Uloga ljekarnika u sprečavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina

Pogačić, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:719013

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Andrea Pogačić

Uloga ljekarnika u sprečavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ive Mucalo i suvoditeljstvom dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Zahvaljujem se svojim fantastičnim mentoricama doc. dr. sc. Ivi Mucalo i dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na uloženom trudu, stručnom vodstvu, prenesenom znanju, iskustvu i savjetima te svoj pomoći koju su mi nesebično pružile prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala Vesni i Vladimiru, koji su, kako su potvrdila najnovija znanstvena istraživanja, najbolji roditelji u povijesti čovječanstva.

Hvala svim prijateljima i kolegama na nezaboravnim trenutcima između fakultetskih obaveza.

Hvala Slavenu na svoj ljubavi i podršci, te na onom najvažnijem, a tu su brojevi koji su mi zadali puno muke dok ih on nije magično stvorio u donjem desnom kutu na stranicama koje slijede.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. NUSPOJAVE 1

1.1.1. POGREŠNA UPORABA 3

1.1.2. ZLOUPORABA 3

1.2. KODEIN 4

1.2.1. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA KODEINA 4

1.2.2. NUSPOJAVE KODEINA 7

1.2.2.1. NUSPOJAVE KODEINA U REPUBLICI HRVATSKOJ 10

1.2.3. ZLOUPORABA I POGREŠNA UPORABA KODEINA 13

1.2.3.1. KATEGORIZACIJA ZLOUPORABE TVARI 14

1.3. REGULATORNI STATUS KODEINA 15

2. OBRAZLOŽENJE TEME 23

3. MATERIJALI I METODE 24

4. REZULTATI I RASPRAVA 25

4.1. ULOGA LJEKARNIKA U SPREČAVANJU RAZVOJA OVISNOSTI O KODEINSKIM PRIPRAVCIMA 25

4.1.1. SAVJETOVANJE, EDUKACIJA I PODIZANJE SVIJESTI PACIJENATA 26

4.1.2. IDENTIFIKACIJA FAKTORA RIZIKA ZA ZLOUPORABU I POGREŠNU PRIMJENU KODEINSKIH PRIPRAVAKA 26

4.1.2.1. RIZIČNI ČIMBENICI I MOTIVI ZA NASTANAK POGREŠNE PRIMJENE KODEINA 27

4.1.2.2. KARAKTERISTIKE I OBRASCI PONAŠANJA PACIJENATA KOJI POGREŠNO KORISTE I ZLOUPOTREBLJAVAJU KODEIN 28

4.1.3. PREVENCIJA POGREŠNE UPORABE, ZLOUPORABE I RAZVOJA OVISNOSTI TE MODELI SPREČAVANJA I/ILI RJEŠAVANJA OVISNOSTI O KODEINU 31

4.1.4. IZDAVANJE KODEINSKIH PRIPRAVAKA 32

4.2. REGULATORNE MJERE MINIMIZACIJE RIZIKA 33

4.3. PRAĆENJE PACIJENATA KOJI KORISTE PRIPRAVKE S KODEINOM 35

5. ZAKLJUČCI 38

6. LITERATURA 39

7. SAŽETAK / SUMMARY 42

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA 43

BASIC DOCUMENTATION CARD 44

1. UVOD

1.1. Nuspojave

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, a uključuje reakcije koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, kao i one koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (uključujući medikacijske pogreške, predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešnu primjenu i zlouporabu) te profesionalnu izloženost. (Zakon o lijekovima, 2013; Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013).

Nuspojave mogu biti ozbiljne i neozbiljne. Nuspojava se smatra ozbiljnom ako je dovela do: smrti osobe, po život opasnog stanja, potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja, trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti, razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja. Nuspojave koje ne ispunjavaju navedene kriterije smatraju se neozbiljnima (Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013). S obzirom na težinu, nuspojave mogu biti blage (ne ometaju bolesnika u svakodnevnom funkcioniranju), umjereno teške (ometaju bolesnika u svakodnevnom funkcioniranju) i teške (onemogućavaju bolesnika u svakodnevnom funkcioniranju). Prema mehanizmu nastanka, nuspojave lijekova dijele se u sedam skupina od kojih su od najvećeg značenja prve tri skupine (tablica 1) (Francetić i sur., 2015; Francetić i Vitezić, 2014).

Tablica 1. Skupine nuspojava lijekova prema mehanizmu nastanka

Skupina	**Mehanizam nastanka/opis**
Tip A	Farmakodinamičke nuspojave koje su posljedica povećanog farmakološkog učinka primijenjenog lijeka, predvidljive su i ovise o dozi. Učestalost ovog tipa nuspojava je visoka, mortalitet je nizak, a liječe se prilagodbom doze lijeka. Primjeri: visoka koncentracija lijeka u plazmi (usporen metabolizam, usporena eliminacija), povećana osjetljivost receptora, povećan broj receptora

Tip B	Nuspojave neovisne o osnovnom farmakološkom učinku, posljedica su imunoloških reakcija ili genskih razlika među bolesnicima, neočekivane su i niska im je učestalost, a mortalitet je visok. Liječe se obustavom primjene lijeka. Primjeri: aplastična anemija i poremećaj u sintezi DNA (kloramfenikol), kolestatički ikterus (oralni kontraceptivi)
Tip C	Porast učestalosti određene bolesti tijekom primjene određenog lijeka (tzv. statistički učinak). Mehanizam tog tipa nuspojava je nepoznat, dugo je vrijeme latencije i nije moguća eksperimentalna reprodukcija. Primjeri: porast učestalosti malignih bolesti opažen u multicentričnoj studiji prevencije ishemijske bolesti srca u bolesnika koji su uzimali klofibrat
Tip D	Odgođene nuspojave koje se pojavljuju nakon prestanka primjene lijeka. Primjeri: kancerogenost i teratogenost
Tip E	Nuspojave koje se pojavljuju nakon obustave lijeka Primjeri: simptomi ustezanja koji se javljaju nakon prestanka primjene benzodiazepina, akutni infarkt miokarda nakon naglog prestanka uzimanja beta blokatora
Tip F	Neuspjeh liječenja
Tip G	Nuspojave koje uzrokuju ireverzibilna genetička oštećenja

Posljednjih nekoliko desetljeća brojne studije su pokazale visoku učestalost morbiditeta i mortaliteta uzrokovanih lijekovima. Kao predisponirajući čimbenici za nastanak nuspojava navode se metabolički profil bolesnika, spol (češće u žena), dob (veća učestalost poslije 60. godine života), oštećenje funkcije bubrega ili jetra. Broj pacijenata koji su razvili nuspojave je vrlo velik. Učestalost nuspojava iznosi 10-20% te se one smatraju čestim uzrokom hospitalizacija (2,5-8%) i smrtnosti (0,01-0,1%) pacijenata (Francetić i Vitezić, 2014). Liječenje nuspojava predstavlja veliki financijski teret za zdravstvo te se u nekim zemljama troši čak 15-20% bolničkog proračuna na liječenje stanja uzrokovanih nuspojavama. Također, veliki problem povezan s primjenom lijekova u okviru nuspojava predstavljaju i zlouporaba, pogrešna uporaba i medikacijske pogreške (www.halmed.hr).

1.1.1. Pogrešna uporaba

Pogrešna uporaba (engl. misuse) lijeka uključuje neispravno, ali legitimno korištenje lijeka u medicinske svrhe. Implicira korištenje izvan prihvatljivih medicinskih smjernica prilikom samoliječenja, u smislu korištenja viših doza i/ili duljeg vremenskog perioda od preporučenog. Također, uključuje i korištenje lijeka u druge svrhe od onih za koje je namijenjen.

Lijekovi najčešće povezani s visokim rizikom pogrešne uporabe uključuju uglavnom analgetike, antihistaminike, benzodiazepine i Z-lijekove, antipsihotike, antikonvulzive, stabilizatore raspoloženja i opioide. Glavni pokretači pogrešne uporabe lijekova su samoliječenje, neprikladno propisivanje lijekova, farmaceutski marketing, rekreacijsko konzumiranje te zabluda o sigurnosti lijekova, pogotovo onih u bezreceptom statusu.

1.1.2. Zlouporaba

Zlouporaba lijeka (engl. abuse) je trajna ili povremena hotimična pretjerana uporaba lijeka koja je praćena štetnim fizičkim i/ili psihičkim učinkom (Zakon o lijekovima, 2013).

Termini zlouporaba i pogrešna uporaba često se koriste kao sinonimi, no važno je razlikovati pogrešnu uporabu koja pojednostavljeno predstavlja neispravno korištenje lijeka od zlouporabe koja često uključuje namjerno korištenje lijeka s ciljem izazivanja određenih učinaka (primjerice euforični učinak izazvan kodeinom).

1.2. Kodein

Kodein ili 3-metilmorfin je fenantrenski derivat ekstrahiran iz opija koji se koristi kao analgetik, antidijaroik te kao lijek za supresiju kašlja. U prirodi ga pronalazimo u biljci maka, *Papaver somniferum* i *P. album*, a komercijalno se sintetizira metilacijom morfina (Katzung i sur., 2011).

Indikacije kodeina uključuju liječenje blage i umjereno teške boli te simptomatsko liječenje neproduktivnog kašlja. Pokazao se učinkovitim i kod akutne nocireceptivne boli, posebice u kombinaciji s drugim analgeticima kao što je paracetamol (www.halmed.hr).

Kodein treba koristiti u najmanjoj učinkovitoj dozi tijekom najkraćeg mogućeg perioda. Srednja pojedinačna doza iznosi 30 mg, a smije se uzeti do 4 puta dnevno, u intervalima ne kraćim od 6 sati (maksimalna dnevna doza ne smije prekoračiti 240 mg) (www.halmed.hr). Korištenje kombiniranih pripravaka koji sadrže kodein i neopioidne analgetike preporuča se samo kada sam neopioidni analgetik nije djelotvoran (Nielsen i sur., 2015).

1.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika kodeina

Farmakodinamika

Kodein je slabi do srednje jaki opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. Svoj učinak postiže vezanjem na opioidne μ-receptore sparene s G-proteinima koji se nalaze u onim regijama mozga i kralježničke moždine u kojima se odvijaju prijenos i modulacija osjeta boli. Putem te interakcije G-proteini utječu na otvaranje ionskih kanala mijenjajući količinu raspoloživih unutarstaničnih kalcijevih iona i fosforilaciju proteina. Zatvaraju se voltažni kalcijski kanali na presinaptičkim živčanim završecima čime se smanjuje otpuštanje neurotransmitera, te se naknadno hiperpolariziraju otvaranjem kalijevih kanala čime se inhibiraju postsinaptički neuroni. Osim analgezije, drugi učinci kodeina poput euforije, tjelesne ovisnosti i supresije kašlja uglavnom su rezultat djelovanja na μ-opioidne receptore (Katzung i sur., 2011). Do analgetskog učinka kodeina dolazi putem njegove konverzije u morfin.

Farmakokinetika

Kodein je kratkodjelujući opioidni analgetik koji se najčešće uzima oralnim putem. Dobro se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Nakon oralne primjene bioraspoloživost mu je 30-40%, a maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 1-2 sata. Poluvrijeme života u plazmi mu iznosi 2,5-3,5 sati, dok analgetički učinak traje 4-6 sati. Kodein se ne vezuje za proteine plazme i ne akumulira se u tkivima. Prolazi krvno-moždanu barijeru. Volumen distribucije mu iznosi 2,6 L/kg. Metabolizira se u jetrima i u manjem obimu u mozgu, pretvarajući se u polarne metabolite koji se zatim izlučuju bubregom. Glavni metabolički put je glukuronidacija u kodein-6-glukuronid (C6G) pomoću UGT2B7 koja je odgovorna za 50–70% metabolita kodeina, te demetilacija putem CYP3A4 u norkodein (NC), koja predstavlja 10-15% ukupnog metabolizma kodeina. Glavnim aktivnim metabolitom odgovornim za analgeziju smatra se morfin koji nastaje O-demetilacijom kodeina pomoću CYP2D6. Premda je to minorni metabolički put kodeina vrlo je važan za analgetske učinke. Drugi metaboliti detektirani u ljudi uključuju norkodein-6-glukuronid, normorfin, morfin-6-glukuronid i morfin-3-glukuronid. Čini se da centralni živčani učinci kodeina nisu samo rezultat djelovanja morfina jer neki klinički učinci kodeina perzistiraju neovisno o stvaranju morfina. Dodatnu aktivnost ima najvjerojatnije kodein-6-glukuronid uz mogući doprinos i norkodeina te osnovnog lijeka. Stoga se metabolizam putem CYP3A4 ne treba zanemariti budući da može rezultirati stvaranjem aktivnih metabolita s analgetskim svojstvima. Dodatno, taj glavni metabolički put može biti i pod utjecajem CYP3A4 inhibitora koji mogu pojačati toksične učinke.

Kao što je ranije rečeno, najvažniji metabolički put je O-demetilacija kodeina putem CYP2D6 kojim nastaje morfin. Količina tako nastalog morfina je vrlo varijabilna i može iznositi 0-15% ukupne biotransformacije kodeina te je pod značajnim genetičkim utjecajem. Ta se varijabilnost može objasniti postojanjem velikog broja varijantnih alela gena CYP2D6 (više od 80) koji moduliraju metabolički kapacitet i posljedično fenotipsku raznolikost između populacija. Aleli CYP2D6 mogu biti "divlji" (normalna funkcija), sa smanjenom funkcijom ili nefunkcionalni. Pojedinci s dva alela divljeg tipa imaju normalnu enzimsku aktivnost i nazivaju se brzim metabolizatorima (engl. Extensive Metabolizers - EMs). Spori odnosno slabi metabolizatori (engl. Poor metabolizers - PMs) imaju dva inaktivna alela i posljedično smanjenu hidroksilaciju više skupina lijekova. Vrlo brzi metabolizatori (engl. Ultra-rapid metabolizers - UMs) su nosioci duplikacija ili multiplikacija aktivnih gena CYP2D6. Globalna raspodjela vrlo brzih metabolizatora varira od 0,5% do 1% u kineskoj i japanskoj

populaciji do 29% u etiopskoj. U bjelačkoj populaciji učestalost je od 1-10%. Za europske populacije ta se učestalost kreće od 1-2 % u sjevernoeuropskim zemljama do 10% u zemljama mediteranskog područja. U Republici Hrvatskoj (RH) je ustanovljena učestalost vrlo brzih metabolizatora od oko približno 4% i sporih metabolizatora od oko 3,5% (Božina i sur., 2003). Učestalost sporih metabolizatora u drugim populacijam iznosi i do 10%. Testovi za genetičku analizu varijantnih alela gena CYP2D6 dostupni su i u RH te se provode u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb.

Smatra se da je farmakokinetski sustav u djece potpuno zreo do njihove 12 godine života. Relativno je malen broj studija koje su istražile farmakokinetiku kodeina u djece. Uporaba bilo kojeg opioida u djece predstavlja rizik od razvoja centralne respiratorne depresije i smatra se da kodein ima lošiji sigurnosni profil u usporedbi s drugim lijekovima u klasi jer je njegova pretvorba u morfin nepredvidivog tijeka. Genetička varijabilnost metaboličkog sustava CYP450 2D6 ima važan utjecaj na učinke kodeina, kako na učinkovitost tako i na nuspojave. U sporih/slabih metabolizatora učinak može biti ograničen-malen. Brzi i vrlo brzi metabolizatori imaju veći rizik od intoksikacije morfinom, a postoje izvješća i o fatalnim nuspojavama.

Pri primjeni istih doza kodeina uočene su značajno više koncentracije morfina u vrlo brzih metabolizatora u odnosu na brze metabolizatore. Tako se navodi povećanje izloženosti i za 1,5 puta u UM; drugim riječima za UM doza od 30 mg kodeina imat će iste učinke kao i doza od 45 mg u EM. Međutim, većina autora smatra da se na osnovi genotipa UM ne može točno predvidjeti razina morfina. Kao razloge navodi se polimorfizam enzima UGT (UGT2B7, UGT1A) koji sudjeluju u glukuronidaciji kodeina i morfina. Nadalje se navodi da polimorfizam transportnog proteina, P-glikoproteina, kodiran genom MDR1 (ABCB1), također utječe na bioraspoloživost kodeina i morfina. Osim navedenog, na učinak kodeina i morfina utjecaj imaju i polimorfizmi gena opioidnog receptora μ1 (OPRM1). Stoga najnovije smjernice ne preporučuju prilagodbu doze prema genotipu, već preporučuju da se u nosioca genotipa UM izbjegava upotreba kodeina zbog povećanog rizika od razvoja toksičnih učinaka. Također se preporučuje izbjegavati primjenu tramadola. Preporuka je primjenjivati alternativne analgetike poput morfina ili neopioidnih analgetika (Crews i sur., 2012).

Kodein se izlučuje uglavnom urinom kao konjugirani kodein (oko 70%), kao norkodein ili morfin koji mogu biti u slobodnom ili konjugiranom obliku, normorfin i hidrokodon. Sasvim

mali postotak kodeina i njegovih metabolita zamijećeni su u fecesu. Poluvrijeme izlučivanja mu iznosi 2-4 sata.

1.2.2. Nuspojave kodeina

Nuspojave kodeina gotovo uvijek su posljedica interakcije kodeina i njegovih metabolita s μ-opioidnim receptorima. Pri oralnim dozama kodeina od 30-60 mg vrlo česte nuspojave su pospanost i mučnina te konstipacija, dok pri višim dozama može doći do respiratorne depresije i bronhospazma. Kodein uzrokuje glavobolju, omaglicu i konfuziju te stoga utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, osobito ukoliko se primjenjuje istodobno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava. Učinak kodeina na središnji živčani sustav ovisan je o dozi, načinu primjene, prijašnjem korištenju i genetičkim faktorima pacijenata. Učinci ovisni o dozi uključuju zamućenje vida, promjene raspoloženja, razvoj ovisnosti, pruritus, mučninu i povraćanje, konstipaciju, pospanost, miozu, bradikardiju, tahikardiju, smanjenu frekvenciju disanja, znojenje, suha usta, retenciju urina, nesanicu i glavobolju. Pri vrlo visokim oralnim dozama kodeina, intravenskoj primjeni ili primjeni u kombinaciji s alkoholom i psihotropnim lijekovima može doći do razvoja sindroma toksičnosti kodeina. Ozbiljni štetni učinci uključuju respiratornu depresiju i puno rjeđe cirkulatornu depresiju, prestanak disanja, šok i prestanak rada srca. Ti učinci mogu biti puno izraženiji nakon ponovljenih doza kodeina i postoje dokazi koji upućuju na činjenicu da se ozbiljni ili fatalni učinci povezuju s nakupljanjem morfina, čak i u bolesnika koji nisu bili vrlo brzi metabolizatori. Kodein se često koristi kod liječenja glavobolje i migrene, pogotovo u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim analgeticima i/ili paracetamolom koji se nalaze u bezreceptnom režimu. Pri ponovljenoj dnevnoj uporabi duljoj od 3 dana glavobolje i migrene se mogu pogoršati, odnosno javlja se glavobolja uzrokovana prekomjernom, produljenom i pogrešnom uporabom lijeka. Pri produljenom korištenju viših doza kodeina može doći do razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti (Van Hout i sur., 2014). Sedacija, osjećaj zadovoljstva, opuštenost, mišićna relaksacija i euforija učinci su kodeina na centralni živčani sustav koji potenciraju pogrešnu uporabu i zlouporabu (Iedema, 2011).

Tolerancija

Pri učestaloj primjeni terapijskih doza kodeina postupno dolazi do smanjenja učinkovitosti lijeka, što nazivamo *tolerancijom,* te da bi se postigao početni odgovor, moraju se primjenjivati sve veće doze lijeka. Tolerancija na kodein rezultat je brojnih mehanizama koji uključuju fiziološke prilagodbe receptora, smanjeni afinitet lijeka za opioidne receptore i postupno smanjenje broja receptora na površini stanica (prilagodba naniže; engl. down-regulation). To znači da će pacijenti koji su razvili toleranciju na kodein za učinkovitu analgeziju morati uzimati više doze lijeka. Isto tako, razvoj tolerancije omogućit će uzimanje viših doza bez opasnosti od razvoja respiratorne depresije koja bi se razvila kod netolerantnih pacijenata (Van Hout i sur., 2014).

Fizička ovisnost

Razvoj tolerancije zbog ponavljane primjene kodeina koji djeluje na μ-opioidne receptore uvijek prati i razvoj fizičke ovisnosti. Prestanak primjene kodeina dovodi do razvoja karakterističnog sindroma ustezanja ili apstinencije. Znakovi i simptomi ustezanja uključuju rinoreju, pojačano suzenje očiju, zijevanje, zimicu, naježenu kožu (piloerekciju), hiperventilaciju, hipertermiju, midrijazu, bolove u mišićima, povraćanje, anksioznost i agresivnost. Brojnost i jačina znakova i simptoma ovise o stupnju fizičke ovisnosti koja se razvila. U prosijeku, znakovi ustezanja obično se pojavljuju unutar 6-10 sati od zadnje primijenjene doze, a vršni su učinci vidljivi nakon 36-48 sati nakon čega većina znakova i simptoma nestaje. Simptomi u potpunosti nestaju nakon 8-10 dana (Van Hout i sur., 2014).

Indiferentnost prema raznim podražajima, sedacija i euforija, koje obično uzrokuje kodein, pridonose njegovoj kompulzivnoj uporabi u sve višim dozama i vremenskom razdoblju duljem od onog koje je medicinski opravdano. Rizik od stvaranja ovisnosti važna je okolnost koju treba uzeti u obzir pri terapijskoj uporabi kodeina. No, unatoč tom riziku, ne smije se uskratiti odgovarajuće olakšanje boli samo zbog toga što kodein ima potencijal za stvaranje ovisnosti. Kako bi se problemi kao što su tolerancija i ovisnost smanjili na najmanju moguću mjeru potrebno je definirati terapijske ciljeve prije početka liječenja kodeinom. Kada se ustanovi djelotvorna doza, treba pokušati ograničiti doziranje na tu razinu (Katzung i sur., 2011).

Nuspojave kombiniranih analgetika koji sadrže kodein

U kliničkim studijama utvrđene su nuspojave povezane s dugotrajnom i prekomjernom pogrešnom uporabom kombiniranih analgetika koji uz kodein sadrže nesteroidne protuupalne analgetike (ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu) ili paracetamol (Van Hout i sur., 2014). Ozbiljne posljedice ovakve primjene su gastrični ulkus, gastrointestinalno krvarenje, stenoza pilorusa, anemija uzrokovana gubitkom krvi zbog gastrointestinalnog krvarenja, hepatotoksičnost, hipokalijemija, mišićna slabost te upalne bolesti crijeva. Kontrakcija žučnog mjehura i suženja bilijarnog sfinktera uzrokuju povećani pritisak na žučni trakt što posljedično može rezultirati pojačavanjem bolova u bolesnika sa žučnim kamencima. Konvulzije i acidoza nuspojave su povezane s kodeinom i antihistaminicima u lijekovima za liječenje kašlja (Van Hout i sur., 2014, Nielsen i Van Hout, 2015). Kod kombiniranih analgetika doza kodeina je mala, pa je i smanjena mogućnost izazivanja nuspojava, ali pojačava djelovanje neopioidnog analgetika za gotovo 40% (Francetić i sur., 2015). Prema uputama proizvođača nuspojave koje mogu izazvati kombinirani analgetici ovisno o aktivnoj tvari su sljedeće: paracetamol može izazvati poremećaje krvi i limfnog sustava (trombocitopenija, agranulocitoza), poremećaje imunološkog sustava (anafilaksija), poremećaje kože i potkožnog tkiva (svrbež, angioedem, Stevens Johnosnov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) poremećaje dišnog sustava (bronhospazam), poremećaje jetre i žuči (poremećaj funkcije jetre); kofein može uzrokovati poremećaje središnjeg živčanog sustava (omaglica, nervoza); kodein može uzrokovati psihijatrijske poremećaje (nakon dugotrajne uporabe lijeka može se razviti ovisnost), poremećaje probavnog sustava (mučnina, povraćanje, konstipacija, dispepsija, suha usta), poremećaje živčanog sustava (omaglica, pogoršanje glavobolje povezane s dugotrajnom primjenom, mamurnost), poremećaje kože i potkožnog tkiva (svrbež, znojenje); propifenazon može uzrokovati poremećaje krvi i limfnog sustava (agranulocitoza), poremećaje kože i potkožnog tkiva (crvenilo, urtikarija), poremećaje probavnog sustava (mučnina, povraćanje, nadutost, abdominalna bol), poremećaje imunološkog sustava (anafilaksija) te poremećaje živčanog sustava (omaglica, glavobolja, mamurnost) (www.halmed.hr).

1.2.2.1. Nuspojave kodeina u Republici Hrvatskoj

Prikaz smrtnog slučaja

Opis slučaja koji slijedi preuzet je iz rada: Petrovečki V, Čarapina M, Strinović D, Kovačić Z, Nestić M, et al. Dental discoloration and erosion resulting from addiction to compound analgesics. Acta-Stomatol-Croatica 2011; 45(4) 287-294.

U Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku dovezeno je mrtvo tijelo 35-godišnjeg muškarca na obdukciju. Pacijent je umro nakon što je primljen na bolničko liječenje. Anamnestički podaci pokazivali su ovisnost o Plivadonu®, navodno od djetinjstva, a dnevno je trošio i do četiri pakiranja tableta (40 komada). Povremeno je bio liječen psihijatrijski i uzimao je antidepresive. Prema riječima članova obitelji, posljednjih mjeseci gotovo nije jeo niti pio, bio je nepokretan i slabo je komunicirao. U povijesti bolesti opisuje se kao izrazito pothranjen, a prilikom pregleda bio je bez svijesti, površno je i plitko disao, koža i vidljive sluznice bile su blijedožute. Auskulatorno čuli su se hropci i plitko disanje. Akcija srca bila je jedva čujna, a krvni tlak nemjerljiv. Pacijent je preminuo unatoč reanimaciji. Provedena je obdukcija. Vanjskim pregledom mrtvog tijela ustanovljena je izrazita pothranjenost (kaheksija) i zaležajni vrijed (dekubitus) u predjelu križa. Unutarnjim pregledom uočene su erozije sluznice želuca i kronični vrijed u području dvanaesnika. Osim toga, pronađena je obostrana gnojna upala pluća s velikim gangrenoznim žarištem u gornjem režnju lijevoga plućnog krila, što je i bio neposredni uzrok smrti. Pregledom usne šupljine stomatolog je ustanovio dentalne erozije jakog stupnja vidljive na gornjim sjekutićima i gornjem lijevom očnjaku. Zaostali dijelovi dentina na erodiranim zubima bili su diskolorirani, specifične ljubičasto-plavkaste boje. Tijekom obdukcije uzeti su uzorci za patohistološku i kemijsko-toksikološku analizu. Patohistološka analiza potvrdila je gangrenoznu, apscedirajuću upalu pluća, a ustanovljena je i kronična upala jetara te hipoplazija koštane srži. Metodom ekstrakcije na koloni punjenoj smolom XAD-2 obrađeni su uzorci krvi, mokraće, žučne tekućine, tkivo jetara i tkivo bubrega. Tako priređeni ekstrakti analizirani su na plinskom kromatografu s masenim detektorom te je utvrđeno: u krvi 0,66 mg% propifenazona, 1,50 mg% kofeina te kodein u tragovima; u mokraći 0,11 mg% propifenazona, 1,50 mg% kofeina, 0,26 mg% kodeina i paracetamol u tragovima; u žučnoj tekućini 1,03 mg% propifenazona, 1,24 mg% kofeina, 0,06 mg% kodeina i paracetamol u tragovima; u tkivu jetara i bubrega identificirani su propifenazon, kofein, kodein i paracetamol. Uzorak kose i želučanog sadržaja ekstrahiran je organskim otapalom, zatim su dobiveni ekstrakti analizirani na plinskom kromatografu s

masenim detektorom te je utvrđeno: kosa je sadržavala propifenazon i kodein u tragovima; želučani sadržaj je sadržavao propifenazon, kofein, kodein i paracetamol. Provedena je i analiza zuba, te je u ekstraktu zuba dokazana prisutnost propifenazona, paracetamola,kofeina i kodeina. Kvantitativno utvrđene koncentracije djelatnih tvari kombiniranog lijeka nalazile su se u području terapijskih koncentracija.

Kemijsko-toksikološkom analizom ustanovljena je prisutnost svih farmakološki aktivnih tvari koje se prema uputama proizviđača nalaze u tabletama Plivadon® i Caffetin® u biološkim uzorcima – u mokraći, žučnoj tekućini, tkivu jetara i bubrega, želučanom sadržaju i ekstraktu zuba. Pojedine aktivne komponente pronađene su i u uzorcima krvi i kose. Kako su oba lijeka gotovo istovjetnog sastava, nije bilo moguće razlučiti koji je od njih bolesnik uzimao. U svakom slučaju nalaz se poklapa s heteroanamnestičkim podatkom o dugogodišnjem korištenju visokih doza Plivadona® (i do 40 tableta na dan). Popratne pojave pri korištenju paracetamola u terapijskim dozama su rijetke. No, poznato je da velike količine mogu potaknuti nekrozu jetara. Dobro je poznata i nefrotoksičnost visokih doza paracetamola. Manje je poznato da stalno uzimanje povećanih doza može rezultirati razvojem toksičnog hepatitisa i gastrointestinalnim komplikacijama poput erozija, vrijedova, krvarenja i perforacija. Navedene kronične komplikacije, kao posljedica uzimanja visokih dnevnih doza paracetamola, potvrđene su i u opisanom slučaju – pronađen je kronični hepatitis, želučane erozije i vrijed na dvanaesniku. Klinički simptomi su mučnina, povraćanje, anoreksija, gubitak tjelesne mase i dehidracija. Zato se i opća pothranjenost uočena na liječničkom pregledu može povezati s kroničnim uzimanjem kombiniranih lijekova kao što su Plivadon® i Caffetin®. Ovisnost o kodeinu već je dugo poznata, a u literaturi se posljednjih godina opisuju slučajevi ovisnosti o kombiniranim lijekovima s analgetičkim i antipiretičkim učinkom koji sadržavaju kodein kao jednu od komponenti. Zato se može zaključiti da bi i konkretan slučaj mogao biti primjer takve ovisnosti. Naknadno je od obitelji dobiven podatak da je pokojnik u mladosti počeo uzimati lijekove zbog povremenih zubobolja i glavobolje, da bi s vremenom razvio ovisnost o lijekovima. Tijekom kemijsko-toksikološke analize uočena je plavkasta boja ekstrakta zuba. To nameće zaključak da bi aktivne komponente kombiniranog analgetika (Plivadon®, Caffetin®) tijekom kontinuirane primjene u visokim dozama mogle ljubičasto-plavkasto diskolorirati zube (Petrovečki i sur., 2011).

''Purple drank''

Nedavno su se u medijima pojavili natpisi koji upozoravaju na "purpurno zlo", novonastali trend među populacijom adolescenata. Droga, koja se vrlo jednostavno može pripremiti kod kuće naziva se "Purple Drank", a priprema se od gaziranog pića i lijekova koji sadrže kodein, prometazin i dekstrometorfan. Uz to, često se miješa s alkoholnim pićima što taj pripravak čini još opasnijim, a privlačne boje, slatki i primamljivi okus dobiva se ubacivanjem gumenih bombona u napitak. Nacionalna agencija za sigurnu primjenu lijekova i medicinskih proizvoda (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) upozorila je farmaceute i druge zdravstvene djelatnike, pa čak i djelatnike koji rade s mladima, na "Purple Drank". Pozivali su ljekarnike na najveću budnost i nadzor izdavanja lijekova koji sadrže kodein, pogotovo kod izdavanja takvih lijekova mlađim osobama kako bi se pravovremeno uočila zlouporaba. Nacionalna agencija za sigurnu primjenu lijekova i medicinskih proizvoda je apelirala na ljekarnike da prijave sve sumnjive zahtjeve, ali i slučajeve ovisnosti ili zlouporabe koji bi mogli dovesti do hospitalizacije. Fiziološki učinci "Purple Drank"-a na korisnika su osjećaj blage euforije, popraćeni s poremećajem motorike, letargijom, pospanošću, gubitkom osjeta drugih dijelova tijela. Hrvatsko farmaceutsko društvo (HFD), kao nacionalna, samostalna, dobrovoljna strukovna udruga koja okuplja farmaceute u RH apeliralo je na Ministarstvo zdravlja, javnost i zdravstvene stručnjake da se u interesu zdravlja građana Hrvatske odlučno suprotstave liberalizaciji prodaje bezreceptnih lijekova zbog evidentnog rastućeg rizika od zlouporabe spomenutih lijekova kao rekreativne droge (www.farmaceut.org).

Podatci o nuspojavama bezreceptnih kodeinskih pripravaka prijavljeni Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je ukupno 28 prijava nuspojava na bezreceptne lijekove koje sadrže djelatnu tvar kodein. Najveći broj prijava nuspojava odnosio se na reakcije preosjetljivost (n=16) i ovisnost (n=10). Ostale prijave odnosile su se na dispepsiju i pulmonalnu emboliju. Prijavljene reakcije preosjetljivosti su uključivale osip, crvenilo, svrbež, osjećaj gušenja, urtikariju, angioedema i anafilaksiju. U pet slučajeva ovisnosti prijavljena je ovisnost kao jedina nuspojava, u tri slučaja je uz ovisnost prijavljena i glavobolja kao posljedica uzimanja lijeka, u jednom slučaju ovisnost je za posljedicu imala gastroezofagealni refluks i povišen krvni tlak, a u jednom slučaju je ovisnost

uzrokovala smrt zbog višestruke toksičnosti (literaturni slučaj: Petrovečki i sur., 2011). Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je jednu prijavu nuspojava na lijek koji sadrži kodein, a koji se izdaje isključivo na liječnički recept. Navedena prijava uključila je sljedeće nuspojave: konstipaciju, retenciju urina, hematom i povraćanje (www.halmed.hr).

1.2.3. Zlouporaba i pogrešna uporaba kodeina

Zlouporaba i pogrešna uporaba kodeina obuhvaća problematično korištenje lijeka koji sadrži kodein gdje rizici i nuspojave te negativne posljedice nadilaze korisne učinke. To uključuje korištenje kodeina za neodobrene medicinske indikacije, korištenje u višim dozama i u vremenskom periodu duljem od preporučenog. Motivi koji potiču pacijente na zlouporabu i krivu uporabu lijeka su različiti, a zlouporaba i poglavito kriva uporaba kodeina najčešće je povezana sa samoliječenjem fizičke boli koja se javlja učestalo, te željom za psihičkim olakšanjem koje donosi prestanak bolova. Isto tako, kodein se često zloupotrebljava kao rekreacijska droga zbog euforičnog učinka.

Samoliječenje ili automedikacija je izbor i uporaba lijekova za liječenje lakših bolesti ili simptoma koje su pojedinci samostalno prepoznali, uz odgovornu i racionalnu uporabu bezreceptnih (engl. over-the-counter, OTC) lijekova ili medicinskih proizvoda (Svjetska zdravstvena organizacija, WHO). Odgovorno samoliječenje podrazumijeva uporabu bezreceptnih lijekova odobrenih od strane nadležne institucije (HALMED) koji su kvalitetni, sigurni i učinkoviti, ukoliko se primjenjuju prema naputku i odgovarajućem savjetovanju liječnika ili ljekarnika.

Pacijenti koji zloupotrebljavaju ili pogrešno koriste kodein na recept ili kodein koji se izdaje u bezreceptnom statusu najčešće sebe ne smatraju ovisnicima zbog određenog stupnja sigurnosti koje nudi odobravanje lijeka od strane liječnika koji ga je propisao ili ljekarnika koji ga može izdati bez recepta za određene indikacije (www.halmed.hr).

Nuspojave koje nastaju zbog pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina uključuju povećan morbiditet i mortalitet, te utječu na zdravstveni sustav indirektno povećavajući troškove zdravstvene njege (Van Hout i sur., 2015). Posljedica dugotrajne pogrešne uporabe i zlouporabe je razvoj ovisnosti i tolerancije pa pacijent uzima veće doze pripravka kako bi postigao isti učinak. Štetni učinci koji se razvijaju daljnjom uporabom pripravaka s kodeinom

uključuju smanjenu kognitivnu i motoričku sposobnost, povećanu sklonost ozljedama, psihičke smetnje, psihozu i vrlo često kronične glavobolje (www.codemisused.com).

1.2.3.1. Kategorizacija zlouporabe tvari

Potencijal zlouporabe, pogrešne uporabe i ovisnosti o kodeinu u literaturi je vrlo dobro opisan i istražen, dok su zapravo podatci i istraživanja o učestalosti zlouporabe i pogrešne uporabe kodeina u pacijenata kod kojih nema indikacija za korištenje oskudni (Van Hout i sur., 2014). Najčešće se pogrešno koriste i zloupotrebljavaju bezreceptni pripravci koji sadržavaju kodein zbog njihove lake dostupnosti, ali isto tako i krive percepcije pacijenata o njihovoj sigurnosti i neškodljivosti. Pogrešna uporaba i zlouporaba kodeina vrlo često dovode do razvoja nuspojava od kojih je ovisnost najproblematičnija. Američka psihijatrijska organizacija (American Psychiatric Association) pogrešno korištenje, zlouporabu te razvoj ovisnosti o nekoj tvari kategorizira kao poremećaj uporabe tvari, te u svom priručniku Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) navodi kategorije poremećaja uporabe tvari. Poremećaj uporabe tvari očituje se grupom simptoma koji nastaju zbog uporabe određene supstancije koju pojedinac uzima unatoč tomu što nije medicinski opravdano. Navedeno je 11 kriterija prema kojima se definira opseg i jačina poremećaja uporabe tvari:

1. Uzimanje supstancije u većim količinama i dulji vremenski period od preporučenog, odnosno potrebnog vremena za terapiju.
2. Neuspjeli pokušaji prestanka korištenja tvari ili smanjenja doze.
3. Veliki utrošak vremena na nabavu tvari, korištenje tvari i oporavak od korištenja tvari.
4. Želja, žudnja i potreba za upotrebom tvari.
5. Neuspješno obavljanje zadataka na poslu, u školi ili kod kuće zbog korištenja tvari.
6. Korištenje tvari unatoč tome što to uzrokuje probleme u odnosu s drugim ljudima.
7. Odustajanje od važnih socijalnih, profesionalnih i rekreativnih aktivnosti zbog korištenja tvari.
8. Ponovljeno korištenje tvari unatoč tome što to pacijenta dovodi u opasnost.
9. Korištenje tvari unatoč tome što je pacijent svjestan da ima fiziološki ili psihološki problem koji može biti uzrokovan korištenjem te tvari ili se može pogoršati.
10. Pojava tolerancije, odnosno potreba za većom količinom tvari da bi se postigao prijašnji učinak.
11. Razvoj simptoma ustezanja koji se mogu olakšati uzimanjem nove doze tvari.

Dva do tri simptoma upućuju na blagi poremećaj uporabe tvari, četiri do pet simptoma ukazuju na umjereni poremećaj, a šest i više simptoma na ozbiljan poremećaj uporabe tvari (Van Hout i sur., 2014). Važnost navedenih kriterija koji mogu ukazati da pacijent ima poremećaj uporabe tvari počiva na tome da mogu pomoći ljekarniku pri uočavanju pogrešne uporabe i zlouporabe neke tvari kako bi mogao poduzeti određene mjere za sprečavanje istih.

1.3. Regulatorni status kodeina

Formulacije

Kodein dolazi u obliku slobodne baze ili u obliku brojnih soli od kojih se najčešće koristi kodein fosfat koji može egzistirati u različito hidriranim formama. To je najčešće bijeli kristalinični prašak lako topljiv u vodi. Glavna farmaceutska formulacija kodeina su tablete (60%), a dolazi još u obliku kapsula, efervescentnih tableta, sirupa, supozitorija i otopina. Kodein u ljekovitom pripravku može biti jedina aktivna tvar, ali najčešće se nalazi u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima od kojih su najčešći nesteroidni protuupalni analgetici (ibuprofen, acetilsalicilna kiselina) ili paracetamol kako bi se povećao sinergistički učinak tih lijekova (Van Hout i sur., 2014).

Regulatorni status kodeina u svijetu

Kako variraju formulacije u pojedinim državama, tako varira i njihov regulatorni status (tablica 2). Naime, diljem zemalja kodein se nalazi i u receptnom i u bezreceptnom statusu. U prosjeku, pripravci koji sadrže više od 30 mg kodeina po tableti dolaze isključivo kao lijekovi na recept. Bezreceptni status imaju oblici koji sadrže između 8 i 15 mg kodeina po tableti i najčešće su to kombinirani pripravci koji uz kodein sadrže još neke djelatne tvari kako bi se povećao učinak lijeka. Lista bezreceptnih i receptnih pripravaka kodeina navedena je u tablici 2 (Van Hout i sur., 2014).

Tablica 2: Regulatorni status pripravaka koji sadrže kodein u različitim državama svijeta

Država	**Bezreceptni preparati kodeina dostupni u ljekarnama**	**Preparati kodeina dostupni samo na recept u ljekarnama**
Australija	Preparati koji sadrže manje od 12,5 mg kodeina i ne smiju se koristiti dulje od 5 dana.	Preparati koji sadrže više od 12 mg kodeina ili pakiranje lijeka koje pokriva razdoblje terapije dulje od 5 dana.
Austrija	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Belgija	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Bugarska	Kombinirani preparati kodeina dostupni su u bezreceptnom statusu.	Na liječnički recept se izdaju kombinirani pripravci koji sadrže više doze kodeina (oko 30 mg). Kodein kao zaseban ljekoviti oblik nije dostupan.
Češka	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Danska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 9,6 mg kodeina.	Preparati koji sadrže više od 9,6 mg kodeina izdaju se isključivo na liječnički recept.
Estonija	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 8 mg kodeina.	Na liječnički recept izdaju se preparati koji sadrže više od 8 mg kodeina.
Finska	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na

	statusu.	liječnički recept.
Francuska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 20 mg kodeina.	Preparati koji sadrže više od 20 mg kodeina izdaju se na liječnički recept.
Grčka	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Kodein je klasificiran kao ilegalna droga u Grčkoj. Na liječnički recept su dostupna dva kombinirana pripravka koja sadrže kodein.
Hrvatska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 10 mg kodeina.	Preparati koji sadrže više od 10 mg kodeina i preparati koji su namijenjeni za dulje korištenje izdaju se na liječnički recept.
Indija	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Irska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže 8 mg i 12,5 mg kodeina. Preparati koji sadrže kodein ne smiju biti izloženi na vidljivom mjestu pacijentima.	Preparati koji sadrže više doze (15 mg, 30 mg) kodeina izdaju se na liječnički recept.
Island	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Italija	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi pripravci koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Južnoafrička Republika	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani	Preparati koji sadrže više od 10 mg kodeina izdaju se

	pripravci koji sadrže do 10 mg kodeina. Prodaja pripravka koji sadrži kodein mora se evidentirati u ljekarni.	isključivo na liječnički recept.
Kanada	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 8 mg kodeina. Preparati koji sadrže kodein ne smiju biti izloženi na vidljivom mjestu pacijentima.	Na liječnički recept izdaju se preparati koji sadrže više od 8 mg kodeina.
Kina	U bezreceptnom statusu dostupan je pripravak kodeina za supresiju kašlja u koncentraciji do 0,1%.	Preparati koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Latvija	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 8 mg kodeina.	Na liječnički recept izdaju se preparati koji sadrže više od 8 mg kodeina.
Mađarska	U bezreceptnom statusu dostupan je samo jedan pripravak kodeina u obliku sirupa za supresiju kašlja.	Ostali preparati koji sadrže kodein izdaju se na liječnički recept.
Malta	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 10 mg kodeina.	Na liječnički recept izdaju se preparati koji sadrže više od 10 mg kodeina.
Nizozemska	U bezreceptnom statusu dostupan je samo jedan pripravak kodeina za supresiju kašlja.	Ostali preparati koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Norveška	Pripravci koji sadrže kodein	Preparati koji sadrže kodein

	nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	izdaju se isključivo na liječnički recept.
Novi Zeland	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 15 mg kodeina.	Preparati koji sadrže više od 15 mg kodeina izdaju se isključivo na liječnički recept.
Njemačka	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Preparati koji sadrže kodein izdaju se na liječnički recept.
Poljska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 20 mg kodeina.	Preparati koji sadrže više od 20 mg kodeina izdaju se na liječnički recept.
Rusija	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Preparati koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
SAD	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže kodein.	Velika većina pripravaka koji sadrže kodein izdaje se isključivo na liječnički recept.
Španjolska	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Preparati koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Švedska	Pripravci koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Preparati koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Ujedinjeno Kraljevstvo	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani pripravci koji sadrže do 12,8 mg kodeina.	Preparati koji sadrže više od 12,8 mg kodeina izdaju se na liječnički recept. Zabranjeno je korištenje preparata koji sadrže kodein osobama mlađim od 18 godina.

Prema istraživanju provedenom 2014. godine, 14 zemalja članica Europske unije ne dozvoljava bezreceptni status lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein. Nasuprot navedenome, Bugarska je zemlja koja je imala odobren lijek s najvećom dozom kodeina po tableti (jedna tableta sadržava 30 mg kodeina) u bezreceptnom statusu. Danska je jedina zemlja Europske unije koja dopušta prodaju kodeinskih pripravaka izvan ljekarne (pakiranja koja sadrže manje od 10 tableta).

Regulatorni status kodeina u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj kodein dolazi kao samostalni ljekoviti oblik koji se izdaje isključivo na liječnički recept, te dolazi u kombiniranim pripravcima koji se izdaju na recept ili se mogu kupiti u bezreceptom statusu ovisno o sadržaju i količini djelatnih tvari.

U tablici 3 navedeni su lijekovi koji sadrže kodein dostupni u RH (www.halmed.hr):

Tablica 3: Lijekovi koji sadrže kodein dostupni u Republici Hrvatskoj

Naziv lijeka	**Djelatna tvar**	**Farmaceutski oblik**	**Pakiranje**	**Sastav**	**Način izdavanja**
Caffetin tablete	paracetamolum, propyphenazonum, coffeinum, codeini phosphas sesquihydricus	tableta	500 (50x10) tableta u strip pakovanju, u kutiji	jedna tableta sadrži 250 mg paracetamola, 210 mg propifenazona, 50 mg kofeina i 10 mg kodeinfosfat seskvihidrata	na recept, u ljekarni
Caffetin tablete	paracetamolum, propyphenazonum, coffeinum, codeini phosphas sesquihydricus	tableta	6 (1x6) tableta u strip pakovanju, u kutiji; 12 (2x6) tableta u strip pakovanju, u kutiji	jedna tableta sadrži 250 mg paracetamola, 210 mg propifenazona, 50 mg kofeina i 10 mg kodeinfosfata	bez recepta, u ljekarni

				seskvihidrata	
Codeini phosphatis Alkaloid 30 mg tablete	codeini phosphas sesquihydricus	tableta	10 (1x10) tableta u strip pakovanju, u kutiji	jedna tableta sadrži 30 mg kodeinfosfat seskvihidrata	na recept, u ljekarni
Kodein/ paracetamol Actavis 30 mg /500 mg filmom obložene tablete	codeini phosphas hemihydricus, paracetamolum	filmom obložena tableta	8/10/16/20/24/30/40/ 50/100 tableta u blisteru, u kutiji; 50/100 tableta u spremniku, u kutiji	jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg kodeinfosfat hemihidrata i 500 mg paracetamola	na recept, u ljekarni
Kodein/ paracetamol Actavis 60 mg /1000 mg filmom obložene tablete	codeini phosphas hemihydricus, paracetamolum	filmom obložena tableta	8/10/16/20/24/30/40/ 50/100 tableta u blisteru, u kutiji; 50/100 tableta u spremniku, u kutiji	jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg kodeinfosfat hemihidrata i 1000 mg paracetamola	na recept, u ljekarni
Plivadon tablete	paracetamolum, propyphenazonum, coffeinum, codeini phosphas hemihydricus	tableta	10 (1x10) tableta u narančastom blisteru, u kutiji	jedna tableta sadrži 210 mg paracetamola, 250 mg propifenazona, 25 mg kofeina i 10 mg kodein-fosfat hemihidrata	bez recepta, u ljekarni

Prilikom odobravanja lijekova, HALMED određuje i način izdavanja lijeka, odnosno hoće li se lijek izdavati bez recepta liječnika ili na recept (www.halmed.hr). Lijekovi se izdaju na liječnički recept samo ukoliko postoji mogućnost da bi mogli predstavljati opasnost, izravno ili neizravno, čak i kada se primjenjuju pravilno, a koriste se bez nadzora liječnika; ako se često i u velikim razmjerima primjenjuju nepravilno te bi tako mogli predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost za zdravlje ljudi; ako sadrže tvari ili njihove pripravke čije je djelovanje

i/ili nuspojave potrebno dodatno istražiti ili ako ih obično propisuje liječnik za parenteralnu primjenu (Zakon o lijekovima, 2013). Oni lijekovi kojima je odobren način izdavanja bez liječničkog recepta zovu se bezreceptni lijekovi ili OTC lijekovi. Izdavanjem lijeka bez recepta pacijentima se osigurava brža i lakša dostupnost lijeka jer ga mogu kupiti u slobodnoj prodaji bez prethodnog posjeta liječniku, ali pod uvjetom da lijek zadovoljava stroge uvjete za takav način izdavanja i uz nužnu stručnu procjenu magistra farmacije (www.halmed.hr). Magistar farmacije pacijentu može uskratiti izdavanje bezreceptnog lijeka ako stručno procjeni da bi time mogao ugroziti njegovo zdravlje (Zakon o ljekarništvu, 2013).

Korištenje kodeinskih lijekova koji se izdaju bez liječničkog recepta s ciljem samoliječenja ima najveći rizik od pogrešnog korištenja i stvaranja ovisnosti zbog nedostatka medicinskog nadzora, a često i nedostatka medicinske dijagnoze.

Nedavna istraživanja pokazuju da je trenutno praćenje i kontrola izdavanja lijekova koji sadrže kodein nedovoljna te je pokazana potreba za povećanom farmakovigilancijom lijekova koji sadrže kodein (Van Hout i sur., 2014).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kodein je kratkodjelujući opioidni analgetik koji pri produljenom korištenju može izazvati razvoj tolerancije i ovisnosti te ima visok potencijal pogrešne uporabe i zlouporabe. Dostupan je kao jedna od aktivnih tvari u kombiniranim analgeticima, te se kao pripravak u bezreceptnom režimu može kupiti u ljekarni bez liječničkog recepta. Laka dostupnost kodeinskih pripravaka, neinformiranost pacijenata o mogućim rizicima i nuspojavama, nedostatan medicinski nadzor pri uporabi tih pripravaka razlozi su koji ukazuju na potrebu za stvaranjem preventivnih mjera koje bi ljekarnicima omogućile ograničavanje pogrešne uporabe i zlouporabe kodeinskih pripravaka.

Cilj ovog rada bio je ukazati na neizostavnu ulogu ljekarnika u sprečavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina te predložiti mjere koje bi ljekarnicima mogle omogućiti sprečavanje razvoja kodeinske ovisnosti.

3. MATERIJALI I METODE

Kao materijal za izradu ovog teorijskog diplomskog rada korištena je na dokazima utemeljena znanstvena literatura iz članaka časopisa dostupnih u bazama podataka Medline, ScienceDirect, PubMed Central i BioMed Central, te stručnih i znanstvenih knjiga i znanstveno afirmiranih internetskih stranica.

Ključne riječi korištene pri pretraživanju:

Codeine, codeine misuse, codeine abuse, codeine dependence, codeine adverse reactions, opioid side effects, purple drank, codemisused.

Razdoblje pretraživanja: ožujak 2016. – kolovoz 2016.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uloga ljekarnika u sprečavanju razvoja ovisnosti o kodeinskim pripravcima

Jedna od uloga ljekarnika je provođenje ljekarničke skrbi što podrazumijeva i preuzimanje dijela odgovornosti za ishod liječenja. Za provođenje ljekarničke skrbi nužna je dobra suradnja ljekarnika, pacijenta i njegovog liječnika pri praćenju farmakoterapije, a sve s ciljem poboljšanja pacijentove kvalitete života. Pred ljekarnika su stavljeni brojni zahtjevi od kojih su samo neki edukacija bolesnika o njegovoj terapiji, sudjelovanje pri odabiru lijekova, posebice onih za samoliječenje, praćenje tijeka i ishoda farmakoterapije, uočavanje nepoželjnih nuspojava ili interakcija lijekova te rješavanje identificiranih terapijskih problema. Premda pacijenti mogu dobiti informacije o lijeku od svog liječnika, ljekarnika ili iz priložene upute u svakome pakiranju lijeka, česta je pogrešna uporaba lijekova iz čega proizlazi da je nužno poboljšati prijenos informacija, odnosno edukaciju pacijenata o lijekovima. Upravo je stoga uloga ljekarnika kao najpristupačnijeg zdravstvenog stručnjaka i onog koji je posljednji u lancu opskrbe lijekovima, ključna (Jakševac Mikša, 2002). U prilog tome govori i pismo upućeno zdravstvenim radnicima od strane HALMED-a u kome se upozorava ljekarnike na povećanje nadzora nad izdavanjem lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein zbog opasnosti od razvoja ovisnosti (www.halmed.hr). Navodi se ograničenje indikacije primjene kodeinskih pripravaka na kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom samog paracetamola, ibuprofena ili acetilsalicilne kiseline. Dodano je i upozorenje u kojem se navodi da kodein može uzrokovati ovisnost ako se uzima kontinuirano dulje od 3 dana. Nadalje, savjetuje se izdavanje količine lijeka koja odgovara odobrenoj indikaciji (odnosno količini koja je dostatna za 3 dana liječenja), te upućivanje liječniku onih pacijenata za koje se sumnja da je došlo do razvoja ovisnosti (www.halmed.hr). Dakle, uloga ljekarnika je da informira pacijenta, prenese mu sve relevantne informacije kako bi ishod liječenja bio što bolji te kako ne bi došlo do razvoja neželjenih nuspojava.

Iz dostupne literature koja se bavi problematikom pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina evidentno je da ljekarnici imaju veliku ulogu u odgovornom izdavanju pripravaka koji sadrže kodein, kao i u edukaciji i praćenju pacijenata. Ljekarnici su posebice važni u slučajevima kada pacijenti propisno koriste kodeinske pripravke, no zbog nedostatka edukacije od strane zdravstvenih stručnjaka s vremenom razviju ovisnost. Sva istraživanja potvrđuju kako su ljekarnici važni kao "čuvari lijeka", imaju ključnu ulogu pri educiranju pacijenata te mogu bitno utjecati na smanjenje pogrešnog korištenja i zlouporabe lijekova koji sadrže kodein

(Van Hout, 2014). Stoga ćemo u nastavku rezultata adresirati različite intervencije kojima ljekarnici to mogu postići.

4.1.1. Savjetovanje, edukacija i podizanje svijesti pacijenata

Veliki broj dokaza govori u prilog činjenici da značajan broj pacijenata nije upoznat s djelatnim sastojcima lijekova koje koriste (Van Hout i sur., 2014). U zdravstvenom sustavu ljekarnici su najvažniji zdravstveni djelatnici koji pružaju informacije o lijekovima, posebice informacije o bezreceptnim pripravcima kada je ljekarnik jedina spona između pacijenta i lijeka. Stoga je nužno promijeniti percepciju pacijenata o sigurnosti bezreceptnih pripravaka, pogotovo onih koji sadrže kodein s obzirom na svoj potencijal razvoja tolerancije i ovisnosti. Važno je da ljekarnici educiraju pacijente o samom lijeku koji sadrži kodein, indikacijama za njegovu uporabu, ispravnoj uporabi, vremenskom ograničenju uporabe i mogućim nuspojavama. Potrebno je povećati obujam edukacije onih pacijenata koji pogrešno koriste pripravke ili se ne pridržavaju uputa o korištenju lijeka s naglaskom na rizike koje donosi istovremena uporaba drugih lijekova, alkohola ili opojnih droga. Važno je i provođenje profesionalne edukacije ljekarnika kako bi uspješno prepoznali i pravovremeno otkrili znakove pogrešne uporabe, zlouporabe, razvoja ovisnosti i simptoma ustezanja uzrokovanih uporabom kodeinskih pripravaka te kako bi bili u toku s najnovijim spoznajama o kodeinskim pripravcima. Također, važno je i podizanje svijesti pacijenata o riziku pri vožnji i upravljanju strojevima i istovremenom korištenju pripravaka s kodeinom. Posebno treba educirati roditelje zbog potencijalne respiratorne depresije koja može nastati kod djece.

4.1.2. Identifikacija faktora rizika za zlouporabu i pogrešnu primjenu kodeinskih pripravaka

Kako bi se minimizirali štetni učinci pogrešnog korištenja i zlouporabe kodeinskih pripravaka ljekarnici trebaju biti upoznati s karakteristikama pacijenata koji pogrešno koriste ili zloupotrebljavaju pripravke s kodeinom te poznavati tipične obrasce ponašanja tih pacijenata prilikom kupnje kodeinskih pripravaka koji su navedeni u daljnjem tekstu. Uz tipične obrasce ponašanja, ljekarnik treba biti upoznat sa svim nuspojavama kodeinskih pripravaka koje se javljaju pri zlouporabi i prekomjernom korištenju te ih uspješno prepoznati pri razgovoru s pacijentom, odnosno prepoznati simptome vidljive na pacijentu koji ukazuju na razvoj

tolerancije i ovisnosti. Nakon što ljekarnik uoči pogrešnu uporabu ili zlouporabu treba provesti razgovor s pacijentom, educirati ga o rizicima nastavka takve primjene lijekova te ga uputiti liječniku obiteljske medicine.

4.1.2.1. Rizični čimbenici i motivi za nastanak pogrešne primjene kodeina

Od mnogobrojnih rizičnih čimbenika koji potenciraju pogrešnu uporabu lijekova koji sadrže kodein najvažnije je izdvojiti izdavanje kodeinskih pripravaka u neprikladnoj indikaciji, dostupnost u bezreceptnom statusu, manjkavo znanje pacijenata o nuspojavama koje se mogu razviti te samoliječenje u koje nije uključen zdravstveni djelatnik. Valja spomenuti i farmakološke čimbenike kao što je prilagodba receptora i smanjen afinitet za kodein što rezultira tolerancijom i razvojem ovisnosti. Povijest konzumiranja alkohola i opojnih droga, kronična bol, korištenje bezreceptnih lijekova koji dopunjavaju propisanu terapiju za određenu indikaciju, korištenje lijekova drugih ljudi rizični su faktori koji ukazuju da bi određeni pacijent mogao potencijalno pogrešno koristiti ili zloupotrebljavati kodeinske lijekove. Pogrešna uporaba kodeina najčešće je povezana s povećanjem doze lijeka što ujedno povećava i rizike za razvoj nuspojava. Motivacija pacijenata zbog koje dolazi do pogrešne uporabe vrlo je širokog opsega, a najčešće započinje samoliječenjem različitih vrsta fizičke ili čak emocionalne boli. Rekreacijska uporaba zabilježena je češće kod muške populacije. Studije govore da pacijenti ovisni o kodeinu češće osjećaju kroničnu bol i skloni su korištenju kodeina kako bi postigli učinke olakšanja i ugode, te za opuštanje i smanjenje stresa (Van Hout i sur., 2014). Prema istraživanjima najčešća pogreška kod ispitivanih pacijenata bila je korištenje kodeina u vremenskom razdoblju duljem od preporučenog (Van Hout i sur., 2014). Ponovljena i produžena primjena može biti rezultat nuspojava, odnosno kao odgovor na sindrom ustezanja koji se javlja zbog razvoja ovisnosti (Van Hout i sur., 2014).

Istraživanje provedeno u Irskoj nad pacijentima koji su pogrešno koristili ili zloupotrebljavali pripravke s kodeinom ukazalo je na manjak svjesnosti o razvoju tolerancije i ovisnosti koja nastaje duljom primjenom kodeina te manjak informacija o štetnim učincima konzumacije povećanih doza ibuprofena i paracetamola koji najčešće dolaze u kombiniranim pripravcima s kodeinom (Van Hout i sur., 2015). Većina pacijenata složila se s činjenicom da je potrebna povećana edukacija o upotrebi i rizicima pogrešne uporabe pripravaka koji sadrže kodein. Svi ispitanici su koristili internet u potrazi za informacijama o pripravcima koji sadrže kodein te kako optimirati željene učinke, a smanjiti štetne. Razlog inicijalne uporabe pripravaka s

kodeinom najčešće je bila fizička bol (glavobolja, zubobolja, bol u leđima, menstrualna bol, bol u zglobovima, postoperativna bol, postporođajna bol). Koristeći pripravke s kodeinom pacijenti su osjećali ugodu i olakšanje emocionalnih tegoba, sviđao im se osjećaj topline i euforije, kao i sposobnost vrlo lakog utonuća u san. Također, pacijenti su navodili kako im je kodein pomagao u svladavanju svakodnevnih obaveza i stresora, u opuštanju, podizao motivaciju i samopouzdanje, donosio emotivno olakšanje uklanjajući anksioznost i depresiju. Pri dugotrajnoj uporabi kodeina učinak se mijenjao iz sedativnog i umirujućeg u euforični, dajući pacijentima osjećaj energije i podizanja raspoloženja. Nakon prestanka euforičnog učinka nastupao bi osjećaj depresije i bezvoljnosti, što je direktno dovodilo do želje za ponovnom konzumacijom kodeina (Van Hout i sur., 2015).

4.1.2.2. Karakteristike i obrasci ponašanja pacijenata koji pogrešno koriste i zloupotrebljavaju kodein

Prevalencija ovisnosti, zlouporabe i pogrešne uporabe kodeina ostaje nejasna zbog nedostatka potrebnih informacija i istraživanja. Neke studije pokazuju kako su pacijenti ovisni o kodeinu pretežito mlađe dobi, žene, boluju od kronične boli i općenito smatraju svoje zdravstveno stanje lošijim od pacijenata koji nisu ovisni o kodeinu (Van Hout i sur., 2014).

Najnoviji podaci govore o tri različite grupe pacijenata ovisnih o kodeinu, definiranih prema priručniku Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (Van Hout i sur., 2014):

1. Terapijska ovisnost

   Pacijenti koji koriste ispravno pripravke kodeina, ne prekoračuju propisane doze i vrijeme uporabe, no unatoč tome pokazuju razvoj ovisnosti. Ti pacijenti vrlo često govore o pogoršanju boli.

2. Nemedicinska/rekreacijska uporaba kodeina

   Ovaj tip pacijenta karakterizira uporaba kodeina isključivo zbog njegovog euforičkog učinka. Ova grupa pacijenata najčešće je dobro educirana te koriste svoje znanje kako bi sveli sve ostale neželjene učinke na najmanju moguću mjeru. Istraživanja ukazuju da su muškarci skloniji rekreacijskoj uporabi nego žene.

3. Ovisnost nastala korištenjem visokih doza kodeina

   Pacijenti koji koriste visoke doze kodeina i imaju značajne nuspojave. Uporaba visokih doza kodeina gotovo uvijek proizlazi iz terapijske primjene, ali pacijenti često ne shvaćaju da je došlo do razvoja ovisnosti i nemaju uvid u rizike koje donosi uporaba visokih doza kodeina.

Dodatno, u populaciji pacijenata ovisnih o kodeinu definirane su dvije različite grupe (Van Hout i sur., 2014):

1. Pacijenti koji koriste receptne ili bezreceptne pripravke kodeina za olakšavanje bolova. U početku ti pacijenti koriste pripravke na propisan način u odgovarajućim dozama i određeno vrijeme, no postupno namjerno ili nenamjerno povećavaju dozu ili vrijeme primjene pripravka kako bi olakšali bolove. To može biti uzrokovano nedovoljnom informiranošću pacijenta od strane liječnika ili ljekarnika.
2. Pacijenti koji su ovisni o opijatima i koriste pripravke kodeina kako bi olakšali simptome ustezanja uzrokovane drugim opijatom (heroinom ili metadonom) koji im trenutno nije dostupan.

Pacijenti koji zloupotrebljavaju kodein imaju prepoznatljiv obrazac ponašanja. Često zahtijevaju određeni lijek, posjećuju više različitih doktora i ljekarni, krivotvore recepte za lijekove, te preprodaju i kradu lijekove na recept od drugih pacijenata. Važno je uočiti sumnjivo ponašanje pacijenta kako bi se na vrijeme mogle poduzeti mjere koje bi spriječile zlouporabu lijeka. Neki od ključnih obrazaca sumnjivog ponašanja pacijenata su zahtijevanje točno određenog pripravka po trgovačkom imenu lijeka, česta kupovina istog pripravka s kodeinom, anksioznost pri razgovoru s ljekarnikom o kodeinu ili prijedlogu promjene lijeka te obrambeni stav prilikom upita o korištenju pripravka s kodeinom. Dodatni čimbenici koji ukazuju na problem s ovisnosti su kronična konstipacija, depresija, stres, žaljenje na nesaniranu kroničnu bol, kašalj ili kroničnu glavobolju, te problemi sa zlouporabom drugih tvari i alkohola (Van Hout i sur., 2014).

U istraživanju provedenom među pacijentima koji su koristili bezreceptne pripravke kodeina čiji je cilj bio ustanoviti motive i obrasce uporabe, dostupnosti i način kupovine pripravaka te odnos spram ljekarnika i savjetovanja o primjeni pripravaka, definirane su tri skupine pacijenata (Nielsen i sur., 2013). U prvu skupinu svrstani su pacijenti koji su odbili korištenje preporučenih srednjih terapijskih doza kodeinskih pripravaka i umjesto toga su uzimali maksimalne medicinski preporučene doze lijeka. Ti pacijenti su primijenjeni pripravak često karakterizirali kao nedjelotvoran i neučinkovit u smanjenju boli, ali nastavljali su uzimati isti pripravak unatoč tome što su osjećali pogoršanje boli. Druga skupina pacijenata primjenjivala je kodeinske pripravke rekreacijski, no bili su svjesni mogućih nuspojava i bili su educirani o načinima smanjenja štetnih učinaka takve primjene lijekova. Treća grupa pacijenata su bili oni pacijenti kod kojih se razvila ovisnost o kodeinu te su koristili ekstremno visoke doze bezreceptnih kodeinskih pripravaka. Neki od ispitanih slučajeva bili su vrlo ekstremni; pacijenti su govorili o korištenju do nekoliko cijelih pakiranja tableta dnevno. Prilikom ispitivanja ustanovljeno je nekoliko važnih činjenica. Pristup bezreceptnim pripravcima koji sadrže kodein vrlo je jednostavan i slabo kontroliran. Pacijenti su prilikom kupovine bezreceptnih kodeinskih pripravaka koristili različite tehnike koje proizlaze iz straha od razgovora s ljekarnicima kako im ne bi postavljali pitanja koliko često, u kojoj količini i za što koriste pripravke s kodeinom što bi pak moglo ukazati na pogrešnu uporabu i/ili zlouporabu. Iz tog razloga pacijenti su ciljano birali ljekarne i ljekarnike za koje su znali da neće postavljati dodatna pitanja, odnosno da će bez poteškoća moći kupiti kodeinski pripravak uz preferenciju kupovine manjih pakiranja kako ne bi potakli dodatnu sumnju. Problemi su nastajali kada bi ljekarnik odbio prodati pripravak s kodeinom jer bi pacijent morao otići u drugu ljekarnu te je neko vrijeme nastojao izbjeći mjesto gdje nije uspio kupiti pripravak. No, redovito takva je situacija postala kompliciranа i pacijent je sve teže obavljao kupovinu kodeinskih pripravaka jer mu je postalo teško svakodnevno odlaziti u različite ljekarne. Ispočetka svi su pacijenti okarakterizirali interakciju s ljekarnikom negativno, no kasnije su priznali kako im je to zapravo pomoglo da osvijeste problem koji su imali i potraže pomoć. Mnogi su pacijenti kao okidač za traženje pomoći naveli opsežna ljekarnikova pitanja o korištenju kodeinskih pripravaka, bilježenje osobnih podataka prilikom kupovine, odbijanje prodaje i poteškoće u odlaženju u različite ljekarne svakodnevno. Zadnjih godina, zahvaljujući podizanju svijesti o štetnim učincima pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina, ljekarnici su postali puno aktivniji u komunikaciji s pacijentima i oprezniji pri prodaji kodeinskih pripravaka. Iz toga proizlazi da povećana intervencija ljekarnika pri prodaji bezreceptnih pripravaka s kodeinom može umanjiti štetne učinke pogrešne uporabe i

zlouporabe te potaknuti pacijente da potraže potrebnu pomoć. Rezultati ispitivanja ukazuju na potrebu za sustavnim nadzorom prodaje bezreceptnih kodeinskih pripravaka koji bi ljekarnicima pružao informacije o kupnji kodeinskih pripravaka svakog pojedinog pacijenta što bi pak uvelike olakšalo praćenje i pravovremeno otkrivanje prekomjerne uporabe tih pripravaka. U prilog tome govori činjenica da ispitani ljekarnici nisu bili sigurni kada i kako točno provesti intervenciju, a kao glavni razlog su navodili nedostatak informacija o pacijentu. Najveći izazov interveniranju predstavlja ispravno prepoznavanje pacijenata koji prekomjerno koriste pripravke s kodeinom. Još jedan važan aspekt predstavlja i vrijeme kada će ljekarnik intervenirati pri prodaji bezreceptnog pripravka s kodeinom. Prema istraživanjima, ljekarnici su intervenirali tek kada su uočili obrasce česte kupnje, odnosno kada su bili sigurni da pacijent prekomjerno koristi pripravak s kodeinom (Nielsen i sur., 2013). Važno bi bilo intervenirati pri svakom izdavanju bezreceptnog pripravka s kodeinom, pružiti pacijentu sve informacije o ispravnom korištenju te podići svijest o mogućim štetnim učincima i na taj način pokušati prevenirati moguću pogrešnu uporabu i zlouporabu.

4.1.3. Prevencija pogrešne uporabe, zlouporabe i razvoja ovisnosti te modeli sprečavanja i/ili rješavanja ovisnosti o kodeinu

Preventivne tehnike koje ljekarnici mogu primijeniti u ljekarni su uklanjanje pripravaka koji sadrže kodein s mjesta vidljivog pacijentima, odbijanje prodaje pripravaka pri sumnji na zlouporabu ili izdavanje najmanje moguće količine pripravka, bilježenje identiteta pacijenata (ukoliko je moguće prema postojećoj legislativi), dodatno ispitivanje pacijenta pri prodaji pripravaka te upućivanje liječniku obiteljske medicine. Posebno je važno pri izdavanju i prodaji pripravka detaljno educirati pacijenta o lijeku, načinu primjene, vremenskom ograničenju primjene, nuspojavama i svim rizicima koji se mogu pojaviti pri pogrešnoj ili prekomjernoj uporabi i zlouporabi. Također, potrebno je pacijente informirati o alternativnim terapijskim mogućnostima, odnosno drugim lijekovima koji mogu zamijeniti pripravak koji sadrži kodein, a jednako su učinkoviti (Van Hout i Norman, 2015). Preventivno djelovanje moguće je i na razini zakonske regulacije, odnosno uvođenja restrikcije opskrbe pacijenata pripravcima koji sadrže kodein samo za najnužnije indikacije ako nema drugog sigurnijeg izbora lijeka (Bergin i sur., 2015).

Posljednjih su godina razvijeni i testirani brojni modeli sprečavanja i/ili rješavanja ovisnosti o kodeinu na razini primarne zdravstvene zaštite (Fleming i sur., 2004). Model minimizacije

štetnog učinka zlouporabe i pogrešne uporabe kodeinskih pripravaka dostupnih u bezreceptnom statusu provodili su ljekarnici u Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjevernoj Irskoj s ciljem prikupljanja podataka i pružanja odgovarajuće pomoći pacijentima s problemom ovisnosti, zlouporabe ili pogrešne uporabe. Uočeno je da su metode poput odbijanja prodaje kodeinskih pripravaka ili držanja van vidljivog mjesta u ljekarni ograničavajuće te da nisu nudile trajno rješenje, pa je stoga razvijen novi model minimizacije štetnog učinka. Model uključuje identifikaciju pacijenata koji zlorabe pripravke s kodeinom i stupanje u kontakt s istima, tretman odnosno pomoć pri prekidu zlouporabe ili pogrešne uporabe te dokumentiranje podataka o pacijentima. Pri identifikaciji pacijenata koji potencijalno zloupotrebljavaju ili pogrešno koriste kodeinske pripravke bilo je važno praćenje i bilježenje prodaje pripravaka te pacijenata koje je provodio ljekarnik. Isto tako, u ljekarnama su bili postavljeni plakati i letci vidljivi pacijentima koji su poticali na suradnju s ljekarnicima te traženje pomoći i savjeta od stručnih osoba. Ljekarnici su bilježili ime pacijenta, podatke vezane uz pripravak i količinu koja je prodana određenom pacijentu. Uz pretpostavku da pacijent dolazi u istu ljekarnu, prema bilješkama kroz mjesec dana ljekarnik je mogao identificirati pacijenta koji pogrešno koristi ili zloupotrebljava kodeinski pripravak te mu pristupiti uz pomoć posebnih komunikacijskih tehnika. Zbog osjetljive i teške prirode problema, nužno je bilo da ljekarnik posjeduje dobre komunikacijske vještine. Psiholozi specijalizirani za komunikacijske tehnike uključeni u ovaj program pripremili su posebna poglavlja koja su bila usmjerena na ključne probleme pri komunikaciji ljekarnika s pacijentom, a jednom od najvažnijih tehnika pokazali su se kratki motivacijski razgovori. Pacijentima koji nisu prihvatili ljekarnikovu intervenciju i pomoć ljekarnik je odbio izdati lijek te je obavijestio sve ljekarne u blizini o tom pacijentu i njegovom problemu kako bi i ostali ljekarnici mogli intervenirati. Pacijenti koji su pristali na intervenciju i sudjelovanje u programu, u suradnji s ljekarnikom dobili su svu potrebnu pomoć pri rješavanju problema pogrešne uporabe ili zlouporabe kodeinskih pripravaka. Ponekad je intervencija i pomoć ljekarnika bila dovoljna, a ako to nije bio slučaj, ljekarnik je upućivao pacijenta liječniku obiteljske medicine koji je poduzeo daljnje korake u pružanju pomoći (Fleming i sur., 2004).

4.1.4. Izdavanje kodeinskih pripravaka

Ljekarniku pri donošenju odluke o izdavanju i prodaji pripravka sigurnost pacijenta treba biti na prvom mjestu. Pri prodaji pripravaka s kodeinom ljekarnik treba poduzeti mjere

predostrožnosti kako ne bi došlo do pogrešne uporabe ili zlouporabe, treba poznavati protokole prodaje takvih pripravaka ali i načine odbijanja prodaje ako je to jedini način da se spriječi pogrešna uporaba i zlouporaba. Mjere predostrožnosti podrazumijevaju pravovremeno upozoravanje pacijenta na posljedice pogrešne, prekomjerne uporabe ili zlouporabe. Ljekarnik treba izdati kodeinski pripravak samo onda ako je to nužno, strogo treba poštivati ograničenje indikacije na kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom samog paracetamola, ibuprofena ili acetilsalicilne kiseline (www.halmed.hr). Prilikom izdavanja kodeinskog pripravka ljekarnik treba izdati količinu lijeka koja odgovara odobrenoj, odnosno količinu koja pokriva kratkotrajno liječenje do 3 dana, a nikako više od toga. Kada je god moguće ljekarnik treba pokušati zamijeniti kodeinski pripravak nekim drugim, jednako učinkovitim ali s manjim rizikom od razvoja ovisnosti i tolerancije (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi). Ako ljekarnik uoči potencijalnu zlouporabu ili pogrešnu uporabu kodeinskog pripravka treba odbiti izdati taj pripravak. Prema Zakonu o ljekarništvu ljekarnik će uskratiti izdavanje lijeka ili medicinskog proizvoda za koje stručno procijeni da bi mogli ugroziti zdravlje pacijenta, u slučaju neispravne medicinske dokumentacije te u slučaju prijetnje ili nasilnog ponašanja pacijenta (Zakon o ljekarništvu, 2003).

4.2. Regulatorne mjere minimizacije rizika

Mjere minimizacije rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein s ciljem smanjivanja zlouporabe i pogrešne uporabe u zemljama Europske unije uključuju izdavanje takvih pripravaka pod nadzorom ljekarnika, zabranu oglašavanja, ograničavanje količine lijeka koja može biti izdana, upozorenje na pakiranju, obvezu savjetovanja pacijenta pri izdavanju i dobno ograničenje (Foley i sur., 2015). Sve zapažene nuspojave, ali i slučajeve predoziranja, ovisnosti, zlouporabe i medikacijskih pogrešaka potrebno je prijaviti HALMED-u.

Status bezreceptnog lijeka mogu dobiti samo oni lijekovi za koje ne treba prethodna liječnička preporuka jer su namijenjeni liječenju simptoma/stanja koje pacijenti lako sami prepoznaju i koji su namijenjeni za bolesti odnosno stanja koja ne zahtijevaju nužan liječnički nadzor te koji imaju izrazito pozitivan sigurnosni profil, odnosno koji su dokazano sigurni za upotrebu u samoliječenju (www.halmed.hr). Vrlo dobar sigurnosni profil bezreceptnih analgetika koji sadrže kodein do sada je bilo dostatno opravdanje za njihovu dostupnost u navedenom

statusu. Nedavni trend porasta nuspojava i štetnih učinaka na zdravlje pacijenata zbog neprimjerenog, pogrešnog korištenja ili zlouporabe bitan je faktor za razmatranje promjene statusa kombiniranih analgetika koji sadrže kodein iz bezreceptnog u receptni. S druge strane, promjenom statusa javili bi se drugi rizici kao što su neadekvatno liječenje boli, neprikladno propisivanje lijekova te dodatno financijsko opterećenje za zdravstveni sustav (Van Hout i Norman, 2015). U prilog tome govori i upitna terapeutska učinkovitost količine kodeina od 8-15 mg po tableti u kombiniranim analgeticima s obzirom na to da najniža učinkovita doza kodeina nije ustanovljena te nema isključivih dokaza kako su kombinirani analgetici koji sadrže kodein učinkovitiji od onih bez kodeina (www.psa.org.au). Australsko farmaceutsko društvo (engl. Pharmaceutical Society of Australia) protivi se promjeni statusa kodeinskih pripravaka iz bezreceptnih u receptni te potiče pacijente na odgovorno korištenje pripravaka s kodeinom uz nadzor ljekarnika. Kao glavni argument naveli su da receptni analgetici koji sadrže opioide također imaju veliki potencijal zlouporabe i pogrešne uporabe te kako vjeruju da promjena statusa kodeinskih pripravaka ne bi značajno utjecala na problem zlouporabe i pogrešne uporabe (www.psa.org.au).

U Republici Hrvatskoj bezreceptni lijekovi koji sadrže djelatnu tvar kodein imaju zabranu oglašavanja prema stanovništvu te je izdavanje dozvoljeno samo u ljekarnama. Agencija za lijekove i medicinske proizvode je u ožujku 2011. godine provela dodatne mjere minimizacije rizika bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein kako bi se smanjio rizik njihove prekomjerne upotrebe i nastanka ovisnosti. Mjere minimizacije rizika iz 2011. godine su uključile ograničenje indikacije (kratkotrajno liječenje akutne boli samo kada drugi analgetici ne djeluju), nova upozorenja uvrštena u informacije o lijeku kao i na vanjsko pakiranje, ograničenje količine koja može biti izdana i obavezu savjetovanja pri izdavanju, upućivanje pacijenta liječniku u slučaju sumnje na razvoj ovisnosti te slanje pisma ljekarnicima (www.halmed.hr).

4.3. Praćenje pacijenata koji koriste pripravke s kodeinom

Sustav nadzora nad prodajom kodeinskih pripravaka (engl. Real time recording and monitoring)

Mnoga provedena istraživanja ukazuju na potrebu razvoja sustava nadzora nad prodajom kodeinskih pripravaka u svrhu sprečavanja pogrešne uporabe, zlouporabe, razvoja ovisnosti i tolerancije (Van Hout i sur., 2014; Fleming i sur., 2004; Nielsen i sur., 2013). Australija je razvila i pokrenula program nadzora prodaje kodeinskih pripravaka (MedsASSIST) koji se provodi u ljekarnama (www.guild.org.au). Svrha razvoja sustava nadzora bila je osigurati sigurnost uporabe kodeinskih pripravaka te pronaći sigurnu alternativu za pacijente kako ne bi morali odlaziti liječniku po recept za lijek. U glavnom fokusu bili su briga za zdravlje pacijenata, poticanje samoliječenja boli te pomoć ljekarnicima pri uočavanju pogrešne uporabe i zlouporabe kodeinskih pripravaka. Spomenuti program nadzora prodaje kodeinskih pripravaka funkcionira na način da ljekarnik procjenjuje je li kodeinski pripravak potreban pacijentu, te ukoliko je, ljekarnik prije prodaje pripravaka mora zatražiti od pacijenta osobnu iskaznicu s fotografijom i zabilježiti osobni identifikacijski broj u sustav te ime i količinu kodeinskog pripravaka koja je prodana pacijentu. Sustav bilježi osobni identifikacijski broj pacijenta te s njim povezane sve prijašnje kupnje kodeinskih pripravaka što je vidljivo ljekarnicima i prema tome ljekarnik donosi odluke o budućim prodajama pripravaka određenom pacijentu (www.guild.org.au). Sustavni nadzor nad prodajom kodeinskih pripravaka i evidencija pacijenata u određenoj mjeri može doprinijeti smanjenju prekomjernog korištenja kodeinskih pripravaka.

Južnoafrička Republika pokrenula je projekt pod nazivom Codeine Care Initiative koji je usmjeren na praćenje prodaje kodeinskih pripravaka i pacijenata koji ih kupuju. Na pakiranjima kodeinskih pripravaka otisnuti su 2D barkodovi koji se očitavaju pomoću mobilne aplikacije koju je potrebno instalirati na mobilni aparat. Aplikacija je povezana s nacionalnom bazom podataka koja pacijentima pruža informacije o lijeku kao što su doza, nuspojave i interakcije s drugim lijekovima, a ljekarnicima omogućava praćenje pacijenata i njihove potrošnje kodeinskih pripravaka. Prilikom kupovine lijeka koji sadrži kodein pacijent se mora identificirati svojim osobnim identifikacijskim brojem koji se unosi u bazu podataka i bilježi se kupnja pripravka s kodeinom. Na taj način ljekarnici imaju uvid u potrošnju lijekova s kodeinom za svakog pojedinačnog pacijenta te mogu uspješno spriječiti prekomjerno korištenje takvih lijekova (www.selfcare247.co.za). U sklopu projekta razvijen je i vrlo

jednostavan test za pacijente kojim se može lako detektirati ovisnost. Na sljedeća pitanja potrebno je odgovoriti s jednostavnim odgovorima "da" ili "ne".

1. Jeste li sposobni provesti tjedan bez uzimanja kodeinskih pripravaka?
2. Možete li prestati koristiti kodeinske pripravke kada to želite?
3. Osjećate li krivnju prilikom korištenja kodeinskih pripravaka kada ih nije bilo potrebno uzeti?
4. Je li uzimanje kodeinskih pripravaka uzrokovalo probleme između Vas i drugih ljudi u vašem životu?
5. Jeste li imali koji od niže navedenih simptoma prilikom redovite uporabe kodeinskih pripravaka?
   -poteškoće s disanjem
   -mučninu
   -mamurluk
   -potrebu za povećanjem doze
   -želučane tegobe
   -rinoreju
   - glavobolju

Ako je odgovor na bilo koje od ovih pitanja potvrdan, preporučeno je javiti se liječniku ili ljekarniku i potražiti pomoć pri rješavanju ovisnosti o kodeinu.

eKarton

U Republici Hrvatskoj od 1. rujna 2016. godine u probni rad je krenuo eKarton, središnji elektronički zdravstveni zapis pacijenta. U eKartonu su dostupni podaci vezani za kronične i akutne bolesti (anamneza, status, preporuka liječnika, dijagnoze, postupci, lijekovi, uputnice, nalazi, otpusna pisma, cijepljenja). Predviđeni su i podaci o alergijama, implantatima, sažetcima većih kirurških zahvata, detaljima antikoagulantne terapije i ostalim napomenama. Korištenjem eKartona u budućnosti moći će se sagledati sve relevantne medicinske informacije, poput onih o alergijama, implantatima ili lijekovima koje pacijent trenutno koristi i potom, sukladno tome, učinkovitije pružiti pomoć pacijentima (www.cezih.hr). Uvođenje eKartona mogao bi biti jedan od ključnih čimbenika u sprečavanju prekomjernog korištenja

kodeinskih pripravaka i sprečavanju razvoja ovisnosti i tolerancije, te pogrešne uporabe i zlouporabe.

5. ZAKLJUČCI

U okviru ovog diplomskog rada istaknuta je neizostavna uloga ljekarnika u sprečavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina te su predložene mjere koje bi ljekarnicima mogle omogučiti sprečavanje razvoja kodeinske ovisnosti.

Na temelju proučene literature, rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

Uloga ljekarnika je od neizmjerne važnosti prilikom prodaje bezreceptnih lijekova, pogotovo pripravaka s kodeinom.

Lijekovi koji sadrže kodein mogu izazvati ovisnost, a vrlo su lako dostupni pacijentima jer se nalaze u bezreceptnom statusu.

Kodeinski pripravci često se pogrešno ili prekomjerno koriste te zloupotrebljavaju.

Potrebno je povećati obujam edukacije ljekarnika o pripravcima s kodeinom i podići svijest o štetnim učincima i nuspojavama kodeina koje mogu nastati dugotrajnom primjenom.

Prilikom svakog izdavanja pripravka s kodeinom nužno je da ljekarnik educira pacijenta o lijeku te da ukaže na sve negativne posljedice koje mogu nastati pogrešnom uporabom i zlouporabom.

Jedna od dužnosti ljekarnika je praćenje tijeka i ishoda farmakoterapije. Prema tome, ljekarnici trebaju pratiti pacijente koji koriste pripravke s kodeinom, te na vrijeme uočiti znakove pogrešne uporabe, zlouporabe ili prekomjernog korištenja.

Ako ljekarnik uoči pogrešnu uporabu ili zlouporabu lijekova koji sadrže kodein, treba odbiti izdati taj pripravak te uputiti pacijenta liječniku obiteljske medicine.

Potrebno je provođenje mjera minimizacije rizika koje uključuju promjenu statusa lijekova koji sadrže kodein iz bezreceptnog statusa u receptni, uvođenje praćenja pacijenata i potrošnje kodeinskih pripravaka te uvođenje eKartona.

Ljekarnici trebaju promovirati i poticati odgovorno samoliječenje.

6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13).

2. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 83 (NN/83/13).

3. Sigurna primjena lijekova, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Publikacije/Brosura-Sigurna-primjena-lijekova/1, pristupljeno 28.4.2016.

4. Katzung B, Masters S, Trevor A. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011.

5. Sažetak opisa svojstava lijeka – Codeini phosphatis Alkaloid 30 mg tablete, 2011, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Codeini-phosphatis-Alkaloid-30-mg-tablete/6489/, pristupljeno 17.4.2016.

6. Van Hout MC, Bergin M, Foley M, Rich E, Rapca A, Harris R, et al. A scoping review of codeine use, misuse and dependence, final report. CODEMISUSED Project European Commission 7th Framework Programme, Brussels, 2014.

7. Francetić I i sur. Faramkoterapijski priručnik 7. Zagreb, Medicinska naklada, 2015.

8. http://www.halmed.hr/

9. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2014.

10. Božina N, Granić P, Lalić Z, Tramisak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. *Croat Med J*, 2003, 44(4), 425-428.

11. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(2), 321-326.

12. Fleming GF, McElnay JC, Hughes CM. Development of a community pharmacy-based model to identify and treat OTC drug abuse/misuse: A pilot study. *Pharm World Sci*, 2004, 26, 282–288.

13. Nielsen S, Cameron J, Pahokia S. Opportunities and challenges: Over-the-counter codeine supply from the codeine consumer's perspective. *Int J Pharm Pract*, 2013, 21, 161–168.

14. Van Hout MC, Norman I. Misuse of non-prescription codeine containing products: Recommendations for detection and reduction of risk in community pharmacies. *Int J Drug Policy*, 2015, 27, 17-22.

15. www.codemisused.com, pristupljeno 15.4.2016.

16. Bergin M, Norman I, Foley M, Harris R, Rapca A, Rich E, Van Hout MC. Practice implications and recommendations for managing codeine misuse and dependence. *Acta Pharm*, 2015, 65, 351-364.

17. Cooper RJ. Respectable addiction – a qualitative study of over the counter medicine abuse in the UK. Sheffield, United Kingdom: School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield. 2011.

18. Nielsen S, Van Hout MC. Over the counter codeine – from therapeutic use to dependence, and the grey areas in between. Current Topics in Behavioral Neuroscience. Switzerland, Springer International Publishing, 2015.

19. Van Hout MC, Horan A, Santlal K, Rich E, Bergin M. Codeine is my companion: misuse and dependence on codeine containing medicines in Ireland. *Ir J Psychol Med*, 2015.

20. Van Hout MC. Doctor shopping and pharmacy hopping: practice innovations relating to codeine. *Drugs and Alcohol Today*, 2014, 14(4), 219-234.

21. Iedema J. Cautions with codeine. *Aust Prescr*, 2011, 34, 133-135.

22. Petrovečki V, Čarapina M, Strinović D, Kovačić Z, Nestić M, et al. Dental discoloration and erosion resulting from addiction to compound analgesics. *Acta Stomatol Croat*, 2011, 45, 287-294.

23. http://www.farmaceut.org/novosti/svijet/razlog-vise-za-zabranu-dostave-lijekova-kupljenih-putem-interneta-na-kucnu-adresu-francuski-ljekarnici-upozoreni-na-rekreativne-droge-od-sastojaka-prisutnih-i-u-otc-lijekovima, pristupljeno 1.8.2016.

24. https://www.guild.org.au/services-programs/medsassist, pristupljeno 2.8.2016.

25. Jakševac Mikša M. Uloga ljekarnika u savjetovanju o farmakoterapiji. *Medicus*, 2002, 11(1), 13-18.

26. Pismo ljekarnicima o povećanom nadzoru nad izdavanjem lijekova koji sadrže djelatnu tvar koden zbog opasnosti razvoja ovisnosti, 2011, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2011/Pismo-ljekarnicima-o-povecanom-nadzoru-nad-izdavanjem-lijekova-koji-sadrze-djelatnu-tvar-kodein-zbog-opasnosti-razvoja-ovisnosti/500/, pristupljeno 17.4.2016.

27. Pharmaceutical Society of Australia. Minimising harm from the inappropriate use of over the counter analgesics. 2015. https://www.psa.org.au/

28. Sažetak opisa svojstava lijeka – Caffetin tablete, 2012, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Caffetin-tablete/7847/, pristupljeno 17.4.2016.

29. Sažetak opisa svojstava lijeka – Plivadon tablete, 2012, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Plivadon-tablete/8142/, pristupljeno 17.4.2016.

30. Foley M, Harris R, Rich E, Rspca A, Bergin M, Norman I, Van Hout MC. The availability of over the counter codeine medicines across the European Union. *Public Health*, 2015, 129(11), 1465-1470.

31. http://www.cezih.hr/, pristupljeno 31.8.2016.

32. http://selfcare247.co.za/247-codeine-care-initiative/, pristupljeno 31.8.2016.

33. Zakon o ljekarništvu, 2003, Zagreb, Narodne novine, broj 121 (NN/121/03).

7. SAŽETAK / SUMMARY

Sažetak

Cilj ovog rada bio je ukazati na neizostavnu ulogu ljekarnika u sprečavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina te predložiti mjere koje bi ljekarnicima mogle omogućiti sprečavanje razvoja kodeinske ovisnosti. Prilikom izdavanja kodeinskih pripravaka ljekarnik treba strogo poštivati ograničenje indikacije primjene te pokušati ponuditi pacijentu alternativnu terapijsku mogućnost. Ljekarnik treba educirati pacijente o ispravnoj primjeni kodeinskih lijekova te o potencijalnim rizicima razvoja tolerancije i ovisnosti. Pacijentima koji potencijalno zloupotrebljavaju kodeinske lijekove treba odbiti izdavanje. Potencijalna upotreba eKartona u praćenju upotrebe kodeinskih lijekova mogla bi uvelike doprinijeti smanjenju pogrešnog korištenja i zloupotrebe kodeinskih lijekova.

Summary

The aim of this study was to point out the indispensable role of pharmacists in prevention of misuse and abuse of codeine containing medicines and to propose pharmacy practice strategies that could help in prevention of inappropriate use, misuse and abuse of codeine containing medicines. When issuing codeine containing medicines, limited indication for use must be strictly followed and if possible, alternative therapeutic option should be used instead of codeine medicine. Pharmacist should educate patients on the appropriate use of codeine medicines and the raise awareness of the potential risk of tolerance and dependence. Codeine medicines sale should be refused to patients who are problematic misusers or addicts. The potential use of eMedical record could be a possible medium for effective monitoring of codeine medicines which could contribute to reduced misusing and abusing of codeine medicines.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

ULOGA LJEKARNIKA U SPREČAVANJU POGREŠNE UPORABE I ZLOUPORABE KODEINA

Andrea Pogačić

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je ukazati na neizostavnu ulogu ljekarnika u sprečavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina te predložiti mjere koje bi ljekarnicima mogle omogućiti sprečavanje razvoja kodeinske ovisnosti. Prilikom izdavanja kodeinskih pripravaka ljekarnik treba strogo poštivati ograničenje indikacije primjene te pokušati ponuditi pacijentu alternativnu terapijsku mogućnost. Ljekarnik treba educirati pacijente o ispravnoj primjeni kodeinskih lijekova te o potencijalnim rizicima razvoja tolerancije i ovisnosti. Pacijentima koji potencijalno zloupotrebljavaju kodeinske lijekove treba odbiti izdavanje. Potencijalna upotreba eKartona u praćenju upotrebe kodeinskih lijekova mogla bi uvelike doprinijeti smanjenju pogrešnog korištenja i zloupotrebe kodeinskih lijekova.

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

Rad sadrži: 44 stranice, 3 tablice i 33 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kodein, pogrešna uporaba, zlouporaba, ljekarnik, bezreceptni lijekovi

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, *znanstvena suradnica, Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, *znanstvena suradnica, Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb.*
Dr. sc. Ivan Pepić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: siječanj 2017.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

THE ROLE OF PHARMACIST IN THE PREVENTION OF MISUSE AND ABUSE OF CODEINE

Andrea Pogačić

SUMMARY

The aim of this study was to point out the indispensable role of pharmacists in prevention of misuse and abuse of codeine containing medicines and to propose pharmacy practice strategies that could help in prevention of inappropriate use, misuse and abuse of codeine containing medicines. When issuing codeine containing medicines, limited indication for use must be strictly followed and if possible, alternative therapeutic option should be used instead of codeine medicine. Pharmacist should educate patients on the appropriate use of codeine medicines and the raise awareness of the potential risk of tolerance and dependence. Codeine medicines sale should be refused to patients who are problematic misusers or addicts. The potential use of eMedical record could be a possible medium for effective monitoring of codeine medicines which could contribute to reduced misusing and abusing of codeine medicines.

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

Thesis includes: 44 pages, 3 tables and 33 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Codeine, misuse, abuse, pharmacist, over-the-couter medicines

Mentor: **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, **Ph.D.** *Assistant Research Scientist,* Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia

Reviewers: **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, **Ph.D.** *Assistant Research Scientist,* Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia, Zagreb
Ivan Pepić, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: January 2017.