flm, Ibuprofen tbl flm, Nurofen tbl obd	Ibalgin 600 mg tbl flm, Ibalgin 100 x 400 mg tbl flm
diklofenak	p. o., p. r., i. m., i. v., dermálna	30 min	3 x 50	3 x 50	Flector EP 25 mg caps mod, emp, gél; Voltaren 25 mg caps mod, gél; Voltaren forte gél	Flector EP gra, Voltaren 50 tbl ent, Voltaren retard 100 tbl plg, Veral retard 100 mg tbl plg
indometacín	p. o., p. r., dermálna	60 min	2 x 50	2 x 100	Elmetacin aer deo	Indometacin sup
<b>COX-2 preferenčné NSA</b>						
nimesulid	p. o., dermálna	30 – 60 min	2 x 100	2 x 100	Aulin gél	Aulin tbl, gru por; Nimesil gru por
meloxicam	p. o., p. r., dermálna	90 min	1 x 15	1 x 15	-	Movalis tbl, Meloxicam tbl, Oramelox tbl oro
<b>COX-2 selektívne NSA</b>						
celecoxib	p. o.	45 min	2 x 100	2 x 200	-	Celebrex cps dur
etorikoxib	p. o.	60 min	1 x 60	2 x 60	-	Arcoxia tbl flm

Tabuľka 2. Prehľad niektorých používaných slabých opioidov (8, 23)

Liečivo	Aplikačná cesta	Nástup účinku	Obvyklá denná dospelá začiatočná dávka (mg)	Maximálna denná dospelá dávka (mg)	Príklady na Slovensku registrované lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis
kodeín	p. o.	30 – 60 min	4 x 30	4 x 60	Codein tbl
dihydrokodeín	p. o.	2 – 3 hod	2 x 60	3 x 120	DHC Continus tbl mod
tramadol	p. o., p. r., i. m., i. v., s. c.	20 – 30 min	4 x 50	3 x 200	Mabron caps dur, inj; Tralgit inj, tbl plg; Tramal gtt, caps dur, inj

Tabuľka 3. Prehľad niektorých silných opioidov (8, 23)

Liečivo	Aplikačná cesta	Nástup účinku	Trvanie účinku	Maximálna denná dospelá dávka	Príklady na Slovensku registrované lieky, ktorých výdaj je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom
morfín s rýchlym uvoľňovaním	p. o., p. r., s. c. i. v., i. m.	20 – 30 min	4 – 6 hod	nie je stanovená	Morphin inj
morfín s riadeným uvoľňovaním	p. o., p. r.	3 – 5 hod	12 hod	nie je stanovená	MST Continus tbl mod
fentanyl TTS	náplasť	8 – 12 hod	72 hod	nie je stanovená	Fentanyl emp tdm, Algogestic emp tdm
oxykodón s riadeným uvoľňovaním	p. o., p. r.	1 – 3 hod	8 – 12 hod	nie je stanovená	Contiroxil tbl plg, Oxypro tbl plg
buprenorfín s rýchlym uvoľňovaním	sublingv.	0,5 – 1 hod	8 hod	0,4 mg á 8 hod	Bupensanduo tbl slg, kde buprenorfín je kombinovaný s naloxónom
buprenorfín TDS	náplasť	10 – 12 hod	72 hod	140 µg/hod	Transtec emp tdm, Noprex emp tdm, Bupretec emp tdm
hydromorfón s riadeným uvoľňovaním	p. o.	3 – 5 hod	12 hod	nie je stanovená	Palladone – SR cps plg

tribúciou. Pacienti s nízkou hladinou albumínov (cirhóza, aktívna reumatoidná artritída) majú preto vyššie voľné koncentrácie týchto liekov. Stabilná plazmatická hladina sa dosahuje za čas rovný 3 – 5 násobku bio-

logického polčasu. NSA sa líšia biologickým polčasom, na základe čoho sa rozdeľujú na:

- NSA s krátkym polčasom (menej ako 6 hodín): napr. diklofenak, ibuprofén, indometacín,

- NSA s dlhým polčasom (viac ako 6 hodín): napr. piroxikam, naproxén (9).

Nesteroidné antiflogistiká blokujú enzým cyklooxygenázu, ktorá sa vyskytuje v dvoch izoformách. Blokádu izoformy

COX-1 je potlačený rad fyziologických funkcií organizmu (prekrvenie pečene, obličiek, žalúdočnej sliznice, krvná zrážanlivosť), zatiaľ čo blokadou izoformy COX-2 je potlačená tvorba prostaglandínov hrajúcich úlohu v rozvoji bolesti a zápalu. Podľa selektivity blokady oboch foriem cyklooxygenázy rozlišujeme COX-2 neselektívne (ibuprofén, diklofenak, naproxén, piroxikam), COX-1 preferenčné (kyselina acetylsalicylová v dennej dávke 75 – 100 mg), COX-2 preferenčné (nimesulid, meloxicam) a COX-2 selektívne (koxiby) NSA. Neselektívna blokáda cyklooxygenázy je spôsobená vyšším rizikom nežiaducich účinkov v oblasti GITu (erózia, krvácanie, vredy) a renálneho poškodenia, preto by mali byť tieto NSA použité na krátkodobú liečbu bolesti a vyhnúť by sa im mali pacienti užívajúci antikoagulanciá a kortikosteroidy. Preferenčné COX-2 analgetiká sa vyznačujú nižšou GIT toxicitou a COX-2 selektívne NSA vykazujú najnižšiu mieru nežiaducich účinkov na GIT. COX-2 selektívne NSA sú kontraindikované u pacientov s kardiovaskulárnym a cerebrovaskulárnym rizikom pre možnosť vzniku tromboembolických príhod (7).

### Nežiaduce účinky NSA

Nežiaduce účinky NSA možno rozdeliť do dvoch skupín – predvídateľné a nepredvídateľné, znázornené sú v tabuľke 4 (9).

Gastrointestinálne prejavy sú vyvolané zápalovými zmenami a poruchou permeability, narušením epitelu a vznikom ulcerácii a ezofagitídy. Zvýšené riziko je u pacientov nad 60 rokov a to v dôsledku poklesu syntézy prostaglandínov, pri pozitívnej ulcerosovej anamnéze a pri súčasnom podávaní kortikoidov. Okrem priameho účinku na mukózu zasahujú NSA cez blokádu PG do všetkých ochranných mechanizmov v gastrointestinálnom trakte – ovplyvňujú sekreciu mucínu, tlmia regeneráciu epitelových buniek a ovplyvňujú postepitelový ochranný mechanizmus. Nefrotoxicita – renálny krvný prietok je udržiavaný lokálnou tvorbou prostaglandínov. Podávanie NSA vedie k ich blokáde, zníženiu renálneho prietoku, retencii vody a sodíka s následným vznikom edémov a hypertenzie, poruchám glomerulárnej filtrácie, papilárnej nekróze a intersticiálnej nefritíde. Hepatálne poškodenie nie je časté, prejavuje sa zvýšením hepatálnych testov, zriedka hepatitídou. Centrálné ner-

Tabuľka 4. Nežiaduce účinky NSA (9)

Predvídateľné nežiaduce účinky	Klinický prejav
Gastrointestinálne	dyspepsia, krvácanie, erózie, ulcerácie, obštipácia
Homeostáza	inhibícia agregability trombocytov
Renálne	retencia solí a tekutín, renálne poškodenie, intersticiálna nefritída
Hepatálne	zvýšenie hepatálnych enzýmov
Pľúčne	bronchospasmus
Nepredvídateľné nežiaduce účinky	Klinický prejav
Kožné	morbilliformný raš, angioedém
Hematologické	trombocytopenia, hemolytická anémia, agranulocytóza, aplastická anémia
Hepatálne	Reyovho syndróm, hepatitída
CNS	aseptická meningitída
GIT	hnačky
Imunologické	anafylaxia

vové poruchy sa prejavujú sedáciou a poruchami kognitívnych funkcií. Podávanie NSA u astmatikov môže provokovať vznik astmatického záchvatu (20 %). Blokáda PG v trombocytoch vedie k inhibícii tromboxánu A<sub>2</sub>, poruche agregability trombocytov s následným predĺžením krvácania a mikrohemorágiám. Preto je riziko podávania NSA u pacientov s poruchou hemokoagulácie, pri súčasnom podávaní antikoagulancií a pred operačným zákrokom (9).

### Farmakologické vlastnosti a nežiaduce účinky analgetík-antipyretík

Ako analgetiká-antipyretiká sú používané paracetamol a metamizol. Paracetamol je najčastejšie používaným analgetikom v liečbe slabej až stredne silnej akútnej bolesti. Jeho mechanizmus účinku nie je celkom známy, ale len minimálne ovplyvňuje enzým cyklooxygenázu, preto nemá antiflogistický účinok. Okrem analgetického má aj antipyretický účinok, avšak normálnu telesnú teplotu neovplyvňuje (7). Prechádza cez hematoencefalickú bariéru a len slabo sa viaže na plazmatické bielkoviny (okolo 10 %). Je metabolizovaný v pečeni a vylučovaný obličkami vo forme glukuronidov a sulfátov (9). Oproti NSA neovplyvňuje krvotvorbu a nie je nefrotoxickej ani gastrotoxickej. Paracetamol je vhodnou alternatívou pri kontraindikácii NSA a je podávaný aj u seniorov (7).

Metamizol sa navyše vyznačuje spazmolytickým účinkom a používa sa často pri spastických bolestiach tráviaceho, močového a biliárneho traktu (7). Je vhodný na liečbu akútnej aj chronickej bolesti hlavne kolikového charakteru (9). Metamizol môže veľmi zriedkavo spôso-

biť poruchy krvotvorby (agranulocytóza, trombocytopenia), preto by nemal byť analgetikom prvej voľby (10).

### Farmakologické vlastnosti opioidov

Jednotlivé opioidy sa líšia svojou vnútornou aktivitou a afinitou k opioidným receptorom, čo sa prejavuje rozdielnym analgetickým účinkom, typom a intenzitou nežiaducich účinkov. Podľa vzťahu receptor – opioid rozlišujeme 4 skupiny opioidov:

- **Čisté agonisty** – sprostredkujú maximálnu biologickú odpoveď. Sú to najvhodnejšie a najviac používané opioidy na liečbu silnej, hlavne chronickej nádorovej bolesti. Analgézia sa zvyšuje s dávkou, limitujúcim faktorom sú nezládnuteľné nežiaduce účinky. Sem zaraďujeme napr. morfin, fentanyl, oxykodón, tramadol.
- **Parciálne agonisty** – majú nižšiu vnútornú aktivitu v porovnaní s agonistami, čo sa prejavuje i v nižšej účinnosti. Majú stropový efekt, zvyšovanie dávky nad určitú hranicu nezvyšuje analgetickú účinnosť, len riziko vzniku nežiaducich účinkov. Sem patrí napr. buprenorfin.
- **Zmiešané agonisty-antagonisty** – jednotlivé opioidy môžu mať divergentnú aktivitu na rôznych receptoroch, simultánne môžu pôsobiť agonisticky na jednom receptore a antagonisticky na druhom. Sem zaraďujeme napr. pentazocín.
- **Antagonisty** – po väzbe na receptor dávajú veľmi nízku alebo žiadnu analgetickú odpoveď, bránia agonistom viazať sa na receptory a aktivovať ich – naloxón a naltrexón (9).

Podľa sily analgetického účinku sa opioidy delia na: slabé a silné. Medzi slabé opioidné analgetiká patria: kodeín, dihydrokodeín a tramadol (11). Kodeín okrem analgetického účinku má aj antitusický účinok. Dobre sa vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Metabolizuje sa v pečeni hlavne na glukunoridy, menej na norkodeín a morfín (2 – 10 %). Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie vyskytuje obstipácia, ktorá je výraznejšia ako pri iných opioidoch. U 5 – 10 % pacientov kodeín dosahuje minimálnu alebo žiadnu analgéziu. Ide o pacientov, ktorým chýba gén určujúci premenu kodeínu na morfín (9).

Dihydrokodeín je semisyntetický derivát kodeínu, má podobné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti. V porovnaní s kodeínom má však výraznejší analgetický účinok (3-násobný) a menší obstipačný (9).

Tramadol vykazuje duálny efekt – pôsobí ako slabý  $\mu$  agonista k opioidným receptorom a zároveň ovplyvňuje spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalinu v CNS (6). V terapeutických dávkach sa dobre toleruje, nežiaduce účinky sú miernejšie a menej časté. Riziko návyku je nízke, nepodlieha preskripčným obmedzeniam (9).

Medzi silné opioidné analgetiká patria napr. morfín, hydromorfón, fentanyl, petidín, buprenorfín, pentazocín. Morfín je klasickým štandardom v liečbe silnej bolesti. Injekčná forma je vhodná na liečbu silnej akútnej bolesti, pri ktorom plazmatický polčas morfinu je krátky (2 – 3 hod), trvanie analgézy 4 – 6 hodín (9, 11). Perorálne formy morfinu s postupným uvoľňovaním účinkujú 12 až 24 hodín a sú určené pre chronickú bolesť (11). Morfín sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa obličkami hlavne vo forme glukuronidov (9).

Fentanyl je syntetický opioid, vysoko rozpustný v tukoch, čo podmieňuje jeho rýchly nástup účinku a krátke trvanie. Pri transdermálnej aplikácii je fentanyl plynule uvoľňovaný z rezervoára po dobu 72 hodín, do systémovej cirkulácie sa dostáva 92 % podanej látky. Nežiaduce účinky sú podobné ako pri iných opioidoch (sedácia, zmätenosť, obstipácia, nauzea a vracanie), sú však miernejšie a menej časté. U 4 % pacientov sa vyskytuje respiračná depresia, najmä v prvých 24 hodinách po aplikácii (9).

**Tabuľka 5.** Nežiaduce účinky opioidných analgetík a princípy ich liečby (12)

Nežiaduci účinok	Liečba
nauzea a vracanie	antiemetiká: neuroleptiká (prochlorperazín), antagonisy H1 receptorov I. generácie, antagonisy 5-HT3 receptorov – setróny, náplasti skopolamínu prokinetiká: metoklopramid rotácia opioidov
pruritus	antagonisy H1 receptorov (II. generácie), propofol, antagonisy 5-HT3 receptorov – setróny
obstipácia	úprava stravy, preháňadlá, metoklopramid, periférne antagonisy opioidných receptorov (metylnatrexón)
sedácia	prerušenie liečby sedatívne pôsobiacimi liečivami, rotácia opioidov, psychostimulancia, inhibítor ACHE (donepezil)
delírium	rotácia opioidov, antipsychotiká, inhibítor ACHE (donepezil)
myoklonus	rotácia opioidov, antikonvulzíva (benzodiazepíny), centrálna myorelaxancia
hyperalgézia	redukcia dávky opioidov ?, rotácia opioidov
Vysvetlivky: ACHE – acetylcholinesteráza	

Oxykodón má vysokú perorálnu biologickú dostupnosť (60 – 90 %) a analgetickú účinnosť. Má krátky plazmatický polčas (9). Na perorálne podávanie je kombinovaný liek oxykodón s naloxónom v pomere 2 : 1 (11).

Buprenorfín je účinný pri sublinguálnom i transdermálnom podávaní. Respiračná depresia je v porovnaní s morfinom menej častá, riziko návyku je nižšie (9). Výhodný u pacientov s orgánovým poškodením obličiek a pečene (5).

Nežiaduce účinky opioidov závisia od mnohých faktorov, ako je vek, základné ochorenie, stupeň orgánovej dysfunkcie, sprievodná medikácia a predchádzajúca liečba opioidmi. Toxicita pri opioidoch môže byť včasná, objavuje sa po podaní vysokej iniciálnej dávky u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním a u pacientov, ktorí doteraz neužívali opioidy. Pri vzniku neskoršej toxicity sa okrem renálneho poškodenia s kumuláciou opioidov a ich metabolitov a CNS lézií uplatňujú pravdepodobne i genetické diferencie (9). Najčastejšie nežiaduce účinky opioidných analgetík a princípy ich liečby sú znázornené v tabuľke 5.

### Liekové interakcie

V klinickej praxi je evidentný trend používania čoraz častejších kombinácií na úkor monoterapie. Spoluspôsobením liečiv na rôznych miestach v organizme môžu vznikáť interakcie, ktoré kvantitatívne alebo kvalitatívne menia celkovú odpoveď organizmu. Interakcie sa v klinickej praxi vnímajú ako negatívny dôsledok kombinovanej liečby a predstavujú súčasť liekového rizika (13).

Teoreticky významné liekové interakcie neustále pribúdajú a počet záznamov v odbornej literatúre dosahuje štvormiestne čísla. Závažnosť liekových interakcií je vždy nutné posudzovať u každého pacienta individuálne. Preto má všeobecná prognostika výskytu interakcií v zásade orientačný charakter (14).

Najviac ohrození interakciami sú starší pacienti, polymorbidní pacienti a pacienti užívajúci voľnopredajné lieky. Liekové interakcie vo väčšine prípadov potencujú nežiaduce účinky samotnej skupiny analgetík. Vedomosti farmaceutov o potenciálnych interakciách, rizikových pacientoch a možnostiach ich predchádzania sú hlavným predpokladom bezpečnej a účinnej farmakoterapie. Vždy je nevyhnutný individuálny prístup k pacientovi a analýza konkrétnych rizík užívania analgetík.

Najviac ohrození interakciami sú starší pacienti, polymorbidní pacienti a pacienti užívajúci voľnopredajné lieky. Liekové interakcie vo väčšine prípadov potencujú nežiaduce účinky samotnej skupiny analgetík. Vedomosti farmaceutov o potenciálnych interakciách, rizikových pacientoch a možnostiach ich predchádzania sú hlavným predpokladom bezpečnej a účinnej farmakoterapie. Vždy je nevyhnutný individuálny prístup k pacientovi a analýza konkrétnych rizík užívania analgetík.

### Klinicky závažné liekové interakcie NSA

Riziko interakcií s NSA sa zvyšuje v dôsledku ich častej preskripcie v rámci kombinácií liekov, nárastom voľnopredajných liekov z danej skupiny predovšetkým u rizikových skupín pacientov, ako je vyšší vek, s polymorbiditou a pri samoliečbe. I keď skupina selektívnych COX-2 inhibujúcich NSA priniesla určité výhody (nemajú antiagregačnú aktivitu), tieto liečivá nie sú absolútne bezpečné a rizikových pacientov je potrebné klinicky monitorovať (13, 14). Závažnosť liekových interakcií je vždy nutné posudzovať u každého pacienta individuálne (15).

Možnosť vzniku interakcií je relatívne vysoká z nasledovných dôvodov:

- väčšinou sú to vysoko lipofilné molekuly (väzba na plazmatické bielkoviny pri väčšine látok je vysoká a presahuje 90 %),
- dlhodobé podávanie,
- z hľadiska biotransformácie ako lipofilné látky podliehajú väčšinou

Tabuľka 6. Najčastejšie liekové interakcie NSA (15)

Interagujúce liečivo	Riziko interakcie
<b>antiagreganciá</b> (ASA, klopidogrel, tiklopidín, dipyridamol)	zvýšené riziko krvácania do GIT
<b>antikoagulanciá</b> (nízkomolekulové heparíny, heparín, apixaban, rivaroxaban, warfarín)	zvýšené riziko krvácajúcich príhod (napr. do GIT).
<b>EGB 761 (Ginkgo biloba)</b>	krvácanie do GIT, kazuistika fatálneho intracerebrálneho krvácania
<b>SSRI</b>	zvýšené riziko krvácania do GIT, petechie, ekchymózy, epistaxa
<b>venlafaxín, duloxetín</b>	zvýšené riziko krvácania – epistaxa, petechie, ekchymózy, hematómy i život ohrozujúce krvácanie
<b>cyklosporín</b>	NSA môžu potenciovať nefrotoxicitu cyklosporínu, hlavne u dehydratovaných pacientov
<b>metotrexát</b>	zvýšené riziko metotrexátovej aktivity (leukopénia, trombocytopenia, anémia, nefrotoxicita, GIT ulcerácia)
<b>takrolimus</b>	akútne zlyhanie obličiek
<b>erlotinib</b>	riziko GIT krvácania a perforácia
<b>pemetrexed</b>	zvýšené riziko pemetrexedovej toxicity (myelosupresia, renálna a GIT toxicita)
<b>ACEI</b>	znížený antihypertenzívny a natriuretický účinok
<b>betablokátery</b>	znížený antihypertenzívny účinok
<b>kalciové blokátery</b>	znížený antihypertenzívny účinok, zvýšené riziko GIT krvácania
<b>slučkové a tiazidové diuretiká</b>	znížený diuretický a antihypertenzívny účinok
<b>draslík šetriace diuretiká</b>	znížený diuretický efekt, hyperkalémia, nefrotoxicita
<b>lítium</b>	zvýšené riziko toxicity lítia (slabosť, tremor, zmätenosť) – boli opísané pre ibuprofén a indometacín
<b>deriváty sulfonylmočoviny</b>	zvýšené riziko hypoglykémie
<b>fenytoín</b>	zvýšené riziko toxicity fenytoínu (ataxia, nystagmus, tremor), hlavne u pacientov s poškodenou ľadvinovou funkciou
<b>kyselina acetylsalicylová</b>	znížený antiagregačný účinok kyseliny acetylsalicylovej
<b>ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin</b>	zvýšené riziko stimulácie CNS a konvulzívnych záchvatov
<b>cimetidín, famotidín</b>	znížené hladiny cimetidínu
<b>digoxín</b>	zvyšuje sérové hladiny digoxínu
<b>baklofén</b>	zvýšené riziko toxicity baklofénu
<b>glukokortikoidy</b>	zvýšené riziko krvácania do GIT

Vysvetlivky: ACEI – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ASA – kyselina acetylsalicylová, SSRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu, GIT – gastrointestinálny trakt, CNS – centrálny nervový systém

intenzívnemu metabolizmu v I. fáze – (reaktívne molekuly z hľadiska biotransformácie cez CYP450) (13).

Liekové interakcie vo väčšine prípadov potenciujú nežiaduce účinky samotnej skupiny NSA (gastrotoxicitu, hepatotoxicitu, nefrotoxicitu) (15).

Najväčší interakčný potenciál s NSA majú lieky:

- ktoré potenciujú riziko krvácania do GITu (napr. antiagreganciá, antikoagulanciá, niektoré antidepresíva),
- ktoré potenciujú orgánovú toxicitu (nefrotoxicitu alebo hepatotoxicitu) – napr. cyklosporín, takrolimus,
- pri ktorých účinnosť je znižovaná kvôli inhibícii syntézy prostaglandínov v obličkách (antihypertenzíva, diuretiká),
- pri ktorých účinnosť a s tým súvisiaca toxicita je zvýšená z dôvodu ich zníženej

clearance spôsobená liekovou interakciou s NSA (lítium, metotrexát) (15).

Tabuľka 6 znázorňuje najčastejšie liekové interakcie NSA.

### Liekové interakcie nesteroidných analgetík s diuretikami

Medzi interakcie na úrovni obličiek možno zaradiť zníženie diuretického účinku furosemidu, ale aj iných diuretik po indometacíne, ibuprofene a pravdepodobne aj po iných NSA (14).

Antihypertenzívne a diuretické účinky slučkových diuretik sú znížené so súčasným podávaním NSA, vrátane koxibov. Riziko akútneho obličkového poškodenia a kongestívneho zlyhania srdca je zvýšené pri súčasnom užívaní NSA a slučkových diuretik. Keď je nevyhnutné súčasne užívanie týchto liečiv, tak by dávka

slučkových diuretik mala byť väčšia, ale obličkové funkcie musia byť monitorované. Pacienti s kongestívnym zlyhaním srdca by sa mali vyhnúť tejto kombinácii (16).

### Liekové interakcie nesteroidných analgetík s antiagreganciami a antikoagulanciami

Doseděl (15) poukázal na to, že NSA vykazujú liekový potenciál aj s liekmi, ktoré potenciujú riziko krvácania do GITu (napr. antiagreganciá, antikoagulanciá, niektoré antidepresíva).

Aj podľa Seiferta (17) je v klinickej praxi veľa pacientov, pre ktorých je podávanie nesteroidných antiflogistík indikované v kombinácii s kortikoidmi, antidepresívami alebo antikoagulačnou liečbou. Pacienti tejto skupiny sú najhrozivejšou skupinou pre vznik gastropatie.

Možnosť interakcie s antikoagulanciami dokladujú aj cieľené štúdie s viacerými liečivami (diklofenak, flurbiprofén, ibuprofén, indometacín, naproxén, piroxikam) a SPC príslušných liečiv. Najmä pacienti nad 65 rokov predstavujú rizikovú skupinu. V jednej veľkej observačnej štúdii zistili retrospektívne až 13-násobne vyššie riziko krvácania v skupine pacientov užívajúcich antikoagulanciá a NSA oproti neužívateľom. Časté je krvácanie do GITu. Súčasne podávanie kortikosteroidov, ktoré majú vysoký ulcerogénny potenciál, ďalej zvyšuje riziko krvácania do GITu, predovšetkým do sliznice žalúdka (14).

Väčšina NSA vykazuje vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny, čo môže viesť ku kompetencii o väzbové miesto s inými liekmi. Klasickým príkladom môže byť vytesnenie warfarínu so zvýšením voľnej frakcie liečiva a následným zvýšením krvácajivosti (18).

Vzhľadom na vysoké percento väzby NSA na plazmatické bielkoviny, tieto môžu vytesňovať iné látky, čím sa zvyšuje ich aktuálna koncentrácia s možnosťou dosiahnutia toxických hladín. Príkladom je súčasne podávanie antikoagulancie kumarínového typu – warfarín a NSA (19).

### Lieková interakcia NSA s EGB 761 (Ginkgo biloba)

Bol uverejnený jedinečný prípad s fatálnym intracerebrálnym krvácaním pri súčasnom užívaní EGB 761 (Ginkgo biloba) a ibuprofenu. Štúdie

s diklofenakom a flurbiprofénom ukazujú, že EGb 761 (Ginkgo biloba) nemá vplyv na farmakokinetiku týchto liečiv. Na základe týchto výskumov nemôžeme pacientom zakázať užívanie NSA a EGb 761 (Ginkgo biloba) súčasne. Odporúča sa monitorovanie pacienta pre zvýšené riziko krvácania (16).

### Liekové interakcie NSA s liečivami zo skupiny SSRI

Užívanie SSRI má za následok nízke, ale potenciálne riziko gastrontestinálneho krvácania (16, 20). Pri súčasnom užívaní NSA sa riziko krvácania zvýši desaťnásobne. Rizikovou skupinou sú geriatrickí pacienti, pacienti s históriou GIT krvácania, pacienti so žalúdočným vredom, pacienti užívajúci antiagregačnú terapiu. Odporúča sa substitúcia NSA s paracetamolom. Keď je kombinovaná terapia NSA a SSRI nevyhnutná, treba zvážiť prídanie gastroprotektívnych liekov, ako inhibítorov protónovej pumpy, H<sub>2</sub>-antagonistov, alebo misoprostol, ktoré môžu znížiť výskyt GIT iritácie (20).

### Liekové interakcie salicylátov

Interakcie salicylátov patria k najčastejšie sa vyskytujúcim interakciám a sú väčšinou klinicky významné. Z hľadiska mechanizmu vzniku sú farmakokinetické a často farmakodynamické (13, 14).

Interakcie sú frekventovanejšie z viacerých dôvodov:

- ireverzibilná dlhotrvajúca blokáda tvorby tromboxánu (antiagregačný účinok trvá niekoľko dní),
- vysoká dostupnosť,
- časté používanie aj pri samoliečbe,
- nízka cena.

Najčastejšie liekové interakcie kyseliny acetylsalicylovej znázorňuje tabuľka 7.

### Liekové interakcie paracetamolu

Paracetamol významne neovplyvňuje produkciu fyziologicky dôležitých prostaglandínov v žalúdku a čreve, trombocytov, a nie je predpoklad typických interakcií charakteristických pre NSA, ako je zvýšené krvácanie do gastrointestinálneho systému, akútne zníženie funkcie obličiek. Vyššie riziko hepatotoxicity predstavuje kombinácia barbiturátov, vyšších dávok karbamazínu a hydantoínov. Existuje predpoklad, že izoniazid môže zvýšiť riziko

**Tabuľka 7.** Najčastejšie liekové interakcie kyseliny acetylsalicylovej (13)

Interagujúce liečivo	Riziko interakcie
heparín	zvýšené riziko krvácania
tiklopidín	zvýšené riziko krvácania
antidiabetiká	môže znížiť aj zvýšiť hypoglykémia
metotrexát	zvyšuje toxicitu metotrexátu
kyselina valproová	zvyšuje účinok a toxicitu kyseliny valproovej
nitroglycerín	zvyšuje toxicitu nitroglycerínu a bolesti hlavy
chinidín	zvýšené riziko krvácania, petechie
alkohol	gastrotoxicita

hepatopatie. V štúdiách na dobrovoľníkoch zaznamenali významné zníženie oxidatívneho metabolizmu. Viaceré kazuistiky potvrdili výskyt hepatálneho poškodenia po týchto kombináciách (14).

Paracetamol od dennej dávky 2 000 mg, podaný niekoľko dní (3 až 5 dní) za sebou, zvyšuje účinnosť warfarínu (21). Podľa najprísnejšieho odporúčenia (Zhang 2011, Lopes 2011) je užitočné zaviesť ďalšie INR vyšetrenie počas 3 až 5 dní od prvej dávky paracetamolu a treba brať do úvahy aj ďalšie faktory, napr. súčasne užívanie iných liekov (makrolidové ATB, levofloxacin, metronidazol), zmena príjmu zeleniny (21).

Paracetamol sa metabolizuje niekoľkými cestami, jedna z nich je prostredníctvom CYP2E1 k vzniku toxického NAPQI (N-acetyl-p-benzochinon-imin), ktorý je za prítomnosti glutatiónu degradovaný na inaktívne metabolity. Alkohol je substrátom a induktorom CYP2E1 a preto vzniká viac toxického NAPQI. Keď náhle vysadíme alkohol, CYP2E1 stratí jeden zo substrátov a väčšie množstvo sa premení na toxický NAPQI, čo môže spôsobiť pečenevé zlyhanie. Alkoholici by teda nemali vysadiť alkohol pred liečbou paracetamolom náhle, keďže môže nastať zlyhanie pečene. Pri otrave paracetamolom sa odporúča čím rýchlejšie podať acetylcysteín (21).

### Klinicky závažné liekové interakcie opioidných analgetík

Opioidy interagujú so súčasne podávanými liekmi najčastejšie pri metabolizme v pečeni. Indukcia alebo inhibícia hlavných metabolických enzýmov – monoxygenáz má významný vplyv na elimináciu opioidov, a tým aj na plazmatickú koncentráciu (13).

V tabuľke 8 sú znázornené niektoré liekové interakcie slabých a silných opioidných analgetík. V tabuľke 9 sú znázornené najčastejšie liekové interakcie opioidných analgetík.

### Liekové interakcie silných opioidných analgetík s hypnotikami, barbiturátmi a s benzodiazepínmi

Sedácia môže byť zvýraznená kombináciou opioidov s ďalšími liekmi s tlmivým účinkom na CNS, ako sú centrálné účinkujúce antiemetiká, hypnotiká. Pozornosť treba venovať najmä onkologickým pacientom, ktorým sú spomenuté lieky podávané často a dlhodobo. Ak sa vyvinie silná sedácia napriek dlhodobým stabilným dávkam opioidov, jednou z možných príčin je akumulácia aktívnych metabolitov. Pravdepodobnosť sa zvyšuje pri progresívnom obličkovom zlyhávaní. K tomuto javu môže dôjsť aj pri komedikácii s prípravkami znižujúcimi obličkovú funkciu, ako napríklad nesteroidné antiflogistiká. Rýchlo progredujúca sedácia môže byť spôsobená aj sepsou, metastázami do mozgu a poruchami metabolizmu (4).

Medzi najčastejšie liekové interakcie agonistov opioidných  $\mu$  receptorov patria liekové interakcie s barbiturátmi (12). Barbituráty môžu zvyšovať nežiaduci účinok opioidov, ako útlm CNS a respiračného traktu (16).

Súčasné užívanie opioidov a benzodiazepínov má za následok výhodný analgetický efekt, zvýšený útlm CNS a dýchania. Vo výnimočných prípadoch môžu benzodiazepíny znížiť analgetický účinok opioidov (16). Aj Kršiak (22) je toho názoru, že pri kombinácii opioidných analgetík s liečivami tlmiacimi CNS alebo s alkoholom sa môže zosilniť útlm dýchania. Pri kombinácii opioidov napr. s tricyklickými antidepresívami alebo benzodiazepínmi sa môže vyskytnúť zmätenosť až delírium.

### Ostatné liekové interakcie

Podľa odbornej literatúry je nevhodné kombinovať parciálny agonista/antagonista a čistý agonista opioidných

**Tabuľka 8.** Niektoré liekové interakcie slabých a silných opioidných analgetík (13, 21)

Interagujúce liečivá		Riziko interakcie
morfín	TCA	predĺžený polčas eliminácie morfínu
morfín	aminofylín	55 % redukovanie klírensu teofylínu, čím sa výrazne predĺži polčas teofylínu
opioidy	propranolol	útlm dýchania a znížená vnímavosť dýchacieho centra na oxid uhličitý
agonisty opioidných receptorov	agonisty/antagonisty opioidných receptorov	abstinenčné príznaky (úzkosť, zmätenosť, depresia dýchania až kóma)
fantanyl	fentyoín	zníženie plazmatickej koncentrácie fentyoínu
tramadol	SSRI	serotonínový syndróm
morfín	inhibitor CYP2D6	zvýšená účinnosť morfínu
morfín	induktor CYP2D6	znížená účinnosť morfínu
kodeín	inhibitor CYP2D6	znížená účinnosť morfínu
kodeín	induktor CYP2D6	zvýšená účinnosť morfínu

Vysvetlivky: TCA – tricyklické antidepresíva, SSRI – inhibitory spätného vychytávania serotonínu, CYP2D6 – cytochrómom P450, izoforma 2D6

**Tabuľka 9.** Najčastejšie liekové interakcie opioidných analgetík (agonisty opioidných  $\mu$  receptorov) (12, 13)

Interagujúce liečivo	Riziko interakcie
benzodiazepíny, barbituráty, antagonisty H1 receptorov prvej generácie a alkohol	zvýšené riziko sedácie
benzodiazepíny, barbituráty, inhalačné anestetiká a alkohol	zvýšené riziko útlmu dýchacieho centra
neuroleptiká	kombinácia s opioidmi môže vyvolať hypotenziu a oslabenie aktivity parasympatiku
inhibitory MAO	zvyšuje sa analgetický, ale potencieujú aj nežiaduce účinky opioidov periférna forma: prudké zvýšenie krvného tlaku centrálne forma: serotonínový syndróm

Vysvetlivky: MAO – monoaminoxidáza

receptorov, táto kombinácia totiž môže viesť k zníženiu analgetického účinku a zvýšeniu nežiaducich účinkov jednotlivých silných opioidných analgetík.

Podľa preštudovanej literatúry je nevhodná kombinácia slabých a silných opioidných analgetík.

## Vlastný výskum

### Metodika práce

V práci sme sledovali farmakoterapiu bolesti u pacientov hospitalizovaných na neurologickom, geriatrickom, chirurgickom, internom, onkologickom, radiačno-onkologickom a na oddelení dlhodobých chorých v Nemocnici AGEL Komárno s. r. o. od 1. apríla 2016 do 31. marca 2018.

### Súbor pacientov

Hospitalizovaných pacientov sme vybrali zámerne a cielene, podľa rôznych inklúzných a exklúzných kritérií. Prioritným kritériom bola analgetická liečba u daného pacienta a s tým súvisiaca lieková interakcia. Takto sme získali hrubý súbor pacientov. Hrubý súbor pacientov tvorilo 115 hospitalizovaných chorých.

Následne sme selektovali hrubý súbor pacientov, kde podstatným exklúznym kritériom bolo nezistená alebo nezávažná lieková interakcia (podľa programu Lexicomp® – lieková interakcia typu B a A). Takto po analýze a vyhodnotení liekových interakcií podľa závažnosti vznikla výsledná skupina pacientov, ktorá zahŕňala 55 chorých, z toho 30 žien a 25 mužov. Väčšinou to boli polymorbidní pacienti nad 60 rokov liečení na neuropatickú, chronickú alebo na nádorovú bolesť.

### Metódy práce

Práca sa realizovala retrospektívne, preto bola neoddeliteľnou súčasťou pri vypracovaní práce prezentácia výsledkov práce a diskusia s odbornými lekármi z praxe.

Pomocou nemocničného informačného systému PROMIS sme preštudovali jednotlivé chorobopisy a dekurzy sledovaných pacientov. Mali sme prístup aj k laboratórnym hodnotám, kultivačným vyšetreniam a výsledkom zobrazovacích metód, čo nám umožnilo vyhodnocovať údaje.

Liekové interakcie vo farmakoterapiách sme analyzovali pomocou programu Lexicomp® a SPC. Zistené liekové

interakcie sme vyhodnotili rôznym spôsobom: podľa závažnosti, podľa pohlavia, podľa výskytu na oddeleniach našej nemocnice, podľa vekového rozloženia pacientov a podľa počtu užívaných liekov.

## Ciele práce

**Hlavným cieľom** práce je oboznámiť sa s komplexnou problematikou farmakoterapie bolesti. Sledovať a analyzovať farmakoterapiu bolesti a liekové interakcie u pacientov ležiacich na vybraných oddeleniach Nemocnice AGEL Komárno s. r. o. Na základe týchto výsledkov navrhnúť alternatívne riešenia pre nevhodné liekové interakcie.

Keďže splnenie hlavného cieľa práce predstavuje veľmi komplexnú postupnosť nami definovaných úloh, rozhodli sme sa definovať ďalší, čiastkový cieľ predkladanej práce.

Čiastkovým cieľom práce je edukácia vo forme prednášok lekárov i sestier v nemocničnom prostredí v prospech racionálnej farmakoterapie. Dôležitou súčasťou bezpečnosti terapie je aj informovanie pacienta o jeho zdravotnom stave, o potrebe medikácie, upozornenie na možné riziká a výhody liečby, prípadne navrhnutie alternatívnych možností, ale tiež poučenie o rizikách vyplývajúcich z nedodržania zásad liečby.

## Výsledky

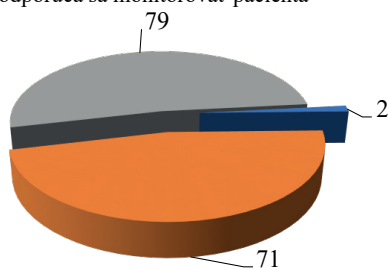
V skupine 55 pacientov sme našli 151 liekových interakcií, z ktorých 1 lieková interakcia bola závažná, odporúča sa jej vyhnúť; u 71 liekových interakcií sa odporúča zmena terapie. U 79 zistených liekových interakcií sa odporúča monitorovať pacienta. Graf 1 znázorňuje u 55 pacientov nájdené liekové interakcie rozdelené podľa závažnosti. Graf 2 znázorňuje výskyt liekovej interakcie podľa pohlavia. Na základe výsledkov bolo viac liekových interakcií nájdených u žien.

Na základe výsledkov najviac, až 40 % liekových interakcií, sa zistilo na neurologickom oddelení. Graf 3 zobrazuje výskyt zistených liekových interakcií podľa oddelení u hospitalizovaných pacientov.

Graf 4 ukazuje rozdelenie liekových interakcií podľa vekového rozloženia pacientov. Najviac liekových interakcií, až 40 %, bolo nájdených u chorých, ktorí mali vekovú kategóriu od 60 do 70 rokov.

**Graf 1.** Počet liekových interakcií rozdelených podľa závažnosti

- X- závažná kombinácia, odporúča sa jej vyhnúť
- D-odporúča sa zmena terapie
- C- odporúča sa monitorovať pacienta



Na základe získaných výsledkov najviac chorých (56 %) užívalo 5 až 10 liekov naraz. Graf 5 znázorňuje počet užívaných liekov v skúmanej skupine pacientov.

Podľa programu Lexicomp® liekové interakcie podľa závažnosti sa delia do piatich skupín:

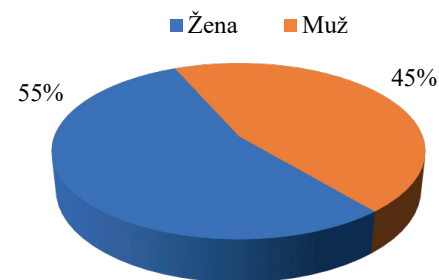
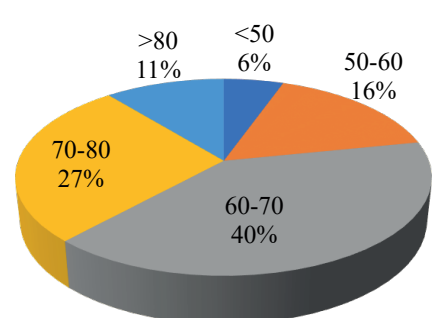
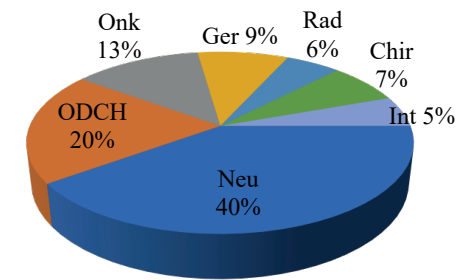
1. Lieková interakcia typu X – závažná kombinácia, treba sa jej vyhnúť,
2. Lieková interakcia typu D – odporúča sa zmena terapie,
3. Lieková interakcia typu C – odporúča sa monitorovať pacienta,
4. Lieková interakcia typu B – nie je potrebná zmena v terapii,
5. Lieková interakcia typu A – žiadna známa interakcia.

V práci sme vyhodnotili len zistené liekové interakcie typu X, D a C. Tabuľka 10 znázorňuje nájdené liekové interakcie typu D neopioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore.

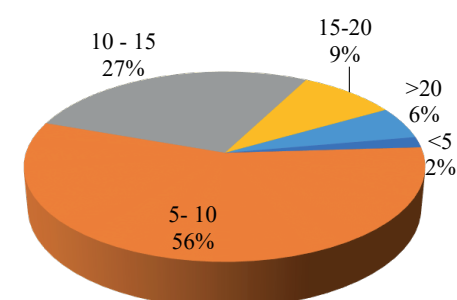
Podľa tabuľky 10 boli najčastejšie zistené liekové interakcie neopioidných analgetík typu D interakcie NSA a metamizolu so slučkovým diuretikom, furosemidom. Najzávažnejším klinickým prejavom týchto liekových interakcií je akútne poškodenie obličiek.

Klinicky závažné sú aj liekové interakcie neopioidných analgetík s anti-koagulanciami, s Egb 761 (Ginkgo biloba), s liečivami zo skupiny SSRI alebo dôsledkom ich vzájomnej kombinácie. Pri týchto liekových interakciách je nevyhnutné monitorovať u pacienta príznaky a symptómy možného krvácania.

Tabuľka 11 znázorňuje závažné liekové interakcie typu D slabých opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. Podľa odbornej li-

**Graf 2.** Liekové interakcie podľa pohlavia**Graf 4.** Liekové interakcie podľa vekového rozdelenia pacientov**Graf 3.** Liekové interakcie podľa oddelení

Vysvetlivky: GER – geriatrické oddelenie, CHIR – chirurgické oddelenie, INT – interné oddelenie, NEU – neurologické oddelenie, ODCH – oddelenie dlhodobo chorých, ONK – onkologické oddelenie, RAD – radiačno-onkologické oddelenie

**Graf 5.** Počet užívaných liekov v skupine pacientov**Tabuľka 10.** Interakcie typu D neopioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

Interakcie typu D neopioidných analgetík – podľa rozdelenia programu Lexicomp®				
Kombinácia liečiv		Výsledok liekovej interakcie	Odporúčanie pre prax	F
Liečivo 1	Liečivo 2			
<b>Interakcie neopioidných analgetík so slučkovým diuretikom, furosemidom:</b>				
diklofenak	furosemid	↓ diuretický účinok	monitorovanie účinkov furosemidu, používanie NSA s nižším interakčným potenciálom (flurbiprofén), pacienti so zlyhávaním srdca alebo cirhózou pečene vyhnúť sa kombinácii, riziko akútneho poškodenia obličiek, monitorovanie obličkových funkcií	1
indometacín		↑ nefrotoxický účinok		1
ketoprofén				3
metamizol				4
<b>Interakcie neopioidných analgetík s anti-koagulanciami:</b>				
ketoprofén	dabigatran	↑ krvácanie	monitorovanie krvácania	1
metamizol	rivaroxaban			1
	warfarín			2
indometacín	rivaroxaban			1
<b>Interakcie neopioidných analgetík s Egb 761 (Ginkgo biloba):</b>				
aceklofenak	Egb 761	↑ krvácanie	monitorovanie krvácania, vysadiť Ginkgo biloba 2 týždne pred chirurgickým, zubným alebo iným invazívnym výkonom	1
diklofenak	(Ginkgo biloba)			1
<b>Interakcie neopioidných analgetík dôsledkom vzájomnej kombinácie:</b>				
diklofenak	metamizol	↑ krvácanie do GIT	vyhnúť sa tejto kombinácii	3
diklofenak	natrium salicylicum	↑ krvácanie	monitorovanie krvácania	1
metamizol				1
<b>Interakcie neopioidných analgetík s SSRI:</b>				
diklofenak	sertralín	↑ krvácanie ↓ účinok sertralínu	zvážiť kombináciu	1
ketoprofén	escitalopram	↑ krvácanie ↓ účinok escitalopramu	zvážiť kombináciu a podávať IPP	1
aceklofenak				1
ketoprofén	citalopram	↑ krvácanie ↓ terapeutický účinok citalopramu.	monitorovanie krvácania účinnosť citalopramu	1

Vysvetlivky: F – frekvencia výskytu danej interakcie v sledovanom súbore pacientov, SSRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu, GIT – gastrointestinálny trakt, IPP – inhibítory protónovej pumpy



**Tabuľka 11.** Interakcie typu D slabých opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

<b>Interakcie typu D slabých opioidných analgetík – podľa rozdelenia programu Lexicomp®</b>				
<b>Kombinácia liečiv</b>		<b>Výsledok liekovej interakcie</b>	<b>Odporúčanie pre prax</b>	<b>F</b>
<b>Liečivo 1</b>	<b>Liečivo 2</b>			
<b>Interakcie slabých opioidných analgetík s benzodiazepínmi:</b>				
tramadol	klonazepam	útlm dýchania	ak je možné nekombinovať, pri kombinácii redukovať dávky liečiv na minimum	2
	diazepam	útlm CNS		1
	alprazolam			2
<b>Interakcie slabých opioidných analgetík s antihistaminikami:</b>				
tramadol	levocetirizín	útlm CNS	vyhnúť sa kombinácii ak sú kombinované, monitorovanie respiračných funkcií a krvného tlaku	1
		útlm dýchania hypotenzia		
tramadol	cyproheptadín	útlm CNS útlm dýchania	vyhnúť sa kombinácii, riziko spomaleného a ťažkého dýchania	2
<b>Interakcie slabých opioidných analgetík s antikonvulziami (koanalgetikami):</b>				
tramadol	gabapentín	útlm CNS	ak je možné nekombinovať, pri kombinácii redukovanie dávky liečiv na minimum a monitorovanie respiračných funkcií	4
	pregabalín			2
<b>Interakcie slabých opioidných analgetík so spazmolytikami:</b>				
tramadol	butylskopolamín	útlm CNS	redukovanie dávkovania a dávky liečiv na minimum, monitorovanie respiračných funkcií	1
<b>Interakcie slabých opioidných analgetík so silnými opioidnými analgetikami:</b>				
tramadol	tapentadol	útlm CNS	vyhnúť sa kombinácii keď nie sú alternatívne možnosti liečby, redukovanie dávkovania liečiv a trvania liečby na minimum	4
tramadol	fentanyl			1

*Vysvetlivky: F – frekvencia výskytu danej interakcie v sledovanom súbore pacientov, CNS – centrálny nervový systém*

**Tabuľka 12.** Interakcie typu X silných opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

<b>Interakcie typu X silných opioidných analgetík – podľa rozdelenia programu Lexicomp®</b>				
<b>Kombinácia liečiv</b>		<b>Výsledok liekovej interakcie</b>	<b>Odporúčanie pre prax</b>	<b>F</b>
<b>Liečivo 1</b>	<b>Liečivo 2</b>			
<b>Interakcie silných opioidných analgetík dôsledkom vzájomnej kombinácie:</b>				
buprenorfín	morfín	↓ analgetický účinok abstinénčné príznaky	monitorovanie príznakov terapeutického zlyhania/požiadaviek na vysokú dávku opioidných analgetík	2

*Vysvetlivky: F – frekvencia výskytu danej interakcie v sledovanom súbore pacientov*

teratúry a tabuľky 11 je jednoznačne nevhodné kombinovať silné a slabé opioidy. My sme spozorovali závažné liekové interakcie pri súčasnom užívaní tramadolu a tapentadolu; tramadolu a fentanylu. Aj ostatné zistené liekové interakcie typu D sa klinicky prejavili CNS tlmivým účinkom, sedáciou a/alebo rizikom spomaleného alebo ťažkého dýchania.

V tabuľke 12 sme uviedli interakciu typu X silných opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. Ide o závažnú liekovú kombináciu, treba sa jej vyhnúť. Podľa odbornej literatúry a tabuľky 12 je nevhodné kombinovať parciálny agonista/antagonista (buprenorfín) a čistý agonista (morfín) opioidných receptorov. Táto kombinácia môže viesť k zníženiu analgetického účinku a zvýšeniu nežiaducich účinkov jednotlivých silných opioidných analgetík.

V tabuľke 13 sme uviedli zistené liekové interakcie typu D silných opioid-

ných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. Interakcie typu D silných opioidných analgetík sme pozorovali v kombinovanej terapii silných opioidných analgetík s liečivami (hypnotiká, benzodiazepíny, antihistaminiká, antikonvulzíva, centrálné účinkujúce antihypertenzíva), ktoré môžu potenciovat ich CNS depresívny účinok.

Do tabuľky 14 sme zaradili zistené liekové interakcie typu D koanalgetík, konkrétne antikonvulzív, gabapentínu a pregabalínu u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. Tabuľka 14 znázorňuje, že gabapentín s intravenóznym síranom horečnatým interaguje. Klinicky sa to môže prejavovať ako znížená odpoveď pacienta na liečbu gabapentínom a zvýšená depresia CNS. Pri ostatných liekových interakciách koanalgetiká môžu zvýšiť NÚ interagujúceho liečiva (desloratadínu, citalopramu, sertralínu, alprazolamu), čo sa klinicky prejavuje u pacientov.

V nasledujúcich tabuľkách v prospech bezpečnej farmakoterapie v Nemocnici AGEL Komárno s. r. o., sme navrhli alternatívne riešenia pre jednotlivé zistené liekové interakcie typu X a D neopioidných, slabých opioidných a silných opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. V tabuľke 15 sme navrhli alternatívne riešenia pre interakcie typu D neopioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore.

Podľa tabuľky 15 sa všetky liekové interakcie typu D neopioidných analgetík po navrhnutí alternatívneho riešenia zmenili na bezpečnejšie interakcie typu C alebo typu A. Výber vhodného alternatívneho liečiva je individuálny, závisí od klinického stavu pacienta a od pacientom užívaných ostatných liečiv.

V tabuľke 16 sú znázornené alternatívne riešenia interakcií typu D slabých opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. Z tabuľky 16 vidno, že liekové interakcie typu D tramadolu s benzodiazepínmi a antihistaminikami sme vedeli vyriešiť len zámenou tramadolu za NSA.

V tabuľke 17 sme riešili najzávažnejšiu interakciu typu X a liekovú interakciu typu D silných opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore. Najzávažnejšiu liekovú interakciu typu X silných opioidných analgetík sme vedeli vyriešiť výmenou parciálneho agonistu/antagonistu opioidných receptorov, buprenorfínu za čistého agonistu opioidných receptorov, fentanylu.

Pri liekových interakciách typu D silných opioidných analgetík po navrhnutí alternatívneho riešenia sa liekové interakcie zmenili na bezpečnejšie interakcie typu A. Platí, že výber vhodného alternatívneho liečiva je individuálny, závisí od klinického stavu pacienta a od pacientom užívaných ostatných liečiv.

Naše výsledky sme získali retrospektívne. U každého hospitalizovaného pacienta z nášho súboru pacientov sme sledovali a následne analyzovali analgetickú liečbu počas celej doby hospitalizácie. Spôsob hodnotenia u každého pacienta bol rovnaký, rovnakým spôsobom pomocou programu Lexicomp® sme vyhodnotili nájdené liekové interakcie. Naše výsledky sme prezentovali vo forme

**Tabuľka 13.** Interakcie typu D silných opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

**Interakcie typu D silných opioidných analgetík – podľa rozdelenia programu Lexicomp®**

Kombinácia liečiv		Výsledok liekovej interakcie	Odporúčanie pre prax	F
Liečivo 1	Liečivo 2			
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s hypnotikami:</b>				
morfín	zolpidém	útlm CNS	monitorovanie útlmu CNS	3
buprenorfín				3
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s benzodiazepínmi:</b>				
morfín	alprazolam	útlm CNS	obmedziť dávkovanie, pri kombinácii redukovať dávku liečiv na minimum a monitorovanie respiračných funkcií	2
buprenorfín			redukovať dávku alprazolamu	3
oxykodón	klonazepam		vyhnúť sa kombinácii, monitorovanie dýchania, krvného tlaku	6
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s antiagreganciami:</b>				
morfín	klopidogrel	↓ sérová koncentrácia klopidogrelu/tikagreloru => ↓ antiagregačný účinok	monitorovanie klinickej odpovede na klopidogrel/tikagrelor	1
	tikagrelor			1
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s antikonvulzívmi:</b>				
oxykodón	topiramát	útlm CNS	vyhnúť sa kombinácii, pri kombinácii redukovať dávku liečiv na minimum a monitorovanie respiračných funkcií	1
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s antihistaminikami:</b>				
tapentadol	desloratadín	útlm CNS	vyhnúť sa kombinácii, pri kombinácii redukovať dávku liečiv a trvania liečby na minimum, monitorovanie respiračných funkcií	1
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s centrálnymi účinkujúcimi antihypertenzívami:</b>				
tapentadol	rilménidín	útlm CNS	vyhnúť sa kombinácii, pri kombinácii redukovať dávku liečiv a trvania liečby na minimum, monitorovanie respiračných funkcií	1
	moxonidín			1
<b>Interakcie silných opioidných analgetík s antikonvulzívmi (koanalgetikami):</b>				
buprenorfín	pregabalín	útlm CNS	redukovať dávku pregabalínu	1
tapentadol				1

Vysvetlivky: F – frekvencia výskytu danej interakcie v sledovanom súbore pacientov, CNS – centrálny nervový systém

**Tabuľka 14.** Interakcie typu D koanalgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

**Interakcie typu D koanalgetík – podľa rozdelenia programu Lexicomp®**

Kombinácia liečiv		Výsledok liekovej interakcie	Odporúčanie pre prax	F
Liečivo 1	Liečivo 2			
<b>Interakcie koanalgetík so síranom horečnatým:</b>				
gabapentín	síran horečnatý	útlm CNS ↓ sérová konc. gabapentínu	monitorovanie klinickej odpovede na gabapentín	1
<b>Interakcie koanalgetík s antihistaminikami:</b>				
pregabalín	desloratadín	útlm CNS	monitorovanie útlmu CNS	1
<b>Interakcie koanalgetík so SSRI:</b>				
gabapentín	citalopram	↑ riziko psychomotorického poškodenia	monitorovanie psychomotorického poškodenia	1
	sertralín			1
<b>Interakcie koanalgetík s benzodiazepínom:</b>				
pregabalín	alprazolam	útlm CNS	monitorovanie útlmu CNS (ataxia, zmätenosť, ospalosť, respiračná depresia)	1

Vysvetlivky: F – frekvencia výskytu danej interakcie v sledovanom súbore pacientov, SSRI – inhibitory spätného vychytávania serotonínu, CNS – centrálny nervový systém

prednášok lekárom aj sestram na neurologickom, onkologickom a radiačno-onkologickom oddelení v Nemocnici AGEL Komárno s. r. o. Niektoré farmaceutmi navrhované zmeny farmakoterapie boli zavedené aj do praxe, napr. ako v nemoc-

ničnej starostlivosti, tak aj v ambulatnej starostlivosti, sa odstúpilo od vzajomnej kombinácie silných opioidných analgetík buprenorfínu a morfínu, uprednostňuje sa kombinácia fentanylu s morfínom. Stále viac chorých užíva liečivá so sku-

piny antikoagulantmi, preto pri súčasnej analgetickej liečbe pre neurológa, pre chirurga ale aj pre ostatných lekárov je výhodne mať na pamäti možné riziká liekových interakcií.

## Diskusia

Analgetiká sú v praxi často používané liečivá, ktoré však majú veľa nežiaducich účinkov a vykazujú vysoký interakčný potenciál.

Podľa našich výsledkov boli najčastejšie zistené liekové interakcie neopioidných analgetík typu D podľa programu Lexicomp® interakcie NSA a metamizolu so slučkovým diuretikom, furosemidom. V klinickej praxi odporúčame zmenu terapie, a podľa stavu pacienta navrhujeme buď kombinovanú terapiu NSA a metamizolu s tiazidovými diuretikami, alebo tramadol s furosemidom.

V klinickej praxi sme našli liekové interakcie NSA s antikoagulantmi – dabigatranom, rivaroxabanom, warfarínom a heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (dalteparínom, nadroparínom). Podľa vyhodnotenia programu Lexicomp® sú s nami zistené liekové interakcie NSA s dabigatranom, rivaroxabanom, warfarínom závažnejšie ako liekové interakcie NSA s dalteparínom a nadroparínom. Zo skupiny antiagregancií sme zistili liekovú interakciu NSA s klopidogrelom a dipyridamolom. Všetky tieto liekové interakcie sa môžu prejavovať zvýšeným krvácaním, preto odporúčame substitúciu NSA s tramadolom.

Súčasné užívanie antiagregancií, glukokortikoidov a NSA sme zistili len u jedného pacienta hospitalizovaného na neurologickom oddelení s periférnou nenádorovou nociceptívnou a neuropatickou bolesťou nereagujúcou na bežné analgetiká. U tohto pacienta bola bolesť liečená súčasným podávaním klopidogrelu, meloxicamu a metylprednizolónu. Kombinácia týchto liečiv vyžaduje v klinickej praxi monitorovanie pacienta na zvýšené gastrointestinálne krvácanie alebo substitúciu NSA s tramadolom.

V praxi sme u dvoch pacientov zistili liekové interakcie pri súčasnom užívaní EGb 761 (Ginkgo biloba) s aceklofenakom a diklofenakom. Výživové doplnky s obsahom účinnej látky EGb 761 (Ginkgo biloba) sú voľnopredajné, dostupné pa-

**Tabuľka 15.** Alternatívne riešenia interakcií typu D neopioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

Kombinácia liečiv		Typ liekovej interakcie	Alternatívna kombinácia liečiv		Typ alternatívnej liekovej interakcie
Liečivo 1	Liečivo 2		Liečivo 1	Liečivo 2	
NSA: diklofenak, indometacín, ketoprofén, metamizol	Slučkové diuretikum: furosemid	D	NSA: diklofenak, indometacín, ketoprofén, metamizol	Tiazidové diuretiká: hydrochlórotiazid, indapamid	C
			Slabý opioid: tramadol	Slučkové diuretikum: furosemid	C
NSA: metamizol, indometacín, ketoprofén	Antikoagulanciá: warfarín, dabigatran, rivaroxaban	D	NSA: metamizol, indometacín, ketoprofén	LMWH: dalteparín, nadroparín, enoxaparín	C
			Slabý opioid: tramadol	Antikoagulanciá: warfarín Antikoagulanciá: dabigatran, rivaroxaban	C A
NSA: diklofenak, aceklofenak	Egb 761 (Ginkgo biloba)	D	NSA: metamizol, indometacín, ketoprofén	piroxikam cinarizín	C A
NSA: diklofenak	metamizol	D	NSA: ketoprofén, aceklofenak	metamizol	C
NSA: diklofenak, indometacín, ketoprofén, metamizol, aceklofenak	SSRI: sertralín, escitalopram, citalopram	D	NSA: diklofenak, indometacín, ketoprofén, metamizol, aceklofenak	SNRI: venlafaxín, duloxetín	C
			Slabý opioid: tramadol	SSRI: sertralín, escitalopram, citalopram	C

Vysvetlivky: SSRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu, NSA – nesteroidné antiflogistiká, SNRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu, LMWH – nízkomolekulové heparíny

**Tabuľka 16.** Alternatívne riešenia interakcií typu D slabých opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

Kombinácia liečiv		Typ liekovej interakcie	Alternatívna kombinácia liečiv		Typ alternatívnej liekovej interakcie
Liečivo 1	Liečivo 2		Liečivo 1	Liečivo 2	
Slabé opioidné analgetikum: tramadol	Benzodiazepíny: klonazepam, diazepam, alprazolam	D	NSA: diklofenak, indometacín, ketoprofén, metamizol, aceklofenak	Benzodiazepíny: klonazepam, diazepam, alprazolam	A
Slabé opioidné analgetikum: tramadol	Antihistaminiká: levocetirizín, cyproheptadín	D	NSA: diklofenak, indometacín, ketoprofén, metamizol, aceklofenak	Antihistaminiká: levocetirizín, cyproheptadín	A
Slabé opioidné analgetikum: tramadol	Spasmolytikum: butylskopolamín	D	Slabé opioidné analgetikum: tramadol	Spasmolytikum: drotaverín, mebeverín	A

Vysvetlivky: NSA – nesteroidné antiflogistiká

**Tabuľka 17.** Alternatívne riešenie interakcií typu X a D silných opioidných analgetík u hospitalizovaných pacientov v sledovanom súbore

Kombinácia liečiv		Typ liekovej interakcie	Alternatívna kombinácia liečiv		Typ alternatívnej liekovej interakcie
Liečivo 1	Liečivo 2		Liečivo 1	Liečivo 2	
Silné opioidné analgetikum: buprenorfín	Silné opioidné analgetikum: morfín	X	Silné opioidné analgetikum: fentanyl	Silné opioidné analgetikum: morfín	D
Silné opioidné analgetikum: buprenorfín, morfín	Antiagreganciá: klopidogrel, tikagrelor	D	Silné opioidné analgetikum: buprenorfín, morfín	Antiagreganciá: dipyridamol	A
Silné opioidné analgetikum: oxykodón	Antikonvulzívum: topiramát	D	Silné opioidné analgetikum: oxykodón	Antikonvulzívum: kyselina valproová	A
Silné opioidné analgetikum: tapentadol	Centrálne účinkujúce antihypertenzívum: rilmenidín, moxonidín	D	Silné opioidné analgetikum: tapentadol	Centrálne účinkujúce antihypertenzívum: metyldopa	A

cientom vo verejných lekárňach bez lekárskeho predpisu. Riziká samoliečenia s EGB 761 (Ginkgo biloba) môžu byť závažné u vysokorizikových skupín pacientov, medzi ktoré sa zaraďujú pacienti užívajúci antikoagulanciá a antiagreganciá.

V Nemocnici AGEL Komárno s. r. o., sa zo skupiny liečiv SSRI najčastejšie používa escitalopram, preto sme našli najviac liekových interakcií NSA s escitalopramom. V klinickej praxi odporúčame substitúciu escitalopramu s antidepresívami

zo skupiny SNRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu), venlafaxinom a duloxetínom, ktoré vykazujú nižší interakčný potenciál s NSA.

V našej práci sme zistili liekové interakcie silných opioidných analgetík s alprazolamom a klonazepanom, ktoré sa u pacientov môžu prejaviť zvýšeným útlmom CNS a dýchania. Odporúčame vyhnúť sa kombinácii týchto liečiv alebo redukovať dávky jednotlivých liečiv a monitorovať dýchanie pacientov.

Podľa odbornej literatúry je nevhodné kombinovať parciálny agonista/antagonista a čistý agonista opioidných receptorov, táto kombinácia totiž môže viesť k zníženiu analgetického účinku a zvýšeniu nežiaducich účinkov jednotlivých silných opioidných analgetík. V Nemocnici AGEL Komárno s. r. o., z 55 hospitalizovaných pacientov sme u 2 pacientov na onkologickom oddelení našli nevhodnú kombináciu parciálneho agonistu/antagonistu opioidných receptorov

– buprenorfinu a čistého agonistu opioidných receptorov morfinu. Odporúčame substitúciu parciálneho agonistu/antagonistu opioidných receptorov – buprenorfinu s čistým agonistom fentanylom.

Podľa preštudovanej literatúry je nevhodná kombinácia slabých a silných opioidných analgetík. Na oddelení radiačnej onkológie jeden pacient naraz užíval slabé opioidné analgetikum tramadol so silným opioidným analgetikom fentanylom. Fentanyl u tohto pacienta sa podával na liečbu prelomovej nádorovej bolesti vo forme bukálnych filmov.

Podľa autorov Sláma (8), Kulichová (5) silné opioidy pentazocín, butorfanol sa dnes na liečbu nádorovej bolesti neodporúčajú pre výskyt psychotických účinkov. U nás na Slovensku je registrovaný len pentazocín. Zistili sme, že pentazocín sa na liečbu nádorovej bolesti nepodal ani na onkologickom, ani na radiačno-onkologickom oddelení.

### Záver a odporúčania pre prax

Analgetiká sú v klinickej praxi často požívané liečivá a majú nenahraditeľnú úlohu v liečbe bolesti. Tieto liečivá majú veľa nežiaducich účinkov a v kombinovanej terapii môžu vykazovať aj závažné liekové interakcie.

NSA majú analgetické, antiflogistické a antipyretické účinky. Ich výhoda spočíva v množstve aplikačných foriem – perorálne, intravenózne, rektálne, transdermálne, s rýchlym nástupom účinku či predĺženým uvoľňovaním. Patria sem aj voľnopredajné lieky ako ibuprofén, naproxén, diklofenak. NSA môžu vykazovať závažné nežiaduce účinky na gastrointestinálny trakt, na pečeň a obličky, aj na kardiovaskulárny systém. V klinickej praxi majú s NSA najväčší interakčný potenciál liečivá, ktoré potenciejú riziko krvácania do GIT (antiagreganciá, antikoagulanciá, antidepresíva zo skupiny SSRI), liečivá, ktoré potenciejú orgánovú toxicitu (napr. slučkové a tiazidové diuretiká), liečivá, ktorých účinnosť je znížená kvôli inhibícii syntézy prostaglandínov v obličkách (napr. diuretiká). Opatrní by sme mali byť pri preskripcii u rizikových skupín pacientov ako je vyšší vek, u pacientov s polymorbiditou, u samoliečiteľov, u pacientov s anamnézou vredovej choroby gastroduodena, GIT krvácania,

či u pacientov, ktorí podstupujú liečbu kortikoidmi a antikoagulačnú liečbu.

Opioidné analgetiká sú základnými liečivami v liečbe silnej a neznesiteľnej nádorovej aj nenádorovej bolesti. Zo skupiny slabých opioidných analgetík sa na liečbu bolesti najčastejšie používa tramadol. Klinicky významné sú interakcie tramadolu s liečivami, ktoré môžu potenciovat jeho CNS depresívny účinok, napr. benzodiazepínmi, antihistaminikami, antikonvulzivami, spazmolytikami.

Maximálne dávky silných opioidov nie sú stanovené, farmakologicky sú bez stropového efektu. Limitujúcim faktorom ich užívania je výskyt nežiaducich účinkov. Najčastejšie sa objavuje ospalosť, závrat, zmätenosť, nauzea, vracanie, zápcha a útlm dýchania a CNS. Klinicky významné sú interakcie silných opioidných analgetík s liečivami, ktoré môžu potenciovat ich CNS depresívny účinok, napr. benzodiazepínmi a tricyklickými antidepresívami. Kombinácia parciálneho agonistu/antagonistu a čistého agonistu opioidných receptorov je nevhodná, môže viesť k zníženiu analgetického účinku a zvýšeniu nežiaducich účinkov jednotlivých silných opioidných analgetík.

Koanalgetiká sú v súčasnosti dôležitou súčasťou komplexnej liečby bolesti, podporujú a zosilňujú účinok analgetík. Sú určené hlavne na liečbu chronickej a neuropatickej bolesti.

Predkladaná práca poukazuje na to, že správna diagnostika typu bolesti, výber vhodného analgetika, kombinácie, dávkovacie režimy, individualizácia farmakoterapie, poznanie rizik liekových interakcií v kombinovanej farmakoterapii, sledovanie rizikových skupín pacientov a adekvátna výmena informácií medzi lekárom a farmaceutom sú na prospech úspešnej a racionálnej farmakoterapie bolesti.

Klinický farmaceut by mal byť súčasťou multidisciplinárneho zdravotníckeho tímu v každej nemocnici a zohrávať dôležitú úlohu v optimalizácii farmakoterapie. Zároveň klinický farmaceut spolupracuje na voľbe účinnej a bezpečnej liečby, a tak minimalizuje riziko vzniku nežiaducich účinkov a zlyhania farmakoterapie.

*Autorky vyhlasujú, že sa oboznámili s pravidlami publikačnej etiky a nie sú v súvislosti s článkom v nijakom konflikte záujmov.*

### Literatúra

- Rychlíčková J. Koanalgetika – správna voľba a indikácia. *Praktické lékárenství*. 2015;11(3):93-95.
- Ferenčík M. Neopiooidové analgetiká a adjuvanciá v liečbe nádorovej bolesti. *Onkológia*. 2017;12(1):19-26.
- Martuliak I. Neopiooidové analgetiká v liečbe chronickej bolesti. *Via Practica*. 2005;2(6): 296-301.
- Salamonová E. Nežiaduce účinky opioidovej liečby. *Via Practica*. 2005;2(6):302-305.
- Kulichová M. Opioidné analgetiká v liečbe nádorovej bolesti. *Onkológia*. 2017;12(1):14-18.
- Hakl M a kol. Léčba bolesti. Současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů. Praha: Mladá fronta a.s., 2013: 237.
- Masaryková L, Fulmeková M, Lehocká L, Oleárová A. Algoritmus výberu vhodného lieku na liečbu bolesti. *Praktické lékárenství*. 2016;6(2):46-51.
- Sláma O, Vorlíček J. Nádorová bolest a možnosti její léčby. *Urologické listy*. 2007;5(2):14-20.
- Kulichová M. *Algeziológia*. Žilina: Edis, 2005: 300.
- Šimíček M. Oxfordská liga analgetik a terapie akutní bolesti z pohledu farmaceuta. *Praktické lékárenství*. 2014;10(5):166-170.
- Hakl M. Zásady podávání analgetik. *Praktické lékárenství*. 2013;9(4-5):173-175.
- Fraňová S, Šutovská M. Farmakoterapia bolesti. Martin: Univerzita Komenského v Bratislave a Jesseniho lékařská fakulta v Martine, 2014: 152.
- Magulová L, Božeková L, Kriška M. Interakcie liečiv v klinickej praxi. Bratislava: Slovak Academic Press, 2004: 333.
- Kriška M, Rybár I, Rovenský J. Interakcie nesteroidových antiflogistik a analgetík. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2004;18(2):108-110.
- Doseděl M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta. *Praktické lékárenství*. 2014;10(3):90-94.
- Baxter K, Baxter I, A, Davis M, Driver S, Garner R, E, LEE R, Marshall A, McLarney R. Neill H, Raymond R, Sawyer J, Sharp J. *Stockley's Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press, 2010: 1792.
- Seifert B. Riziko a prevence gastritídy u nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové. *Interní medicína pro praxi*. 2005;7(4):170-173.
- Suchý D, Lejško J. Léčba chronické bolesti u zánětlivých revmatických onemocnění. *Vnitřní lékařství*. 2018;64(2):209-217.
- Kriška M a kol. Riziko liekov v medicínskej praxi. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000: 474.
- Horn J, D. Hansten P. SSRIs and NSAIDs: Increasing the risk of upper gastrointestinal bleeding? [online]. 2018 Aviable from: <<http://www.hanstenandhorn.com/hh-article12-03.pdf>>. Accessed December 20. 2018
- Prokeš M. Interakcie liekov – kľúčové farmakologické skupiny. Pracovný list k odbornému semináru II. Bratislava: Slovenská Lekárnická Komora 2017: 194.
- Kršiak M. Novinky ve farmakologii opioidů s významem pro praxi. *Paliatívna medicína a liečba bolesti*. 2010;3(1):28-30.
- Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Súhrn charakteristických vlastností jednotlivých liekov [online]. 2021 Aviable from: <<http://www.w.w.sukl.sk>>. Accessed November 20. 2021

### PharmDr. Katarína Hajtmanová

Nemocnica AGEL Komárno s. r. o.,  
Nemocničná lekáreň, Lekáreň pri  
nemocnici  
Mederčská 39, 945 01 Komárno  
katarina.hajtmanova@nko.agel.sk

