

Arh. farm. 2018; 68: 1071 – 1083

Stručni rad/Professional paper

Klinički značajne interakcije opioidnih i neopiodnih analgetika

**Sandra Vezmar Kovačević^{1*}, Katarina Vučićević¹,
Valentina Topić Vučenović², Zvezdana Rajkovača³,
Branislava Miljković¹**

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² Univerzitet u Banjoj Luci - Medicinski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

³ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitaste žlijezde, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

*Autor za korespondenciju: Dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, vanredni profesor,
e-mail: sandra.vezmar-kovacevic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Pacijenti se često obraćaju lekarima i farmaceutima za pomoć u terapiji bola. Opioidni i neopiodni analgetici su najčešće lekovi izbora u terapiji bola ali imaju veliki potencijal za stupanje u farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima. Kod opioidnih analgetika povećan je rizik od pojave depresije centralnog nervnog sistema i respiratorne depresije ukoliko se ovi lekovi primenjuju sa anksioliticima, antihistaminicima prve generacije i antidepresivima. Serotoninski sindrom se može javiti ukoliko se tramadol i fentanil primenjuju sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina, inhibitorima monoamino-oksidge i dr. Usporena eliminacija opioidnih analgetika, kao posledica inhibicije izoenzima CYP2D6 i CYP3A4 može rezultirati njihovom povećanom efikasnošću ali i pojavom sedacije i respiratorne depresije.

Oprez je potreban kada se nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) primenjuju istovremeno sa drugim lekovima koji mogu dovesti do krvarenja poput antikoagulanasa i SSRI ili lekovima koji usporavaju eliminaciju NSAIL inhibicijom izoenzima CYP2C9. NSAIL mogu

antagonizovati dejstvo antihipertenziva, a interakcija sa inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima može rezultirati bubrežnom insuficijencijom.

U poređenju sa opioidnim analgeticima i NSAIL, paracetamol ima najmanji potencijal za stupanje u klinički značajne interakcije. Potrebno je izbegavati profilaktičku primenu paracetamola nakon vakcinacije i skrenuti pacijentima pažnju da ne primenjuju alkohol u toku terapije.

Ključne reči: klinički značajne interakcije, opioidni i neopioindni analgetici, mehanizam interakcija, farmaceut

Uvod

U terapiji bola na raspolaganju je veliki broj lekova koji se najčešće svrstavaju u: opioidne analgetike, neopioindne analgetike (u koje se ubrajaju nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i paracetamol) i adjuvantne analgetike. Kako je bol učestaliji u populaciji starijih pacijenata, koji imaju komorbiditete i najčešće više od dva leka u terapiji, jasno je da je lečenje bola praćeno potencijalnim klinički značajnim interakcijama lekova (1-4). Pod interakcijom između dva leka podrazumevamo kvantitativnu ili kvalitativnu promenu delovanja jednog leka usled prisustva drugog. Posledice interakcije mogu biti značajno smanjena efikasnost ili ugrožena bezbednost terapije, kada smatramo da su interakcije klinički značajne. U praksi, posledice interakcija mogu biti smanjeni terapijski efekat ili izostanak efekta kao i, nasuprot tome, povećana aktivnost leka koja može dovesti i do toksičnih efekata pa čak i smrti. Potrebno je naglasiti da do klinički značajnih interakcija može doći i kada se obustavi primena jednog leka, a doza drugog leka ne koriguje (5).

Prema mehanizmu, interakcije se najčešće dele u dva osnovna tipa: farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije (6-8). U farmakodinamičke se ubrajaju: antagonističke interakcije (ukupni efekat dva leka je manji od sume pojedinačnih efekata), aditivne (ukupni efekat dva leka je jednak sumi pojedinačnih efekata) i sinergističke (ukupni efekat dva leka je veći od sume pojedinačnih efekata). Farmakokinetičke interakcije se mogu javiti u toku svih farmakokinetičkih procesa: resorpcije, distribucije, metabolizma i/ili izlučivanja lekova. Najčešće su opisane farmakokinetičke interakcije u procesu metabolizma lekova, koje uključuju izoenzime hepatičkog citohroma P450 (CYP450) i transportera poput P-glikoproteina (P-gp) (6, 8).

Fiziološki, starenje ljudskog organizma praćeno je promenama u farmakokinetici i farmakodinamici lekova, što za posledicu može imati povećan rizik od neželjenih

događaja usled prisustva lek-lek interakcija (9). Takođe, posledice interakcija mogu biti stanja poput konfuzije, padova, urinarne inkontinencije, demencije, akutne bubrežne insuficijencije, koja se ne dovode u vezu sa interakcijom, već se pripisuju starosti ili pogoršanju bolesti (6, 8).

Prisustvo potencijalnih klinički značajnih interakcija utvrđuje se, analiziranjem celokupne terapije svakog pacijenta. Za otkrivanje interakcija mogu se koristiti brojni izvori podataka i softveri poput Lexicomp[®] baze podataka (10). U nastavku rada biće opisane najvažnije klinički značajne interakcije opioidnih i neopiodnih analgetika.

Opioidni analgetici

Opioidni analgetici se najčešće primenjuju u lečenju kancerskog bola (11,12). Stupaju u brojne klinički značajne interakcije, kako farmakodinamičke tako i farmakokinetičke. Opioidni analgetici mogu stupati u farmakodinamske interakcije, usled mehanizma delovanja kojim se ostvaruje analgetički efekat, koji može biti antagonizovan ali isto tako i zbog neželjenih dejstava koja mogu biti potencirana. Iako su najčešća neželjena dejstva opioidnih analgetika mučnina i povraćanje, pri većim dozama može doći do respiratorne depresije, hipotenzije i prekomerne sedacije (11, 13-15). Stoga, ne iznenađuje činjenica da alkohol i lekovi koji dovode do depresije centralnog nervnog sistema (CNS) i sedacije (poput antidepresiva, antihistaminika, anksiolitika i dr.) stupaju u aditivne farmakodinamske interakcije sa opioidnim analgeticima, koje za posledicu mogu imati i fatalni ishod (16,17). S obzirom na to da opioidni analgetici mogu uzrokovati hipotenziju kod pacijenta, neophodan je oprez prilikom istovremene primene ovih lekova sa antihipertenzivima. Takođe, tramadol inhibira preuzimanje serotonina i noradrenalina i zbog toga može stupiti u aditivne farmakodinamske interakcije sa drugim lekovima koji dovode do istog efekta. Usled oslobađanja odnosno inhibicije preuzimanja serotonina i povišenih koncentracija serotonina u CNS može doći do pojave serotoninskog sindroma koji se karakteriše kognitivnim promenama kao što su zbunjenost, dezorijentacija, iritabilnost, anksioznost, promenama koje obuhvataju autonomni nervni sistem poput znojenja, tahikardije, drhtavice, dijareje, zatim pojave grčeva ili ukočenosti mišića i hiperrefleksije. Može doći i do hipertermije a u najgorem slučaju mogu se javiti hipertenzivne krize, tahikardije i kardiogeni šok koji su životno ugrožavajući (18-20). Lekovi koji u interakciji sa opioidnim analgeticima mogu dovesti do serotoninskog sindroma su levodopa, valproinska kiselina, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, kantarion, inhibitori monoamino-oksidade (MAOI), triptani, litijum i dr. Smatra se da veći rizik od pojave serotoninskog sindroma imaju pacijenti koji primenjuju tramadol, metadon i fentanil u poređenju sa analozima morfina (18,21).

Kao što je već rečeno, opioidni analgetici mogu stupiti u farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima. Interakcije čiji mehanizam utiče na resorpciju lekova, nisu značajne u kliničkoj praksi za opioidne analgetike ali zato interakcije na nivou raspodele mogu imati klinički značaj. Inhibicija P-gp u krvno-moždanoj barijeri, pod uticajem verapamila i drugih lekova, može omogućiti dejstvo loperamida u CNS, a koji se inače smatra opioidom sa perifernim delovanjem (22). Takođe, inhibicija P-gp omogućava veći prelaz metadona i morfina u CNS i potencira njihovo dejstvo (23). Nasuprot tome, lekovi koji sadrže herbu kantariona mogu indukovati P-gp što za posledicu može imati smanjenje bioraspoloživosti opioidnih analgetika u CNS (22). Usporena eliminacija opioidnih analgetika, može rezultirati njihovom povećanom efikasnošću ali i pojavom sedacije i respiratorne depresije. U metabolizmu kodeina, koji se biotransformacijom prevodi u morfin, značajnu ulogu igra izoenzim CYP2D6. Lekovi poput bupropiona, paroksetina, fluoksetina i dr. inhibiraju izoenzim CYP2D6 i na taj način smanjuju biotransformaciju i efikasnost kodeina (24). Pored kodeina, izoenzim CYP2D6 značajan je i za metabolizam tramadola. Inhibicijom izoenzima CYP2D6 smanjuje se efikasnost tramadola zato što metabolit pokazuje veći afinitet ka μ - opioidnim receptorima u odnosu na tramadol (25). Za metabolizam većeg broja opioidnih analgetika od velikog značaja je izoenzim CYP3A4. Inhibitori ovog izoenzima, poput soka od grejpfruta, klaritromicina, itrakonazola i dr., mogu usporiti eliminaciju opioidnih analgetika i potencirati njihova neželjena dejstva. Kao neželjeni ishod klinički značajnih interakcija metadona preko izoenzima CYP3A4, može se javiti ventrikularna aritmija (*Torsades de pointes*) usled prolongacije QT intervala (26). Karbamazepin i lekovi koji sadrže herbu kantariona su induktori izoenzima CYP3A4 i u njihovom prisustvu može doći do izostanka ili nepotpunog efekta opioidnih analgetika (27). Pacijentima je na ovu interakciju potrebno posebno skrenuti pažnju, s obzirom da se herba kantariona može naći i u dodacima ishrani kao i u čajnim mešavinama. Zabeležen je i klinički značaj interakcija morfina sa amitriptilinom i ranitidinom koje su nastale kao posledica smanjenje glukuronidacije morfina (11,28). Najznačajnije interakcije opioidnih analgetika prikazane su u Tabeli I.

U kliničkim studijama najčešće su opisani neželjeni ishodi interakcija opioidnih analgetika sa flukonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom i diltiazemom. Pretpostavlja se da je razlog tome, što se navedeni lekovi i opioidni analgetici često sreću u terapiji pacijenata sa uznapredovalim karcinomima (11).

Tabela I Najvažnije klinički značajne interakcije opioidnih analgetika**Table I** Most important clinically relevant drug interactions with opioid analgesics

Mogući neželjeni ishod interakcije	Lekovi koji stupaju u interakciju
Depresija CNS	azelastin, alkohol, antidepresivi, antipsihotici, antihistaminici, antiepileptici, benzodiazepini, brimonidin, valerijana, zolpidem
Serotoninski sindrom	MAOI, linezolid, rasagilin*, SSRI, SNRI, litijum, triptani, metoklopramid
Smanjena efikasnost opioidnih analgetika	buprenorfin, naltrekson, karbamazepin**, kantarion**, duloksetin**,
Povećan rizik od neželjenih reakcija opioida	antiholinergici (ipratropijum), klaritromicin, azolni antimikotici**
Smanjena efikasnost lekova koji stupaju u interakciju sa opioidnim analgeticima	diuretici, P2Y12 inhibitori (klopidogrel)*,
Povećan rizik od neželjenih reakcija na lekove koji stupaju u interakciju sa opioidnim analgeticima	Krvarenje: varfarin** Hipotenzija: antihipertenzivi*, levodopa*, pentoksifilin*, sildenafil*, tamsulosin*

* interakcije u koje stupa morfin (ne i tramadol); ** interakcije tramadola; MAOI – inhibitori monoamino oksidaze; SNRI – inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina; SSRI – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

* interactions involving morphine (not tramadol); ** tramadol interactions; MAOI – monoamine oxidase inhibitors; SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

NSAIL, u koje se ubraja i acetilsalicilna kiselina (ASK), spadaju u najpropisivanije lekove u kliničkoj praksi (27, 29). Pojedini lekovi iz grupe mogu se izdati bez lekarskog recepta, ali je primena NSAIL povezana i sa rizicima od ispoljavanja ozbiljnih neželjenih reakcija na lek poput krvarenja u gastrointestinalnom traktu. NSAIL se dovode u vezu i sa inhibicijom agregacije trombocita, smanjenom produkcijom prostaglandina i hipertenzijom. Mehanizam farmakološkog delovanja NSAIL, njihove farmakokinetičke karakteristike i bezbednosni profil predisponira ovu grupu lekova za brojne farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima (27).

Uopšteno se može reći da treba izbegavati istovremenu primenu neselektivnih NSAIL sa oralnim antikoagulansima poput varfarina, acenokumarola, direktnim oralnim antikoagulanima (apiksabanom, rivaroksabanom, dabigatranom i dr.), heparinom, inhibitorima P2Y₁₂ (klopidogrelom, tikagrelorom i dr.) s obzirom da neželjeni ishod interakcije može biti krvarenje kao posledica smanjene mogućnosti formiranja koaguluma i/ili inhibicije agregacije trombocita (27). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja je povećan i kod istovremene primene NSAIL i kortikosteroida ali je mehanizam interakcije drugačiji. Naime, kortikosteroidi onemogućavaju ekspresiju ciklooksigenaze 2 (COX-2) i na taj način usporavaju zaceljenje već postojećih erozija u gastrointestinalnom traktu (27). Takođe, SSRI i SNRI u kombinaciji sa NSAIL mogu povećati rizik od krvarenja kod pacijenta. Trombociti fiziološki preuzimaju serotonin iz krvi koji se prilikom agregacije trombocita ponovo oslobađa i aktivira nove trombocite. Usled mehanizma dejstva SSRI i SNRI, u krvi su povećane koncentracije serotonina ali ih trombociti ne preuzimaju što dalje smanjuje mogućnost agregacije trombocita (30).

NSAIL stupaju u interakcije sa antihipertenzivima. Poznato je da primena NSAIL može povećati sistolni krvni pritisak pacijenata i na taj način antagonizovati dejstvo antihipertenziva (31). Takođe, istovremena primena NSAIL i inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) pored smanjene antihipertenzivne efikasnosti može dovesti i do reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije (32). Mehanizam interakcije dovodi se u vezu sa smanjenom produkcijom prostaglandina E₂ koji u bubrezima deluje vazodilatatorno i omogućava dobru prokrvljenost bubrega i održavanje brzine glomerularne filtracije. Dodatno, primena ACEI sprečava formiranje angiotenzina II koji deluje vazokonstriktorno, i omogućava oslobađanje bradikinina koji deluje vazodilatatorno. Usled aditivnog vazodilatatornog dejstva na bubrege i smanjene prokrvljenosti bubrega, smanjuje se brzina glomerularne filtracije, što kod pacijenata sa povećanim rizikom, može dovesti do renalne insuficijencije. Za razliku od interakcija koje za posledicu mogu imati krvarenje, gde se rizik od interakcije pripisuje

neselektivnim NSAIL, za bubrežnu insuficijenciju rizik postoji bez obzira na selektivnost lekova prema COX (32).

NSAIL mogu i međusobno stupati u aditivne interakcije. Međutim, izuzetak po mehanizmu dejstva je interakcija ASK i ibuprofena. ASK se ireverzibilno vezuje za COX-1 a ibuprofen reverzibilno, ali ima veći afinitet za enzim. S obzirom na to da ibuprofen sterno ometa vezivanje ASK za COX-1, onemogućava njeno antiagregaciono dejstvo u nižim dozama. Stoga, ukoliko je potrebno primenjivati oba leka, neophodno je vremenski razdvojiti primenu. Prvo se primenjuje ASK a nakon najmanje 2 sata može se primeniti ibuprofen (33,34).

ASK stupa u farmakokinetičke interakcije u procesu raspodele sa drugim lekovima. U raspodeli lekova u organizmu značajnu ulogu igraju proteini plazme kao i stepen i afinitet kojim se pojedini lekovi vezuju za proteine plazme. ASK ima visok afinitet za vezivanje za proteine plazme, i ukoliko se primeni u kombinaciji sa valproinskom kiselinom istiskuje je iz lek-protein veze čime se povećava slobodna frakcija valproinske kiseline i rizik od pojačanog ispoljavanja neželjenih dejstava (35). NSAIL stupaju u interakcije, u procesu metabolizma, sa lekovima koji inhibiraju izoenzim CYP2C9 poput flukonazola i amjodarona. Inhibicijom metabolizma NSAIL povećane su njihove koncentracije u krvi kao i rizik od pojave prvenstveno krvarenja. Od posebnog značaja su ove interakcije kada pacijent u terapiji primenjuje i varfarin koji je takođe substrat za CYP2C9. U tom slučaju interakcija NSAIL i varfarina postaje farmakodinamska i farmakokinetička, a verovatnoća krvarenja se povećava (27). Farmakokinetička interakcija u procesu ekskrecije leka opisana je između NSAIL i metotreksata. Mehanizam interakcije zasniva se na smanjenoj produkciji prostaglandina, posledično smanjenoj prokrvljenosti bubrega i onemogućenoj ekskreciji metotreksata. Međutim, treba istaći da ova interakcija klinički značaj postiže kada se metotreksat primenjuje u visokim dozama u hematološkim i onkološkim indikacijama, dok se primena doze do 25 mg metotreksata nedeljno, u terapiji reumatoidnog artritisa smatra bezbednom (27,35). Najznačajnije interakcije NSAIL prikazane su u Tabeli II.

Tabela II Najvažnije klinički značajne interakcije nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Table II Most important clinically relevant interactions with non-steroidal antiinflammatory drugs

Mogući neželjeni ishod interakcije	Lekovi koji stupaju u interakciju
Krvarenje	antiagregacioni lekovi, alkohol, DOAK, varfarin, ASK, biljni lekovi/suplementi (mačja kandža, ginkgo), SSRI, SNRI, kortikosteroidi, glukozamin, pentoksifilin, TCA
Renalna insuficijencija	ciklosporin, ACEI/ARB,
Smanjena efikasnost lekova koji stupaju u interakciju sa NSAIL	antihipertenzivi, diuretici, latanoprost,
Povećan rizik od neželjenih reakcija NSAIL	vorikonazol, resveratrol,
Povećan rizik od neželjenih reakcija na lekove koji stupaju u interakciju sa NSAIL	metotreksat, litijum, bisfosfonati, digoksin, haloperidol, hinoloni, sulfasalazin, takrolimus,

ACEI – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora II; ASK – acetilsalicilna kiselina; DOAK – direktni oralni antikoagulansi; SNRI – inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina; SSRI – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina; TCA – triciklični antidepresivi

ACEI – angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARB – angiotensin II receptor blockers; ASK – acetylsalicylic acid; DOAK (DOAC) – direct oral anticoagulants; SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors; TCA – tricyclic antidepressants

Paracetamol

Paracetamol ima analgetička i antipiretička svojstva a zbog svog povoljnog bezbednosnog profila primenjuje se u terapiji brojnih stanja poput glavobolje, bola različite etiologije, prehlade i gripa. U poređenju sa opioidnim analgeticima i NSAIL potencijal za stupanje u interakcije paracetamola je najmanji.

U literaturi su opisane interakcije paracetamola sa vakcinama. Mehanizam interakcije je najverovatnije zasnovan na supresiji inflamatornog odgovora koji predstavlja važnu komponentu odgovora na vakcinu. Međutim, literaturni podaci o interakciji paracetamola sa vakcinama su oprečni i nije poznato kakav je njen klinički značaj. Stoga se pacijentima i roditeljima, čija se deca podvrgavaju vakcinaciji, preporučuje da paracetamol ne primenjuju profilaktički ali ta preporuka se ne odnosi na lečenje povišene temperature nakon primljene vakcine (36-39).

Pacijentima je potrebno skrenuti pažnju na to da ne primenjuju alkohol u kombinaciji sa paracetamolom tokom trajanja terapije, s obzirom na to da istovremena primena povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola. Smatra se da hronična primena alkohola dovodi do indukcije izoenzima CYP2E1 koji učestvuje u stvaranju metabolita paracetamola koji je u većim koncentracijama hepatotoksičan (40,41). Povećan rizik od hepatotoksičnosti paracetamola mogu uzrokovati i lekovi koji sprečavaju njegovu glukuronidaciju i izlučivanje kao i lekovi koji inhibiraju izoenzim CYP3A4 (42,43). Nasuprot tome, induktori CYP3A4 mogu smanjiti efikasnosti paracetamola ali i povećati koncentraciju hepatotoksičnih metabolita. Najvažnije interakcije paracetamola prikazane su u Tabeli III.

Tabela III Najvažnije klinički značajne interakcije paracetamola

Table III Most important clinically relevant drug interactions with paracetamol

Mogući neželjeni ishod interakcije	Lekovi koji stupaju u interakcije
Hepatotoksičnost	alkohol, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton
Smanjena efikasnost paracetamola	karbamazepin, fenobarbiton
Povećan rizik od neželjenih reakcija	varfarina i fenilefrina
Smanjena efikasnost	lamotrigina
Izostanak efikasnosti	vakcina

Zaključak

Opioidni i neopioidni analgetici mogu stupati u brojne farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije koje za posledicu mogu imati smanjenu efikasnost ili povećan rizik od neželjenih dejstava. Potrebno je da farmaceuti poznaju najvažnije interakcije ovih lekova i savetuju pacijente o načinima izbegavanja neželjenih ishoda interakcija.

Literatura:

1. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1675-81.
2. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74.
3. Becker ML, Visser LE, van Gelder T, Hofman A, Stricker BH. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. *Drugs Aging*. 2008;25:145-52.
4. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45:643-53.
5. Tatro D. *Drug Interaction Facts 2014: The Authority on Drug Interactions* Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
6. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370:185-91.
7. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48:133-43.
8. Bitter K, Schlender JF, Woltersdorf R. Arzneimittelinteraktionen im Alter. *Internist*. 2016;57:728-34.
9. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:6-14.
10. Lexi-Comp Online, Lexi-Interact. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions, Minneapolis. <http://online.lexi.com/lco/action/interact>. pristupljeno bazi septembra 2018.
11. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5255-67.
12. World Health Organization . *Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.
13. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) European Association for Palliative Care (EAPC) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-e68.
14. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med*. 2011;25:442-53.
15. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol*. 2000;18:1780-99.
16. Smyth E, Egan TD Apneic oxygenation associated with patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 1998;10:499-501.
17. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-5.
18. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.

19. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147–F148.
20. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:871–4.
21. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434–41.
22. Roskopf D, Kroemer HK, Siegmund W. Pharmacokinetic problems in clinical practice: role of drug transporters. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:345–56.
23. Groenendaal D, Freijer J, de Mik D, Bouw MR, Danhof M, de Lange EC Population pharmacokinetic modelling of non-linear brain distribution of morphine: influence of active saturable influx and P-glycoprotein mediated efflux. *Br J Pharmacol* 2007;151(5):701–712.
24. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:23–6.
25. Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. Duality of the analgesic effect of tramadol in humans. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:2241–3.
26. Pearson EC, Woosley RL QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:747–53.
27. Syhr KM, Oertel BG, Geisslinger G. Drug interactions in pain therapy. *Schmerz*. 2015;29:595–603.
28. Aasmundstad TA, Størset P. Influence of ranitidine on the morphine-3-glucuronide to morphine-6-glucuronide ratio after oral administration of morphine in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1998;17:347–52.
29. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med* 2002;20:165–9.
30. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1307–13.
31. Zheng L, Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochem Biophys*. 2014;69:209–11.
32. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, Coderch J. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy". *Nefrologia*. 2015;35:197–206.
33. Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Deutsch Arztebl Int*. 2012;109:546–55.
34. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809–17.
35. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:462–85.

36. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R et al. Effect of Prophylactic Paracetamol Administration at Time of Vaccination on Febrile Reactions and Antibody Responses in Children: Two Open-Label, Randomised Controlled Trials,” *Lancet*, 2009, 374:1339-50.
37. Long SS, Deforest A, Smith DG, et al. Longitudinal Study of Adverse Reactions Following Diphtheria-tetanus-pertussis Vaccine in Infancy, *Pediatrics*. 1990;85:294-302.
38. Aoki FY, Yassi A, Cheang M, et al. Effects of Acetaminophen on Adverse Effects of Influenza Vaccination in Health Care Workers. *CMAJ*.1993;149:1425-30.
39. Gross PA, Levandowski RA, Russo C, et al. Vaccine Immune Response and Side Effects with the Use of Acetaminophen with Influenza Vaccine, *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1:134-8.
40. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res* 2013;30:2174–87.
41. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995;346:547–52.
42. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998;279:657-62.
43. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:371-4.

Clinically important drug interactions with opioid and non-opioid analgesics

Sandra Vezmar Kovačević^{1*}, Katarina Vučićević¹,
Valentina Topić Vučenović², Zvezdana Rajkovača³,
Branislava Miljković¹

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² University of Banja Luka – Faculty of Medicine, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

³ University Clinical Centre of the Republic Srpska, Institute of Nuclear Medicine and Thyroid Gland Disease, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

*Corresponding author: e-mail: sandra.vezmar-kovacevic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Patients often seek advice from doctors and pharmacists about pain treatment. Opioid and non-opioid analgesics are the most commonly used drugs in the treatment of pain, but they have potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic drug-drug interactions. The risk of central nervous system depression and respiratory depression is increased if opioid analgesics are used with anxiolytics, first-generation antihistamines, and antidepressants. Serotonin syndrome can occur if tramadol and fentanyl are used with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and noradrenaline inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, etc. Decreased elimination of opioid analgesics as a consequence of CYP2D6 and CYP3A4 isoenzyme inhibition can result in their increased efficacy but sedation and respiratory depression have also been reported.

Caution is needed when non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used concomitantly with other drugs that cause bleeding such as anticoagulants and SSRIs or drugs that decrease the elimination of NSAIDs by inhibition of CYP2C9. NSAIDs can antagonize the effect of antihypertensives, and interaction with angiotensin-converting enzyme inhibitors may result in renal failure.

In comparison with opioid analgesics and NSAIDs, paracetamol has the lowest potential for clinically significant interactions. The prophylactic administration of paracetamol after vaccination should be avoided and patients should be advised not to use alcohol during therapy.

Key words: clinically important drug interactions, opioid and non-opioid analgesics, mechanism of interaction, pharmacists
