

# Uloga ljekarnika u liječenju ovisnosti o kodeinu

---

Radovanović, Tessa

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:464823>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Tessa Radovanović**

**Uloga ljekarnika u liječenju ovisnosti o  
kodeinu**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, godina 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 dragim mentoricama doc.dr.sc. Ivi Mucalo i dr.sc. Nikici Mirošević Skvrce na vodstvu, strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Ovaj rad želim posvetiti svojim roditeljima, Goranu i Silvani, te im se na taj način zahvaliti na razumijevanju i bezuvjetnoj podršci koju su mi pružili tijekom svih godina studiranja.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Kodein .....	1
1.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika kodeina .....	2
1.1.2. Nuspojave kodeina .....	3
1.1.3. Klinička uporaba kodeina .....	5
1.1.4. Dostupne formulacije kodeina .....	6
1.1.4.1. Regulacija kodeinskih pripravaka .....	7
1.1.4.2. Kodeinski pripravci dostupni u RH .....	7
1.2. Pogrešna uporaba, zlouporaba i ovisnost .....	9
1.2.1. Definicije termina .....	9
1.2.2. Pogrešna, nemedicinska i rekreacijska uporaba kodeina .....	12
1.2.3. Posljedice kodeinske pogrešne, nemedicinske i rekreacijske uporabe .....	14
1.3. Prevalencija kodeinske uporabe, zlouporabe i ovisnosti .....	15
1.3.1. Prevalencija kodeinske uporabe, zlouporabe i ovisnosti u Europi .....	16
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	17
3. MATERIJALI I METODE .....	18
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	19
4.1. Sustav ocjenjivanja stupnja ekstrakcije .....	19
4.2. Model minimizacije štetnih događaja .....	20
4.2.1. Rezultati pilot studije .....	25
4.2.2. Prateće istraživanje modela minimizacije štetnih događaja .....	25
4.2.2.1. Rezultati pratećeg istraživanja .....	26
4.3. Liječenje ovisnosti o kodeinu .....	27
4.4. Kodeinska ovisnost – procjena i upravljanje .....	29
4.5. Stigma i socijalna podrška pacijenata ovisnih o opioidima .....	31
4.5.1. Stigma .....	32
4.5.2. Socijalna podrška .....	33
4.6. Centri za liječenje ovisnosti u RH .....	34
5. ZAKLJUČAK .....	35
6. LITERATURA .....	36
7. SAŽETAK/ SUMMARY .....	49

Temeljna dokumentacijska kartica/ Basic documentation card



## **1. UVOD**

Povećanje primjene farmaceutskih opioda u nemedicinske svrhe globalni je javnozdravstveni problem sa značajnim epidemiološkim, ekonomskim i socijalnim posljedicama (Fischer i Argento, 2012; Fischer i sur., 2010; UNODC, 2010; Lessenger i Feinberg, 2008). Slično kao i heroin, brojni receptno statusni opiodi, u među koje ubrajamo i kodein, pokazali su potencijal zlouporabe (Jones i sur., 2012). Brojna istraživanja su pokazala povezanost bezreceptnih kodeinskih analgetika i štetnih događaja, kao i razvitka ovisnosti. Nadalje, nađeni su dokazi o pogrešnoj uporabi tih analgetika u različitim državama (Cooper, 2011; Frei i sur., 2010; Dyer i sur., 2004; Chetty i sur., 2003) te je zabilježen ozbiljan morbiditet kao i životno opasne komplikacije prilikom konzumiranja visokih doza kodeinskih kombiniranih pripravaka s ibuprofenom (Evans i sur., 2010; Frei i sur., 2010; Dutch, 2008; Dyer i sur., 2004). Primjena lijeka izvan odobrenja nosi rizik od nuspojava kodeina, ali posljedično i vrlo ozbiljnih nuspojava drugih djelatnih tvari koje se nalaze u multikomponentnim lijekovima (paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, propifenazon). Prijavljene su sljedeće izuzetno ozbiljne nuspojave kao posljedica zlouporabe i pogrešne primjene multikomponentnih bezreceptnih lijekova s kodeinom: gastrointestinalna krvarenja, nefrotoksičnost, hipokalemija, akutni hemoragični nekrotizirajući pankreatitis, hepatoksičnost i hematološke nuspojave (Tormey i sur., 2013; Barreto i sur., 2011; Hou i sur., 2011; McAvoy i sur., 2011; Ng i sur., 2011; Petrovečki i sur., 2011; Frei i sur., 2010; Dobbin i Tobin, 2008; Dutch, 2008; Ernest i sur., 2010; Evans i sur., 2010; Ford i Good, 2007; Lambert i Close, 2005; Dyer i sur., 2004; Chetty i sur., 2003; Hastier i sur., 2000). Upravo stoga, smanjenje štete primjene kodeina važan je javnozdravstveni izazov, gdje bi ljekarnici s obzirom da se nalaze na sučelju kodeinske nabave trebali imati važnu ulogu (Nielsen i sur., 2012).

### **1.1. Kodein**

Kodein ili 3-metilmorfin jedan je od najčešće konzumiranih opijata. Takva široka upotreba rezultat je njegovog analgetskog, antitusivnog i antidijaroičnog djelovanja (Derry i sur., 2013; Tremlett i sur., 2010). On je fenantrenski derivat te se može sintetizirati metilacijom morfina

ili direktnom ekstrakcijom iz opija (Van Hout i sur., 2014). Opij je izvor mnogih alkaloida, a dobiva se iz biljke maka, *Papaver somniferum* i *P. album* (Schumacher i sur., 2015). Kao jedan od derivata opija (Van Hout i sur., 2014), kodein je dobio ime po grčkoj riječi za glavicu maka (*kodeia*).

### **1.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika kodeina**

Kodein je kratkodjelujući opioidni analgetik slabe do srednje jačine djelovanja (Iedema, 2011). Njegova maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 60 minuta, dok mu je poluvrijeme života u plazmi odraslih iznosi 3 – 3,5 sata (Arora, 2001; Band i sur., 1994).

Apsorpcija opioidnih analgetika ovisi o putu njihove primjene. Iako ova skupina lijekova postiže dobru apsorpciju pri supkutanoj i intramuskularnoj primjeni, prednost se daje oralnom putu primjene lijeka. Naime, tada je njegovo djelovanje izuzetno učinkovito jer kodein ima smanjen metabolizam prvog prolaza (Schumacher i sur., 2015). Kodein se iz intravaskularnog prostora brzo distribuira u razna tjelesna tkiva, međutim njegova najveća raspodjela zabilježena je u tkivima jetre, slezene i bubrega (Baselt i Cravey, 1995).

Metabolizam kodeina odvija se pomoću reakcija N- i O-demetilacije. U prvoj nastaje norkodein, dok u procesu O-demetilacije u jetri, kodein podliježe metabolizmu pomoću CYP2D6 enzima, što rezultira stvaranjem morfina. Kao prolijek, kodein se mora metabolizirati u aktivni metabolit (morfin) kako bi postigao svoje analgetsko djelovanje, budući da je kodein lijek slabog afiniteta spram opioidnih receptora (Iedema, 2011; Baselt i Cravey, 1995). Upravo je stoga važno obratiti pažnju na genetski polimorfizam enzima CYP2D6. Tako neki pacijenti, tzv. spori metabolizatori, neće osjetiti analgetski učinak kodeina, dok će brzi metabolizatori iskusiti intenzivan odgovor na metabolizirani kodein zbog njegove povećane konverzije u morfin. Takvo djelovanje može rezultirati respiratornom depresijom i smrću. Stoga je uporaba kodeina u pedijatrijskoj skupini pacijenata u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) eliminirana (Schumacher i sur., 2015). Kodein se primarno izlučuje pomoću bubrega gdje se 90% oralne doze izluči tijekom 24 sata (Baselt i Cravey, 1995; [www.findrxonline.com](http://www.findrxonline.com)).

Opioidi svoj analgetski učinak postižu vezivanjem za specifične receptore povezane s G – proteinom lokaliziranim u područjima mozga i leđne moždine, odgovornim za transmisiju i

modulaciju boli. To su  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  opioidni receptori. Interakcija između opioida i receptora utječe na zatvaranje ionskih kanala te se na taj način mijenja unutarstanična koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  i fosforilacija proteina. Na taj način opiodi imaju dvostruko djelovanje na takve parove receptora na neuronima: (1) oni zatvaraju  $\text{Ca}^{2+}$  kanale na presinaptičkim neuronima i tako reduciraju oslobađanje neurotransmitera i (2) otvaraju  $\text{K}^+$  kanale čime dolazi do hiperpolarizacije što inhibira postsinaptičke neurone (Schumacher i sur., 2015). Upravo zato neće doći do transmisije nocireceptivnih pulseva nastalih prilikom oštećenja tkiva. To rezultira analgetskim učinkom kodeina, tzv. 'opioidnom analgezijom', budući da kodein svojom konverzijom u morfin, mijenja percepciju boli i emocionalni odgovor na bol (Williams i sur., 2002; Rang i sur., 1999)

### **1.1.2. Nuspojave kodeina**

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek (Zakon o lijekovima, NN 76/2013). Kada je riječ o kodeinu, njegove nuspojave rezultat su djelovanja samog lijeka i njegovih metabolita na opioidne receptore. Budući da je za analgetski učinak kodeina zaslužan njegov metabolit morfin, općenito se smatra da je za nuspojave kodeina zaslužan upravo morfin. Međutim, postoje dokazi da su neke nuspojave vezane isključivo uz kodein i njegove ostale metabolite (Bachs i sur., 2009; Rang i sur., 1999). Tako se kodein povezuje s povećanjem prometnih nesreća uzrokovanih primjenom opioida, budući da uzrokuje sedaciju, smanjenje kognitivnih sposobnosti i zbunjenost (Bachs i sur., 2003).

Kodeinsko djelovanje na središnji živčani sustav ovisi o putu primjene, dozi, povijesti uzimanja kodeina i genetskim faktorima. Nuspojave koje ovise o navedenim faktorima su sljedeće: promjene raspoloženja, zbunjenost, pospanost, poremećaji vida, ovisnost, svrbež, mučnina, povraćanje, konstipacija, mioza, suha usta, bradikardija, retencija urina, seksualna disfunkcija, euforija, disforija, konvulzije, respiratorna depresija, halucinacije, urtikarija i pruritus (Iedema, 2011; McDonough, 2011; Olesen i sur., 2006; Williams, 2005). S ponovljenom primjenom opioida javlja se tolerancija na navedene učinke. Međutim, postoje izuzetci od pravila pa se tako na neke nuspojave ne razvija tolerancija ili je ona minimalna. Te nuspojave uključuju miozu, konstipaciju i konvulzije. Treba istaknuti miozu koja je izuzetno važna kod prepoznavanja opioidnog predoziranja (Schumacher i sur., 2015).



Od čestih nuspojava javljaju se mučnina (28%), zatvor (26%), pospanost (24%), vrtoglavica (18%), svrbež i povraćanje (15%) (National Opioid Use Guideline Group, 2010). Opioidni analgetici mogu aktivirati kemoreceptorsku okidačku zonu u mozgu i na taj način dovesti do pojave mučnine i povraćanja (Schumacher i sur., 2015). Te nuspojave su srednjeg intenziteta, međutim njihovo trajanje je kratko jer se brzo razvija tolerancija (Han i sur., 2002; Mercadante, 1998). Naprotiv, konstipacija je dugotrajna nuspojava primjene opioida te za bolesnika može biti itekako neugodna (Furlan i sur., 2010). Mučnina i pospanost su česte nuspojave pri oralnim dozama od 30-60 mg, a kod redovne uporabe kodeina konstipacija se javlja pri dozi od 8-16 mg (Campbell, 2006).

Najozbiljnija nuspojava primjene kodeina je respiracijska depresija čija je incidencija česta kod davanja viših doza opioida *opioid – naivnim* bolesnicima (Jansen i sur., 2011; Jonsson, 2011; Lembo i sur., 2011; Mao i sur., 2011; Candiotti i Gitling, 2010; Ersek i sur., 2004; Moore i Dimsdale, 2002). Zato je potreban poseban oprez kod istovremene primjene kodeina i alkohola, kao i ostalih depresora središnjeg živčanog sustava, budući da takva interakcija vodi do povećanog rizika respiratorne depresije i ostalih nuspojava srednjeg živčanog sustava. Značajne interakcije javljaju se i između kodeina i lijekova koji utječu na enzim CYP2D6. Induktori enzima (rifampicin, fenitoin i karbamazepin) induciraju metabolizam kodeina povećavajući njegove aktivne metabolite, pri čemu je rizik od nuspojava veći. Suprotno, inhibitori enzima (fluoksetin, paroksetin, sertralin i citalopram) smanjuju kodeinsku konverziju te na taj način dolazi do smanjenog analgetskog učinka kodeina (Baxter i Preston, 2014). Kod visokih oralnih doza kodeina ili kod intravenske primjene može se javiti kodeinski toksični sindrom koji može uzrokovati respiracijsku depresiju, komu i smrt (McAvoy i sur., 2011; Zamparutti i sur., 2011; Dobbin i Tobin, 2008; Heard i sur., 2006; Paulozzi i Ryan, 2006).

Tolerancija na učinke morfina, uključujući i analgeziju, razvija se brzo zahvaljujući brojnim mehanizmima, poput metaboličkog raspada ili smanjenog afiniteta lijeka spram opioidnih receptora. To doprinosi razvoju fizičke i psihološke ovisnosti, budući da količina potrebnog opioida tijekom vremena raste. Budući da se, između ostalih, na nuspojavu respiracijske depresije javlja tolerancija, ovisnici i pacijenti koji su razvili toleranciju, mogu uzimati velike količine opioida bez straha od te opasne nuspojave. Sindrom ustezanja, koji nam govori o razvitku fizičke ovisnosti, karakteriziran je simptomima sličnim onima kod teške gripe što uključuje zijevanje, dilataciju zjenice, temperaturu, znojenje, piloerekciju, mučninu, dijareju i nesanicu. Ovi simptomi postižu svoj maksimum kroz prva 2 dana, a nestaju poslije 8-10 dana.

Ako se opioid primijeni tijekom sindroma ustezanja, simptomi odmah prestaju. S druge strane, psihološka ovisnost može potrajati mjesecima ili godinama (Rang i sur., 1999).

### **1.1.3. Klinička uporaba kodeina**

Kodein je slabi opioid te se preporuča kod liječenja srednje do jake boli, no on ne predstavlja prvu liniju terapije kronične nekarcinomske boli. Prvu liniju liječenja predstavljaju paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi, no pri nedostatku njihove učinkovitosti u terapiju se može uključiti jedan od slabih opioda, kao što je primjerice kodein (Hrvatsko društvo za liječenje boli, 2014). Također, kodein je naveden kao druga linija liječenja karcinomske boli prema analgetskoj ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije, nakon paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova (Cartabuke i sur., 2014; NICE, 2013). U posljednje vrijeme, govori se o preskakanju kodeina kao druge linije liječenja, budući da ga smjernice ne preporučuju za terapiju boli zbog njegove upitne učinkovitosti, različitosti u metabolizmu i dostupnosti opioda čiji je mehanizam djelovanja predvidljiviji (Anderson, 2013; MacDonald i MacLeod, 2010). Ipak, kodein se nastavlja koristiti u terapiji postoperativne boli (Stoneham i Walters, 1995). Premda morfin daje siguran, potentan i dug učinak, kodein uzrokuje manju sedaciju, kao i manji rizik od respiratorne depresije (Goldsack i sur., 1996).

Preporučena doza kodeina pri terapiji srednje do jake boli iznosi 30 – 60 mg svaka četiri sata, a maksimalna dnevna doza ne bi smjela premašiti 240 mg (British National Formulary, 2013). Povećanje doze iznad 60 mg, zbog 'ceiling' efekta, neće povećati kodeinsku učinkovitost budući da se taj efekt javlja pri dnevnoj dozi od 240 mg (Campbell, 2006). Kodein se nalazi i u kombiniranim pripravcima s acetilsalicilnom kiselinom, koji sadrže 30 – 60 mg kodeina i 300 mg acetilsalicilne kiseline te je maksimalna dnevna doza kombiniranog lijeka 600 mg (Ytterberg i sur., 1998). U pacijenata s hipotireozom, adrenokortikoidnom insuficijencijom i kod srednjeg do jakog bubrežnog oštećenja moguće je nakupljanje kodeinskih metabolita, a stariji pacijenti su podložniji opioidnim nuspojavama. Iz navedenih razloga, kod njih se koriste doze kodeina manje od 15 mg (NICE, 2010). U tim dozama kodein se koristi i kao antitusik budući da je za supresiju kašlja potrebna manja doza od onih za postizanje analgezije (Schumacher i sur., 2015).

Primjena kodeinskih pripravaka za liječenje prehlade i kašlja kontraindicirana je kod djece mlađe od 12 godina, dok se njihova primjena ne preporuča u djece i adolescenta od 12 do 18 godina starosti koji imaju problema s disanjem. Uporaba kodeinskih pripravaka kontraindicirana je i kod ultra – brzih metabolizatora kodeina (neovisno o dobi), kao i kod majki koje doje budući da se kodein može naći u majčinom mlijeku (EMA, 2015). U djece i adolescenata od 12 – 18 godina starosti, uporaba kodeina je indicirana jedino u slučaju kada je terapija akutne srednje boli pomoću paracetamola i ibuprofena neuspješna. Trajanje takve terapije može iznositi najviše tri dana, s maksimalnom dnevnom dozom od 240 mg gdje su razmaci između pojedinačnih doza najmanje 6 sati (EMA, 2013). Roditeljima se preporučuje prestanak terapije i pronalazak pomoći medicinskih djelatnika u slučaju pojave sljedećih simptoma u njihove djece: sporo i plitko disanje, konstipacija, zbunjenost, pospanost, smanjene zjenice, mučnina, povraćanje i smanjen apetit (EMA, 2015).

#### **1.1.4. Dostupne formulacije kodeina**

Kodein postoji kao slobodna baza i u obliku raznih soli, no najčešće se koristi kao kodein fosfat. To je bijela ili prljavo bijela kristalinična krutina topljiva u vodi, formulirana ovisno o indikaciji i načinu primjene (Martindale, 2014). Glavni farmaceutski oblik kodeina je tableta, no on postoji i kao kapsula, sirup, efervescentna tableta, supozitorij i otopina. Kodein bi se mogao formulirati kao subkutana ili intramuskularna injekcija, no njegova intravenska upotreba se ne preporuča jer može uzrokovati hipotenziju i grand mal konvulzije (EMA, 2013).

One formulacije koje sadrže 30 mg ili više kodeina izdaju se na recept (Derry i sur., 2013). Bezreceptne (eng. over the counter, OTC) formulacije uglavnom sadrže između 8 i 15 mg kodeina po tableti. Postoje kao tablete s kodeinom kao jedinim aktivnim sastojkom, ali češće dolaze u obliku kombiniranih pripravaka s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kao što su ibuprofen, acetilsalicilna kiselina i paracetamol. Na taj način dolazi do sinergističkog djelovanja komponenti takve formulacije (Tremlett i sur., 2010). Također, jedna od čestih sastavnica kombiniranih pripravaka je kofein (Foley i sur., 2015).

#### **1.1.4.1. Regulacija kodeinskih pripravaka**

Kodein se smatra narkotikom te se kao takav nalazi pod internacionalnom kontrolom, a reguliran je regulatornim tijelima za lijekove u pojedinim državama. Čisti kodein nalazi se u Tablici II UN-ove Konvencije za narkotike 1961. Međutim, većina kodeinskih pripravaka nalazi se u Tablici III budući da kodein pretežito dolazi formuliran kao kombinirani pripravak, a osim toga u dozirnim oblicima se ne nalazi u količini većoj 100 mg (INCB, 2011). Potonji pripravci se nalaze isključivo u ljekarni i prema Konvenciji potreban je recept za njihovo izdavanje, kao i potpuna informacija o obliku i jačini izdanog lijeka.

U nekim zemljama za pojedine kodeinske pripravke nije potreban recept, a to su uglavnom kombinirani pripravci s paracetamolom, ibuprofenom i aspirinom. Oni se izdaju u ljekarni, gdje pojedinačna doza kodein fosfata ne prelazi 12.8 mg. Međutim, pojedine države dopuštaju i veću količinu pojedinačne doze (28 mg) u obliku bezreceptnog lijeka. Često je zabranjeno samo oglašavanje bezreceptnih kodeinskih pripravaka, kao i njihovo stavljanje na policu gdje ih pacijenti mogu lako uočiti. Treba naglasiti da prodaja ovakvih pripravaka treba biti nadgledana od strane magistra farmacije (Van Hout i sur., 2014).

#### **1.1.4.2. Kodeinski pripravci dostupni u RH**

Prema posljednjim podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode čitav niz kodeinskih lijekova dostupan je u Republici Hrvatskoj (Tablica 1).

Tablica 1. Receptni kodeinski lijekovi dostupni u Republici Hrvatskoj (www.halmed.hr)

Trgovačko ime	Aktivne tvari	Put primjene	Indikacije
Caffetin tablete (50 x 10)	Paracetamol 250 mg Propifenazon 210 mg Kofein 50 mg Kodeinfosfat seskvihidrat 10 mg	Oralni	-Kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom paracetamola, acetilsalicilne kiseline i ibuprofena
Codeini Phosphatis Alkaloid tablete	Kodeinfosfat seskvihidrat 30 mg	Oralni	-Liječenje blage i umjereno teške boli - Indiciran kod djece starije od 12 godina za liječenje akutne umjerene boli za koju se smatra da ne može biti uklonjena drugim analgeticima kao što je čisti paracetamol ili čisti ibuprofen -Simptomatsko liječenje neproduktivnog kašlja
Kodein/paracetamol Actavis 30 mg/500 mg filmom obložene tablete	Kodeinfosfat hemihidrat 30 mg Paracetamol 500 mg	Oralni	- Za ublažavanje umjerene do jake boli u odraslih i djece iznad 12 godina -Kodein je indiciran u bolesnika starijih od 12 godina za liječenje akutne umjerene boli za koju se ne smatra da će je ublažiti drugi analgetici kao što su paracetamol ili ibuprofen
Kodein/paracetamol Actavis 60 mg/1000 mg filmom obložene tablete	Kodeinfosfat hemihidrat 60 mg Paracetamol 1000 mg	Oralni	-Za ublažavanje umjerene do jake boli u odraslih i adolescenata od navršenih 16 godina i starijih. -Kodein je indiciran u bolesnika od navršenih 16 godina i starijih za liječenje akutne umjerene boli za koju se ne smatra da će je ublažiti drugi analgetici kao što su paracetamol ili ibuprofen

Tablica 2. Bezreceptni kodeinski pripravci u Republici Hrvatskoj (www.halmed.hr)

Trgovačko ime	Aktivne tvari	Put primjene	Indikacije
Caffetin tablete	Paracetamol 250 mg Propifenazon 210 mg Kodein 50 mg Kodeinfosfat seskvihidrat 10 mg	Oralni	-Kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom paracetamola, acetilsalicilne kiseline i ibuprofena
Plivadon tablete	Paracetamol 210 mg Propifenazon 250 mg Kodeinfosfat hemihidrat 10 mg Kofein 25 mg	Oralni	-Kratkotrajno liječenje akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom samog paracetamola, ibuprofena ili acetilsalicilne kiseline

## 1.2. Pogrešna uporaba, zlouporaba i ovisnost

Nuspojavom se smatra 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 (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/2013). Pogrešna uporaba i zlouporaba kodeinskih lijekova danas je globalni zdravstveni problem zbog široke dostupnosti u terapiji kašlja i boli srednje jakosti (Van Hout i sur., 2014; UNODC, 2010; Lessenger i Feinberg, 2008).

### 1.2.1. Definicije termina

Pogrešna uporaba (eng. misuse) je korištenje lijeka tijekom terapije kada rizici premašuju njegovu korist. To uključuje receptnu i bezreceptnu uporabu lijeka izvan prihvaćenih smjernica u rekreacijske svrhe te kod samoliječenja u višim dozama i duže nego što je savjetovano (Casati i sur., 2012).

Zloupotroba (eng. abuse) je korištenje lijeka za nemedicinske potrebe, često zbog psihoaktivnog djelovanja samog pripravka. Razlika između pojmova *zloupotroba* i *pogrešna uporaba* je evidentna budući da se potonji odnosi na uporabu kodeina u medicinske svrhe, ali na pogrešan način (Albsoul-Younes i sur., 2010). Pojam zloupotroba opisan je i u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje (DSM – IV) kao uzorak neprilagođenog korištenja lijeka povezan s ponovljenim i značajnim nuspojavama. Za postavljanje dijagnoze zloupotroba u razdoblju od 12 mjeseci mora biti zadovoljen jedan od sljedećih kriterija (American Psychiatric Association, 2000):

1. Ponovljena uporaba supstance što rezultira neuspjehom u obavljanju svakodnevnih zadaća (npr. izostanak s posla/škole).
2. Ponovljena uporaba supstance u situacijama koje su životno ugrožavajuće (npr. upravljanje vozilima/strojevima).
3. Zakonski problemi zbog ponovljene uporabe supstance.
4. Ponovljena uporaba supstance usprkos narušenim socijalnim i međuljudskim odnosima (npr. svađa s obitelji).

Povećavajući doze primijenjenog opioda u terapijske, nemedicinske i rekreacijske svrhe pacijenti riskiraju razvoj ovisnosti zbog fiziološke neuroadaptacije na opioidne učinke lijeka (Reed i sur., 2011; Nielsen i sur., 2010). Kako bi se dijagnosticirala ovisnost, definirani su kriteriji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB–10 kriteriji). U slučaju ponavljanja tri ili više kriterija tijekom minimalno mjesec dana ili u razdoblju manjem od mjesec dana (u slučaju kada se kriteriji uzastopno moraju pojavljivati tijekom 12 mjeseci), može se definirati ovisnost (World Health Organization, 1992). Kriteriji su sljedeći:

1. Velika želja ili kompulzivni osjećaj za uzimanjem supstance.
2. Smanjena kontrola pri uzimanju supstance što uključuje početak i završetak primjene, kao i količinu primijenjene supstance. Takvi slučajevi su primjerice kada se supstanca uzima često u većim količinama ili u nenamjernim dužim vremenskim razdobljima te kada dolazi do neuspješnih pokušaja prestanka uzimanja supstance ili kontrole takvog ponašanja.
3. Pojava sindroma ustezanja kada je primjena supstance prestala ili je ista smanjena što je evidentno iz sindroma ustezanja karakterističnog za primijenjenu supstancu. Ovaj

kriterij uključuje i upotrebu iste (ili slične) supstance kako bi se simptomi sindroma ustezanja smanjili ili nestali.

4. Postojanje dokaza o toleranciji na supstancu, kada je smanjen učinak supstance pri ponovljenoj upotrebi iste doze. To posljedično dovodi do povećanja doze primijenjene supstance kako bi se dostigao željeni učinak.
5. Opterećenost sa uzimanjem supstance, koje se često manifestira kao: odustajanje ili smanjeno sudjelovanje u drugim važnim interesima zbog upotrebe supstance, provođenje velike količine vremena u aktivnostima koje uključuju nabavu supstance, uzimanje supstance kao i oporavak od efekta iste.
6. Ponavljana upotreba supstance usprkos očitim dokazima o štetnim utjecajima iste, što je evidentno kada osoba uzima supstancu, iako je svjesna prirode i opsega štetnih utjecaja.

Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (DSM V) (American Psychiatric Association, 2013) koristi se sličnim kriterijima za postavljanje dijagnoze sindroma ovisnosti. Međutim, kategorija zlouporabe supstance i kategorija ovisnosti o supstanci, postaju jedna kategorija, što je različito od prethodnog izdanja (DSM IV). One tako postaju jedinstveni poremećaj nazvan poremećaj uzimanja psihoaktivne tvari čiji se raspon proteže od blagog do ozbiljnog. Takav poremećaj karakteriziran je simptomima koji su rezultat kontinuirane upotrebe supstance, bez obzira na probleme koje ta upotreba donosi pojedincu. Poremećaj uzimanja psihoaktivne tvari uključuje 11 kriterija:

1. Nenamjerno uzimanje supstance u većoj količini ili kroz duže vremensko razdoblje.
2. Želja za prestankom ili smanjenom uporabom supstance s bezuspješnim pokušajima.
3. Provođenje velike količine vremena za nabavljanje i korištenje supstance, kao i za oporavak od učinka iste.
4. Nužda za primjenom supstance.
5. Nemogućnost obavljanja dužnosti na poslu, školi i kućanstvu, zbog uporabe supstance.
6. Nastavak uporabe, iako to dovodi do problema u vezama s bližnjima.
7. Odustajanje od važnih socijalnih, rekreacijskih i profesionalnih aktivnosti zbog uporabe supstance.
8. Ponovljena uporaba supstance, čak i kad njena primjena osobu dovodi u opasnost.
9. Nastavak uporabe supstance, iako je osoba svjesna svojih fizičkih i psiholoških problema izravno uzrokovanih primjenom supstance ili koji su se pogoršali njenom primjenom.



10. Potreba za većom količinom supstance za postizanje željenog učinka (tolerancija).

11. Razvitak sindroma ustezanja koji može prestati s ponovnom uporabom supstance.

Ako su zadovoljena dva ili tri kriterija, riječ je o blagom sindromu uporabe supstance, dok je srednje jaki sindrom uporabe supstance indiciran kada su četiri do pet kriterija zadovoljena. Ozbiljan sindrom uporabe supstance indiciran je zadovoljavanjem šest ili više kriterija.

Osim navedenih poremećaja, DSM V prepoznaje još jednu skupinu poremećaja povezanih s uporabom supstanci. To su poremećaji prouzročeni psihoaktivnim tvarima, koji su karakterizirani simptomima uzrokovanim ponovljenom primjenom supstance, iako ona posljedično donosi probleme pojedincu. To su primjerice intoksikacija, sindrom ustezanja i mentalni poremećaji uzrokovani primjenom supstance.

### **1.2.2. Pogrešna, nemedicinska i rekreacijska uporaba kodeina**

Kako bi se prepoznali različiti uzorci kodeinske uporabe, provedena su dva neovisna istraživanja u Australiji i Ujedinjenom Kraljevstvu. U njima su se prepoznale tri kategorije problematične kodeinske uporabe (Cooper, 2011; Nielsen i sur., 2010):

1. Kodeinska uporaba gdje se nikad ne prelazi maksimalna preporučena doza, iako su zbog dužine i prirode primjene zadovoljeni kriteriji za dijagnozu ovisnosti.
2. Kodeinska uporaba neznatno veće doze od one preporučene (uključuje terapijsku i rekreacijsku upotrebu).
3. Kodeinska uporaba koja znatno premašuje preporučene doze (često u kontekstu ozbiljne opioidne ovisnosti).

Kada se govori o kodeinskoj ovisnosti prepoznate su dvije skupine pacijenata. Prva skupina su oni pacijenti koji započnu koristiti kodein (receptni ili bezreceptni) za terapiju boli, međutim onda povećaju dozu ili trajanje terapije (namjerno ili nenamjerno) čemu uzrok mogu biti neinformiranost pacijenta ili neodgovarajući savjet od strane zdravstvenih stručnjaka (Ford i Good, 2007; Hughes i sur., 1999). Drugu grupu čine opioidni ovisnici koji koriste kodein kako bi umanjili simptome sindroma ustezanja kada su u nemogućnosti nabaviti heroin ili propisani metadon (Reed i sur., 2011; Heard i sur., 2006; ; Roumie i Griffin, 2004; National Council on Patient Information and Education, 2002).

Mnogi čimbenici doprinose potencijalnoj nemedicinskoj uporabi kodeina, kao i kodeinskoj ovisnosti, kao što su: laka dostupnost bezreceptnih pripravaka koji sadrže kodein, poticanje pacijentovog samoliječenja i neinformiranost o stvaranju ovisnosti o kodeinu te povezanih štetnih utjecaja (Van Hout i sur., 2014; Cooper, 2013; Wazaify i sur., 2006). Postoje tzv. 'skriveni' grupe kodeinskih ovisnika, poput pacijenata s jatrogenom ovisnošću koja je uslijedila nakon terapijske primjene kodeina (u terapiji boli, anksioznosti i nesanicе). Takvi pacijenti ne vide jasnu granicu između terapijske i problematične upotrebe kodeina, pa tako opetovano koriste kodein kada se pojave simptomi sindroma ustezanja (Nielsen i sur., 2010). Generalno, osobe ovisne o kodeinu ne vide primjenu kodeina kao problematičnu te se ne smatraju ovisnicima kojima je potrebna pomoć (Cooper, 2013; Reay, 2009; Sproule i sur., 1999).

Istraživanja pokazuju kako je potencijal kodeinske zlouporabe više prepoznat kod skupina ljudi koji koriste ostale problematične droge, nego kod opće populacije. Te osobe su itekako svjesne utjecaja kodeina na olakšanje simptoma sindroma ustezanja uzrokovanih jačim opijatima, npr. heroinom. Općenito, rekreacijska uporaba objašnjava se kao korištenje kodeina u visokim dozama, u tzv. *binge* epizodama (epizodama pretjerivanja) gdje se kodein najčešće primjenjuje oralno, rektalno, nazalno, inhalacijski ili subkutano. Jedan od primjera je primjena kodeinskog sirupa za kašalj, kodeinskih antidijaroičnih pripravaka ili samog kodeina na način da se odabrani pripravak smrvu u energetska pića s kofeinom, npr. Red Bull (Ernest i sur., 2010). U SAD – u kodein se naziva 'heroinom gorštaka' (*Hillbilly Heroin*) gdje se slobodna baza kodeina puši na aluminijskoj foliji (Reed i sur., 2011). Također, rap glazba na jugu SAD – a popularizirala je *Syrup, Barre, Purple Tonic, Sizzurp, Texas Tea, Tsikuni i Lean i Purple Drank* koji je dobio ime po ljubičastoj nijansi tog pića koja nastaje zbog boja koje se nalaze u sirupu za kašalj. Radi se o mješavini kodeinskih sirupa za kašalj i gaziranih pića kao što je npr. Sprite (Hart i sur., 2014; Peters i sur., 2010, 2007, 2003; Elwood, 1999).

Informacije o mijenjanju formulacije kodeinskih pripravaka, poput primjerice ekstrakcije kodeina iz kombiniranih pripravaka ili načina mrvljenja tablete, zahvaljujući internetskim forumima dostupne su širokom broju ljudi. Mijenjanje lijeka ili njegove formulacije pojedine osobe koriste kako bi povećale i ubrzale učinak pripravka, smanjile udio nepoželjnih aktivnih i pomoćnih tvari u pripravku te kemijski promijenile aktivne sastojke pripravka (Srimurugan i sur., 2012; Raffa i Pergolizzi, 2010; Cone, 2006).

### **1.2.3. Posljedice kodeinske pogrešne, nemedicinske i rekreacijske uporabe**

Mnoge kliničke studije govore o štetnim zdravstvenim posljedicama pogrešne primjene kodeina. Takve posljedice najčešće su povezane s pretjeranom ili predugom primjenom kodeinskih kombiniranih pripravaka koji uz kodein sadrže ibuprofen, paracetamol ili aspirin. Mogu se javiti čak i u pacijenata koji nemaju povijest zlouporabe supstanci i komorbiditeta. Spomenute posljedice mogu uključivati kroničnu glavobolju, gastrointestinalne hemoragije, nefrotoksičnost, hipokalijemiju, akutni pankreatitis, neurološka oštećenja i ovisnost (Pilgrim i sur., 2013; McAvoy i sur., 2011; McDonough, 2011; Page i sur., 2011; Ernest i sur., 2010; Frei i sur., 2010; Dutch, 2008; Chetty i sur., 2003). Mnoge od ovih nuspojava pripisuju se upravo aditivima (ibuprofen, aspirin i paracetamol) u kombiniranim pripravcima s kodeinom (Van Hout i sur., 2014).

Pogrešna uporaba kodeina smatra se i jatrogenim uzrokom psihijatrijskih komorbiditeta (Manchia i sur., 2013). Također, postoji povezanost između korištenja kodeinskih kombiniranih pripravaka kroz duži vremenski period i pojave depresije te stanja disforije (McAvoy i sur., 2011; Frei i sur., 2010; Nielsen i sur., 2010; Romach i sur., 1999). Lam i sur. (1996) su u svojem istraživanju naglasili da u slučaju sumnje na psihijatrijski poremećaj povezan sa zlouporabom supstance, postoji velika mogućnost da se radi o zlouporabi sirupa za kašalj. Ti sirupi mogu u sastavu imati prometazin, efedrin, pseudoefedrin, kodein ili hidrokodon te mogu uzrokovati paranoidne psihoze, često manifestirane deluzijama o proganjanju i ponižavajućim halucinacijama (Tang i sur., 2012).

U Irskoj je provedeno istraživanje među ovisnicima o kodeinu kojim su navedene akutne i kronične nuspojave kodeinske zlouporabe. Od akutnih nuspojava navede se svrbež, urtikarija, zamagljen vid i respiracijska depresija, dok su neke od kroničnih nuspojava uključivale mučninu, konstipaciju, otkazivanje organa (jetra, bubreg, crijeva), anemiju, konvulzije, čir na želucu i nadutost. Neki od sudionika istraživanja naveli su gubitak težine i apetita kao posljedicu kodeinske zlouporabe (Van Hout i sur., 2015). U istraživanju provedenom u Južnoafričkoj Republici, kodeinski ovisnici naveli su i sljedeće nuspojave: suhoća usta, povraćanje, pojačano znojenje, tahikardiju, palpitacije i piloerekciju (Van Hout i sur., 2015). Pri 'silasku' s utjecaja kodeina opisani su simptomi depresije, letargije, konstipacije i retencije urina, koje traju i danima nakon zadnje uporabe kodeina (Van Hout i sur., 2014).

Otopine droga proizvedenih mijenjanjem formulacije kodeina i njegovih OTC pripravaka povezane su s bezbroj opasnosti vezanih uz njihovo rizično injektiranje i kontaminacije. Postoji visoki rizik transmisije virusa koji se prenose krvlju, kod dijeljenja igala i korištenja otvorenih spremnika za čuvanje otopine droga proizvedenih kod kuće, poput virusa hepatitisa C i HIV virusa (Booth, 2013; Grund i sur., 2013).

### **1.3. Prevalencija kodeinske uporabe, zlouporabe i ovisnosti**

Kodein je najčešće korišten opijat diljem svijeta te se u posljednjem desetljeću bilježi porast potražnje od 27%. Prema zadnjim podacima, njegova globalna prodaja u 2011. godini iznosila je 269 tona (International Narcotics Control Board, 2012). Prema istraživanju provedenom u Republici Hrvatskoj najčešće upotrebljavani analgetik bio je fiksna kombinacija propifenazona, paracetamola, kodeina i kofeina (Krnic i sur., 2015). Iako su njegovi učinci znatno blaži od učinaka heroina, kodein zbog svoje opioidne prirode ima potencijal zlouporabe i razvoja ovisnosti (Jones i sur., 2012). Usprkos tome, prevalencija kodeinske pogrešne uporabe i zlouporabe slabo je poznata što može biti povezano sa skrivenom prirodom pogrešne uporabe kodeina (McAvoy i Tobin, 2014; Roussin i sur., 2013).

Pogrešna uporaba kodeina zabilježena je u različitim skupinama pacijenata:

- Korištenje kodeinskih pripravaka za liječenje djece od strane roditelja (Allotey i sur., 2004).
- Zlouporaba kodeinskih sirupa za kašalj kod mlađe populacije i ovisnika (Arndt i sur., 2017; Hart i sur., 2014; Agnich i sur., 2013; Chittrakarn i sur., 2012; Tang i sur., 2012; Wilson i sur., 2010; Ford, 2009; Kitabayashi i sur., 2007; 2000; Lam i Shek, 2006; Peters i sur., 2003; Banerji i Anderson, 2001; Elwood, 2001).
- Receptna i bezreceptna uporaba kodeina kod studenata (Acocella, 2005; Steinman, 2006).
- Liječenje ovisnosti od strane odraslih muških konzumenata i pacijenata (Albsoul-Younes i sur., 2010; Tetrault i sur., 2008; Yang i Yuan, 2008; Sweileh i sur., 2004).
- Žene srednje životne dobi s pristupom ljekarni (Akram, 2000).
- Psihijatrijski pacijenti (Agyapong i sur., 2013).
- Pacijenti starije životne dobi (Agaba i sur., 2004; Roumie i Griffin, 2004).
- Ovisnici o injektiranom ketaminu (Lankenau i sur., 2007).

### **1.3.1. Prevalencija kodeinske uporabe, zlorabe i ovisnosti u Europi**

Podaci o prevalenciji kodeinske uporabe, zlorabe i ovisnosti u Europskoj Uniji su isključivo ograničeni na francuska i norveška istraživanja, dok su stope prevalencije u ostalim državama nepoznate (Van Hout i sur., 2014; Casati i sur., 2012). Kodein je najčešće konzumirani opioid u nekoliko europskih država (npr. Norveška). U Norveškoj je 2006. godine zabilježena prevalencija kodeinske uporabe od 7.3% za muškarce, odnosno 9.3% za žene. Od navedenog broja, 12% žena i 9% muškaraca bili su srednje do visoki konzumenti kodeina (120 definiranih dnevnih doza tijekom 2006. godine). Veliki postotak takvih konzumenata (50%) su uz kodein koristili i benzodiazepine te karisoprodol. Norveška baza podataka o propisivanju lijekova (2004 – 2006) ističe kako je jednom od deset pacijenata tijekom 2005. godine jednokratno izdan kodein. Mali broj takvih pacijenata (0.5%) prekoračio je maksimalnu preporučenu dozu od 730 definiranih dnevnih doza kodeina godišnje, ukazujući na problematičnu kodeinsku potrošnju u ove male skupine pacijenata (Fredheim i sur., 2009). Međutim, kodein u Norveškoj ne postoji u obliku bezreceptnog pripravka.

Naprotiv, u Francuskoj su provedena istraživanja kodeinske zlorabe koja su uključila njegove bezreceptne pripravke. Zabilježeno je 15.1% pogrešne i nemedicinske uporabe kodeina, kao i 7.5% ovisnosti prema DSM – IV kriteriju. Također, pogrešna uporaba i zloraba kodeinskih analgetika nadmašila je onu paracetamola pa je tako 19.5% pacijenata koristilo kodeinske analgetike svakodnevno u razdoblju dužem od 6 mjeseci (Roussin i sur., 2013; Orriols i sur., 2009).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Ljekarnici, kao zdravstveni profesionalci, svakodnevno izdaju kodeinske lijekove, koji zbog svoje opioidne prirode nose veliki rizik od razvoja ovisnosti. Upravo zbog neinformiranosti pacijenata o samom kodeinu, kao i njegovoj širokoj dostupnosti u bezreceptnom statusu, broj kodeinskih ovisnika raste, što u današnje vrijeme predstavlja globalni javnozdravstveni problem.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati intervencije kojima ljekarnik može sudjelovati u uspješnom liječenju kodeinske ovisnosti te naglasiti njegovu važnu ulogu u rješavanju globalnog problema ovisnosti o kodeinu.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U izradi rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka Medline, ScienceDirect, i PubMed Central te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Ključne riječi korištene pri istraživanju:

- codeine, opiate medication, opioid misuse, opioid abuse, opioid addiction, opioid dependence, over the counter codeine, pharmacy, treatment.

Razdoblje pretraživanja: rujan 2016. – veljača 2017.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Ovim poglavljem opisati će se intervencije koje se koriste pri započinjanju i liječenju kodeinske ovisnosti. U mnogim državama zabilježena su povećanja u broju pacijenata koji započinju liječenje kodeinske ovisnosti te je pokazana zabrinutost vezana uz potrebu za dizajnom odgovarajućih smjernica za ovu vrstu liječenja (Cooper, 2011; EMCDDA Annual Report, 2011; Bell, 2010; Romelsjö i sur., 2010; Thekiso i Farren, 2010; Roche i sur., 2008). Mnogi kodeinski ovisnici ne smatraju kako im je potrebna pomoć te postoji malo dokaza o tretmanima liječenja ove vrste ovisnosti (Cooper, 2013; Nielsen i sur., 2010). Kada se govori o intervencijama u liječenju, stope započinjanja liječenja kodeinske ovisnosti su varijabilne, uglavnom zbog stigme vezane oko samog tretmana odvikavanja i slabog razmatranja potreba pacijenata (Reed i sur., 2011). Također, postoji problem identifikacije problematične uporabe kodeina od strane zdravstvenih djelatnika i samih pacijenata pa tako postoje 'skriveni' skupine kodeinskih ovisnika koji nisu svjesni svoje ovisnosti te zato niti ne traže odgovarajuću pomoć (Pates i sur., 2002) . U nastavku rada opisani su koraci potencijalnih intervencija u prevenciji mijenjanja formulacije kodeinskih pripravaka, inicijalnoj identifikaciji kodeinske ovisnosti, putevima prosljeđivanja i započinjanju liječenja.

### **4.1. Sustav ocjenjivanja stupnja ekstrakcije**

U intervencijama nespecifičnima za kodein, Katz i sur. (2006) su opisali razvoj sustava ocjenjivanja stupnja ekstrakcije (eng. Extractability Rating System, ERS) koji bi poslužio farmaceutskoj industriji i regulatornim tijelima u procjeni stupnja ekstrakcije 5 opioidnih lijekova koji se izdaju na recept. Motivacija za istraživanje bila je razvoj formulacija koje bi spriječile zlouporabu tih lijekova. Stupanj ekstrakcije je stupanj do kojeg se izvodi proces ekstrakcije na određenom pripravku koji kao rezultat daje onu količinu aktivnog sastojka potrebnu za zlouporabu supstance.

Razvoj ERS prošao je 5 faza. U početku, održani su otvoreni razgovori s prvom grupom stručnjaka koja se sastojala od djelatnika čije je područje rada obuhvaćalo zlouporabu supstanci. Osim njih, razgovorima su prisustvovali i bivši korisnici opioidnih lijekova s poviješću zlouporabe istih. Neki od stručnjaka u području sudjelovali su i u kasnijim fazama



istraživanja te su na taj način doveli do daljnjeg razvoja i poboljšanja ERS – a. Glavni rezultat istraživanja bilo je stvaranje detaljnog popisa tehnika ekstrakcije kojima se koriste pojedinci s problemom zlouporabe supstanci. Autori su svjesni ograničenja istraživanja i kako je potreban dodatan rad na ERS – u sa svrhom poboljšanja standardizacije i pouzdanosti.

## **4.2. Model minimizacije štetnih događaja**

Iako se većina OTC lijekova koristi na ispravan način, postoji širok spektar situacija kada njihova uporaba prelazi sigurnosne okvire. Fleming i sur. prepoznali su kako pacijenti često predugo koriste bezreceptni lijek te ignoriraju uputu o lijeku u kojoj je navedeno vremensko razdoblje nakon kojeg se potrebno javiti liječniku ukoliko su simptomi bolesti i dalje prisutni. Osim toga, pacijenti samostalno povećavaju dozu lijeka kako bi ubrzali nestanak simptoma ili kako bi osjetili psihoaktivni učinak lijeka (Fleming i sur., 2004). U Ujedinjenom Kraljevstvu ljekarnici su prepoznali uski spektar lijekova s potencijalom zlouporabe. Ti su lijekovi bili iz skupina laksativa, antihistaminika i opioidnih lijekova (Hughes i sur., 1999; Paxton i Chapple, 1996; Ball i Wilde, 1989). Pogrešna uporaba i zlouporaba navedenih lijekova može štetno utjecati na zdravlje pacijenta zbog djelatne tvari ili ostalih sastojaka u formulaciji lijeka (Fleming i sur., 2004). Istraživanja u Sjevernoj Irskoj su pokazala kako se ljekarnici koriste različitim metodama u cilju smanjenja prodaje OTC lijekova s potencijalom zlouporabe, kao što su odbijanje prodaje istih ili stavljanje takvih proizvoda na manje vidljiva mjesta u ljekarni. Međutim, te metode nisu dugoročno rješenje, budući da pacijenti često nabave željeni lijek u drugoj ljekarni (Hughes i sur., 1999). Upravo stoga, Fleming i sur. su kao cilj svog rada naveli razvoj modela za identifikaciju i terapiju pogrešne uporabe i zlouporabe OTC proizvoda u ljekarni.

Razvoj modela morao je proći nekoliko faza:

- Napravljena je shema modela od strane autora
- Shema modela bila je detaljno razmatrana od strane istraživačke komisije koja se sastojala od grupe interdisciplinarnih stručnjaka s iskustvom u ljekarničkoj praksi te pogrešnoj uporabi i zlouporabi lijekova (n=24). U samoj komisiji nalazili su se farmaceuti, sociolozi, liječnici, javnozdravstveni djelatnici, psihijatri specijalizirani u

području ovisnosti, predstavnici državne agencije za lijekove i pacijent s poviješću zlouporabe lijekova.

- Pomoću savjeta dobivenih od strane komisije napravljena je skica modela.
- Za daljnju konzultaciju o skici modela autori su se detaljno savjetovali s lokalnim liječnicima, ljekarnicima, vodećim psihijatrom i medicinskim sestrama u lokalnom centru za ovisnost te inspektorima ljekarni zaduženim za područje Sjeverne Irske.
- Napisan je opsežan priručnik rada s detaljnim opisom modela. Opisane su informacije o pozadini rada, komunikacijskim vještinama, načinima liječenja, kao i detaljna metodologija same studije.

Ono na što se stavio naglasak bila je potreba za dobrim komunikacijskim vještinama zbog teške i osjetljive teme rada. Između ostalih iskoristile su se komunikacijske tehnike često korištene kod inicijacije promjena životnih navika, npr. kod prestanka pušenja.

U pilot studiji ovog modela sudjelovala su dva ljekarnika. Sudionicima je pružena odgovarajuća edukacija koja je uključivala predavanja o komunikacijskim tehnikama, kao i interaktivne radionice u kojima su ljekarnici mogli odigrati moguće scenarije. Te su radionice bile snimljene kako bi sudionici mogli procijeniti svoj nastup i dobiti odgovarajuću povratnu informaciju. Nakon edukacije, od ljekarnika se tražilo da počnu s korištenjem modela u svakodnevnoj praksi što je uključivalo prikupljanje informacija o pacijentima koji prihvate pomoć te o konačnom ishodu tih intervencija (Fleming i sur., 2004).

Model se sastoji od tri elementa:

#### 1. Identifikacija pacijenata i njihovo uključivanje u model

Identifikacija se vrši pomoću praćenja prodaje problematičnih OTC lijekova i javnozdravstvene kampanje. Kampanja uključuje postavljanje plakata i letaka na vidljiva mjesta u sudjelujućim ljekarnama. Ciljevi tih materijala bili su podizanje svijesti pacijenata o sigurnoj uporabi OTC lijekova, ohrabrivanje pacijenata da potraže savjet ljekarnika o sigurnoj uporabi OTC lijekova, isticanje problema pogrešne uporabe i zlouporabe te poticanje pacijenata da potraže pomoć ako je njihova uporaba OTC lijekova neispravna. Osim kampanje, osoblje ljekarne je bilježilo podatke o prodaji problematičnih OTC lijekova (opiodnih lijekova, antihistaminika i laksativa). Podaci su uključivali ime ili opis pacijenta, informacije o traženom proizvodu, postoji li sumnja o pogrešnoj uporabi

ili zlouporabi i je li izvršena prodaja zatraženog pripravka. Nakon određenog vremenskog perioda (maksimalno mjesec dana), podaci su bili pažljivo pregledani kako bi pomogli u prepoznavanju pacijenata koji naizgled kupuju prekomjerne količine problematičnih OTC lijekova. Nakon što je identificiran pacijent za kojeg postoji sumnja o pogrešnoj uporabi ili zlouporabi, ljekarnik mu se obratio. U obraćanju pacijentima ljekarnik se služio komunikacijskim tehnikama opisanim u priručniku modela, a detalji svakog obraćanja bili su pomno zabilježeni. Ako je pacijent odbio pomoć nakon nekoliko obraćanja ljekarnika, uskratila mu se prodaja zatraženog OTC lijeka te je ljekarnik telefonski obavijestio susjedne ljekarnike o problematičnom pacijentu.

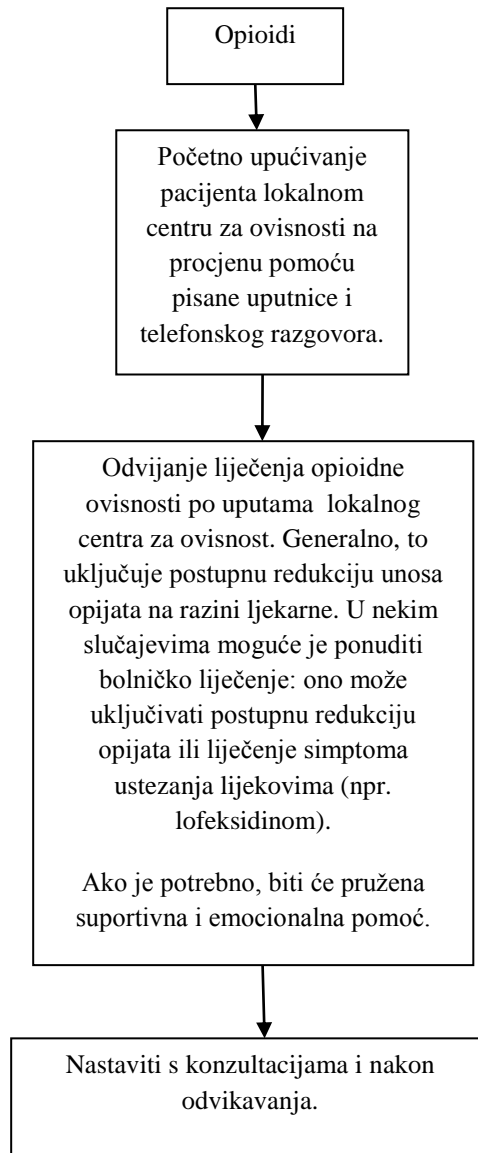
## 2. Liječenje i preporuke

Ako pacijent odluči prihvatiti pomoć, model pruža dva algoritma koji pokazuju moguće puteve liječenja (Slika 1 i 2). Odabir načina liječenja ovisi o tipu OTC lijeka i tome je li riječ o zlouporabi ili pogrešnoj uporabi lijeka.

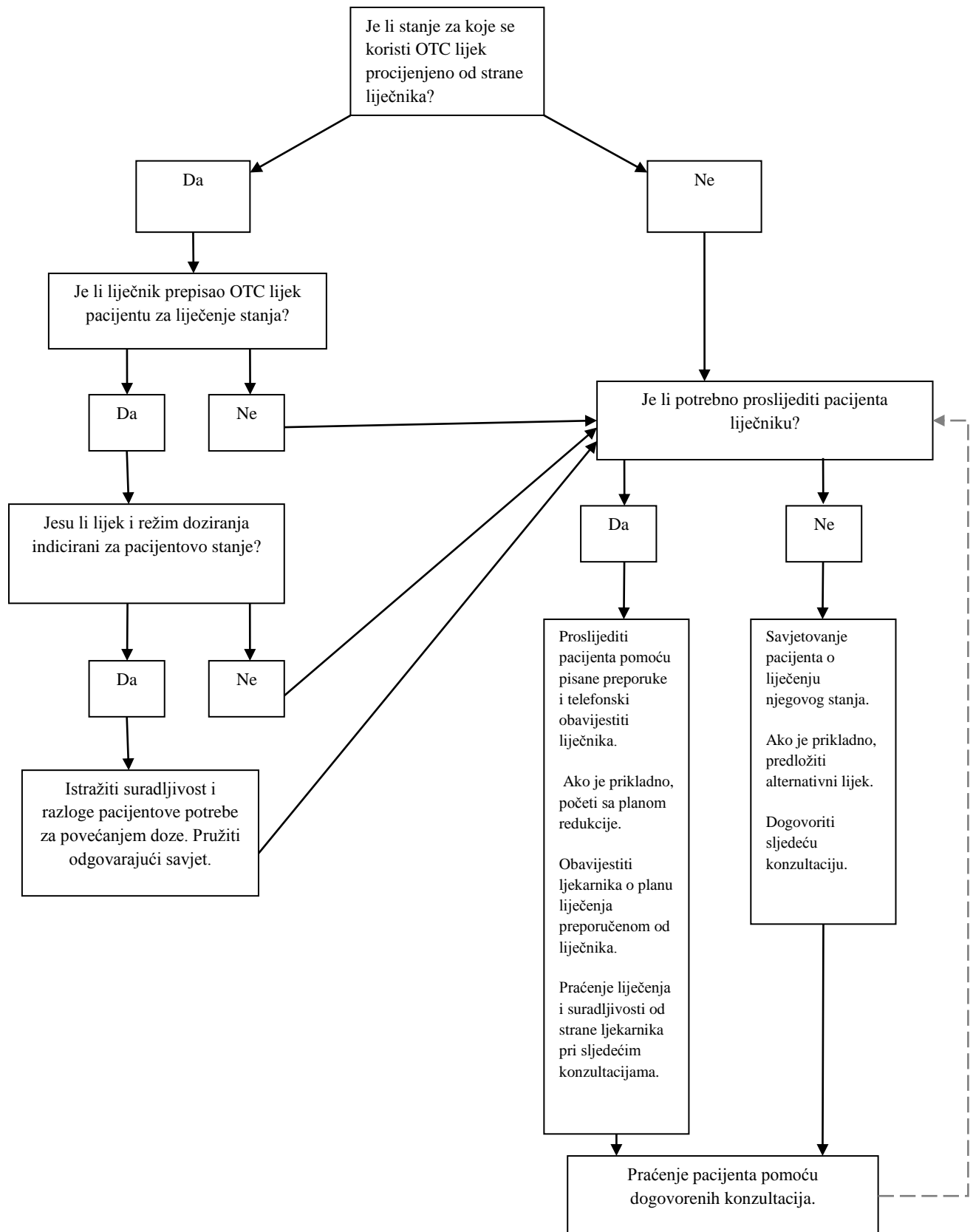
Pri identifikaciji pogrešne uporabe OTC lijeka koristi se Algoritam 2 (Slika 2). Ovaj tip liječenja je indiciran kad je pomoć ljekarnika dovoljna, međutim potrebno je uspostaviti komunikaciju s lokalnim liječnikom u slučaju da se dokaže suprotno. U slučajevima zlouporabe, procijenilo se da je pomoć ljekarnika nedovoljna te da je nužno pacijenta proslijediti odgovarajućim zdravstvenim djelatnicima (liječnicima ili članovima lokalnog centra za ovisnost). Iznimke su moguće, npr. u slučaju povremene ili rekreacijske uporabe odbija se prodaja traženog OTC lijeka.

## 3. Prikupljanje podataka i procjena ishoda

Kada se pacijent odluči sudjelovati u programu, ljekarnik započinje voditi individualizirani i povjerljivi dnevnik. Informacije koje dnevnik sadrži su demografski podaci pacijenta, njegova povijest uporabe lijekova i intervencije pri liječenju (uključuju podatke o izdanim lijekovima). Ovaj dnevnik je bio ažuriran pri svakom dolasku pacijenta u ljekarnu što je ljekarniku omogućilo praćenje pacijentovog napretka te ishoda liječenja.



Slika 1. Algoritam liječenja u slučaju zlouporabe opioidnih lijekova kada je zlouporaba definirana kao uporaba lijeka u pogrešne svrhe (uglavnom za postizanje psihoaktivnog učinka lijeka).



Slika 2. Algoritam liječenja u slučajevima pogrešne uporabe kada je pogrešna uporaba definirana kao uporaba lijeka za valjanu indikaciju, ali na pogrešan način (uglavnom je u pitanju pogrešna doza ili trajanje uporabe).

### **4.2.1. Rezultati pilot studije**

Oba ljekarnika provela su javnozdravstvenu kampanju u svojim ljekarnama te su vodila dnevnik prodaje u razdoblju od mjesec dana. Izvijestili su kako je vođenje dnevnika prodaje bilo moguće, međutim tijekom gužvi, neke prodaje su ostale nezabilježene.

Identificirano je 18 pacijenata za koje postoji sumnja pogrešne uporabe ili zlouporabe OTC lijekova, a ljekarnici su se obratili 14 pacijenata kako bi raspravili njihovu neprikladnu uporabu pripravka. Oba ljekarnika su se složila kako je jednostavnije bilo pristupiti pacijentima čija je uporaba bila pogrešna, nego onima s problemom zlouporabe. Nijedan od ljekarnika nije uspio upisati nekog od pacijenata u pilot studiju, budući da su mišljenja kako pacijenti ne bi svojevrijem ponudili potrebne informacije ili ispunjavali upitnike. Međutim, pri obraćanju pacijentima ljekarnici su dobili priliku educirati ih. Složili su se kako je edukacija o komunikacijskim vještinama bila korisna te da postoji potreba za intenzivnijim programom treninga po pitanju komunikacijskih tehnika.

Čini se da je najveće ograničenje ovih intervencija bila nevoljkost pacijenata kod uključivanja u pilot studiju. Pogrešna uporaba i zlouporaba je osjetljiva tema i ne iznenađuje nesuradljivost pacijenata pri dokumentiranju povijesti uporabe. Međutim, moguće je da će pacijenti s velikom motivacijom imati korist od provedene intervencije.

Iako je model bio uspješan u mnogim područjima, kraj pilot studije identificirao je područja kojima je potrebno usavršavanje. Stavljen je naglasak na komunikacijske vještine ljekarnika, čije će poboljšanje biti glavni cilj u budućim radovima (Fleming i sur., 2004).

### **4.2.2. Prateće istraživanje modela minimizacije štetnih događaja**

U svjetlu rezultata i preporuka pilot studije, započeto je novo istraživanje koje je obuhvatilo veći uzorak ljekarni u širem području Belfasta u Sjevernoj Irskoj (Wazaify i sur., 2006). Istraživanje je bilo podijeljeno na kvantitativnu fazu (testiranje modela minimizacije štetnih događaja) i kvalitativnu fazu (ispitivanje iskustva ljekarnika koji su prošli kroz kvantitativnu fazu studije).

Za potrebe studije kontaktirana su 146 ljekarnika u području Belfasta, od kojih se 6 odlučilo uključiti u samo istraživanje. Ljekarnici su prošli dvodnevnu edukaciju na kojoj su se upoznali sa samim tijekom studije, komunikacijskim vještinama i strategijama za promicanje promjena u zdravstvenom ponašanju. Edukacija je provedena po preporukama pilot studije (Fleming i sur., 2004). Između ostalog, ljekarnike se ohrabrilo da kao pomoć u provedbi istraživanja koriste ostalo osoblje ljekarne (u identifikaciji pogrešne uporabe i zlouporabe). Trajanje istraživanja bilo je 6 mjeseci, a rezultati istog bili su mjereni kao:

- Učinkovitost sistema identifikacije mjenog kao broj zabilježenih pacijenata i lijekova.
- Učinkovitost edukacije o komunikacijskim vještinama ljekarnika mjerene kao:
  - Broj i tip pacijenata s kojima su ljekarnici započeli razgovor o neprikladnoj primjeni OTC lijeka i ponudili savjet.
  - Broj i tip pacijenata koji su prihvatili savjet i nastavili sa promjenama predloženim od ljekarnika.
- Broj pacijenata upućenih liječniku ili lokalnom centru za ovisnosti od strane ljekarnika te broj pacijenata koji su uspješno završili liječenje ili izašli iz programa liječenja.
- Ishodi liječenja zabilježeni od strane ljekarnika, liječnika, zdravstvenih djelatnika lokalnog centra za ovisnosti koristeći se pruženom dokumentacijom istraživanja i upitnicima.

Nakon provedene kvantitativne faze istraživanja, započeta je kvalitativna faza u kojoj su provedeni razgovori s ljekarnicima o njihovim iskustvima i razvoju modela u budućnosti. Cilj ovih razgovora bio je istražiti mišljenja ljekarnika o samom istraživanju, identificirati njihova pozitivna i negativna iskustva i ispitati utjecaj modela na svakodnevni rad u ljekarni.

#### **4.2.2.1. Rezultati pratećeg istraživanja**

Tijekom razdoblja od 6 mjeseci identificirano je 196 slučajeva u kojima je postojala sumnja zlouporabe ili pogrešne uporabe OTC lijeka (120 slučajeva zlouporabe i 76 slučajeva pogrešne uporabe). Ljekarnici su započeli razgovor o temi neprikladne uporabe OTC pripravaka sa 70 pacijenata (43 slučajeva zlouporabe i 27 slučajeva pogrešne uporabe). Dvije

trećine pacijenata sa sumnjom zlouporabe bili su nepoznati osoblju ljekarne, dok su većina sa sumnjom pogrešne uporabe bili redoviti pacijenti.

Uspjeh je postignut s 12 slučajeva pogrešne uporabe i 2 slučajeva zlouporabe na način da su pacijenti odlučili prestati sa konzumiranjem problematičnog OTC pripravka i/ili su bili spremni probati sigurniju alternativu. Međutim, nijedan od pacijenata nije došao do faze praćenja koja je ključni korak modela. S obzirom na situaciju, ljekarnicima je bilo nemoguće procijeniti jesu li pacijenti uistinu prestali s uzimanjem pripravka ili su ih počeli kupovati u drugoj ljekarni.

Ljekarnici su vidjeli sudjelovanje u istraživanju kao priliku za profesionalni razvoj i razvijanje komunikacijskih vještina, ali nadasve im se svidjelo što su imali priliku započeti razgovor o problemu s kojim se često sreću u svakodnevnom radu. U pogledu iskustava, svi ljekarnici su svjedočili kako pacijenti nisu bili skloni započinjanju razgovora o njihovoj neprikladnoj uporabi te kako nisu dobro reagirali na ponuđene savjete. Priznali su kako je vođenje dnevnika bilo teško s obzirom na veliki promet u ljekarnama. Međutim, sudionici su priopćili kako su identificirali popis karakteristika koji razlikuje pacijente s problemom zlouporabe od onih s problemom pogrešne uporabe. Pozitivno je što su i farmaceutski tehničari (zaposleni u sudjelujućim ljekarnama) postali svjesni zlouporabe/pogrešne uporabe OTC lijekova te su tako shvatili da se nalaze u poziciji odgovornosti.

Neke od preporuka za budući razvoj modela su daljnja edukacija ljekarnika i farmaceutskih tehničara te uključivanje svih ljekarni u geografskom području kako bi se savladao problem kupnje problematičnih OTC lijekova iz različitih ljekarni (Wazaify i sur., 2006).

### **4.3. Liječenje ovisnosti o kodeinu**

U mnogim zemljama zabilježen je porast pacijenata ovisnih o opioidnim analgeticima, a njihov broj je još i veći u zemljama gdje postoje OTC formulacije kodeina (Nielsen i sur., 2015; Stannard, 2013; McDonough, 2011; Myers i sur., 2003). Upravo zbog povećanja smrtnosti povezane s kodeinskom ovisnošću postoji potreba za razvijanjem odgovarajuće terapije liječenja kodeinske ovisnosti (Handley i Flanagan, 2014; Pilgrim i sur., 2013; Häkkinen i sur., 2012). Međutim, literatura o načinima liječenja ovisnosti o kodeinu je oskudna (Nielsen i sur., 2016).



Svaka sumnja na opioidnu ovisnost treba biti na vrijeme obrađena, nakon čega je potrebno postaviti dijagnozu prema MKB-10 kriterijima (Just i sur., 2016). Terapijski režimi liječenja opioidne ovisnosti temelje se na potpori pacijenata ovisnih o opioidima te uključuju dugotrajnu opioidima potpomognutu terapiju (eng. opioid assisted treatment, OAT), detoksifikaciju, prevenciju relapsa i psihosocijalne intervencije (Amato i sur., 2004; 2008). Uporaba nekoliko različitih terapijskih tvari je mjerodavna u liječenju, stabilizaciji i detoksifikaciji takvih pacijenta što uključuje oralnu primjenu opioidnih agonista kao što su metadon, buprenorfin, levo- $\alpha$ -acetilmedatol (LAAM), kodein ili morfin (Riksheim i sur., 2014; Gowing i sur., 2011; Amato i sur., 2004).

Postoje snažni dokazi o učinkovitosti supstitucijske terapije metadonom (Mattick i sur., 2009; 2014). Međutim, njegova uporaba se smatra kontroverznom budući da primjenom metadona može doći do fatalnog predoziranja. Osim toga, ova vrsta terapije je dugotrajna te je njeno trajanje često neograničeno (Strike i sur., 2013; Amato i sur., 2004). Pacijentova suradljivost povezana je s propisivanjem odgovarajućih, individualno određenih i visokih doza metadona (Bao i sur., 2009; Amato i sur., 2004). Kod prilagodbe doze metadona, pacijenti su se često žalili na neugodne simptome ustezanja što je dovelo do primjene alternativnih terapijskih agensa (npr. klonidina, lofeksidina, dihidrokodeina i buprenorfina) u svrhu potpore pacijenata (Gowing i sur., 2009; Wright i sur., 2007).

Usporedba metadona i buprenorfina pokazala je kako je buprenorfin djelotvoran u terapiji održavanja u dozama višim od 2 mg pri liječenju heroinske ovisnosti. Također, u placebo kontroliranoj studiji dokazano je kako su doze buprenorfina veće od 16 mg dovele do smanjenja uporabe ilegalnih droga od strane pacijenata. Osim toga, buprenorfin se pokazao učinkovitijim od placeba po pitanju adherencije pacijenata. Međutim, kada su doze buprenorfina bile niske ili fleksibilne, metadon je bio superiorniji u adherenciji pacijenata. U slučajevima kada su doze buprenorfina bile srednje ili visoke, ali fiksne, nije bilo nikakve razlike u djelotvornosti metadona i buprenorfina (Mattick i sur., 2014). Nadalje, nije pronađena razlika između njih kada je riječ o uspješnom završetku liječenja ovisnosti, iako je buprenorfin pokazao brže olakšanje simptoma ustezanja (Gowing i sur., 2009). Za razliku od metadona, sublingvalna primjena kombinacije buprenorfina i naloksona dovela je do manjeg broja fatalnih intoksikacija (Soyka, 2015).

Kombinacija buprenorfina i naloksona (Suboxon®) koristi se u liječenju heroinske ovisnosti, no u posljednje se vrijeme pokazala učinkovitom u liječenju ovisnosti o

receptnim/bezreceptnim opioidima (Weiss i sur., 2011; Sigmon i sur., 2009), kao i u liječenju pacijenata ovisnih o kodeinu (Royal College of General Practitioners, 2013; Stannard, 2013; Department of Health, 2007). Uporaba kombinacije buprenorfina i naloksona u liječenju kodeinske ovisnosti indicirana je zbog boljeg sigurnosnog profila u usporedbi s metadonom (manji potencijal zlouporabe i 'ceiling' efekt na nuspojavu respiratorne depresije), nedostatka povezanosti s produljenjem QT srčanog intervala, manje simptoma ustezanja nakon prestanka uporabe i veće mogućnost nastavljanja svakodnevnih aktivnosti (Conroy i Hill, 2014; Fiellin i sur., 2014; Hard, 2014; New Zealand Ministry of Health, 2008).

#### **4.4. Kodeinska ovisnost – procjena i upravljanje**

Prijašnja istraživanja pokazala su da postoji potreba za korištenjem standardiziranih kriterija za dokazivanje kodeinske ovisnosti pacijenata (Tinsley i Watkins, 1998). Također, nema dovoljno dokaza koji bi doveli do razvoja specifičnog terapijskog režima i preporuka kada je u pitanju ovisnost o kodeinu u bezreceptnom statusu (Cooper 2011; 2013; Reed i sur. 2011; Thekiso i Farren, 2010).

Klinički profili kodeinskih ovisnika variraju, ali uglavnom ih predstavljaju žene srednje do kasne životne dobi s poviješću uzimanja više supstanci, konzumentice alkohola i one koje boluju od neke psihičke bolesti (Agyapong i sur., 2013; Thekiso i Farren, 2010; Robinson i sur., 2010; Otto i sur., 2009; Johansson i sur., 2003). U Irskoj, pogrešna uporaba kodeinskih proizvoda bila je česta kod starijih muškaraca s dugom povijesti ovisnosti o lijekovima (Cohen i sur., 2010). Istraživanje u Južnoafričkoj Republici pokazalo je kako je, nakon benzodiazepinske ovisnosti, zlouporaba kombiniranih pripravaka kodeina jedan od najvećih problema kada je riječ o neprikladnoj uporabi lijekova (Myers i sur., 2003).

Drugo istraživanje je pokazalo kako je prosječni dnevni unos kodeina u psihijatrijskih pacijenata ovisnih o OTC kodeinu bio 261 mg po osobi, posebice u starijih muškaraca sa komorbiditetima psihičkih i fizičkih bolesti (Thekiso i Farren, 2010). Pacijenti koji se liječe od ovisnosti o kodeinskim sirupima za kašalj uglavnom su mladi (Wairagkar i sur., 1994). Jedno od istraživanja promatralo je put ovisnosti u pacijenata mlađe životne dobi ovisnih o kodeinskim sirupima koji su bili u potrazi za liječenjem. U većini slučajeva, pacijenti su započeli s konzumacijom sirupa zbog nagovora prijatelja ili iz znatiželje što je u razdobljima

kraćim od 6 mjeseci dovelo do dnevnih unosa koji su premašili terapijske doze. Posljedično, došlo je do razvoja ovisnosti (Mattoo i sur., 1997).

McAvoy i sur. (2011) ukazali su na visoku prosječnu konzumaciju kodeina u bezreceptnom statusu u pacijenata u procesu detoksifikacije (49 – 65 tableta dnevno) s poviješću pogrešne uporabe OTC kodeina (ili drugih lijekova), alkoholizma ili mentalnih bolesti. Brands i sur. (2004) otkrili su kako je prosječni dnevni unos kodeina u pacijenata ovisnih isključivo o opioidima izdanim na recept iznosio 21 tabletu. Ti pacijenti nisu bili skloni konzumaciji ilegalnih neopioidnih droga te nisu prijavili primjenu intravenoznih droga. Osobe koje su isključivo konzumirale opioide izdane na recept ili u početku prije primjene heroina, prijavile su kontinuirane probleme s boli i psihijatrijsko liječenje. U Irskoj je razmatrana regulativa dostupnosti OTC kodeinskih lijekova kako bi se pokušala smanjiti zlouporaba tih pripravaka u psihijatrijskih pacijenata (Agyapong i sur., 2013).

Kodeinska ovisnost može se liječiti hospitalizacijom, terapijom zamjene opioida ili primjenom lofeksidina ( $\alpha$ -2 agonist koji se koristi u smanjivanju opioidnih simptoma ustezanja) u programu detoksifikacije na razini primarne zdravstvene zaštite (Kelly i Madadi, 2012; Mattick i sur., 2008). Dodatno, ako se sumnja na postojanje neprikladne uporabe OTC kodeina u vidu pogrešne uporabe, takvi pacijenti mogu se liječiti strukturiranom opioidnom terapijom koja bi uključivala tjedno izdavanje lijeka, testiranje urina i prilagodbu doze. Ova terapija bila bi uspješna jedino u slučajevima kada pacijent ne bi nabavljao problematični lijek iz drugih izvora (Kahan i sur., 2006).

Kodeinski ovisnici trebaju prilagoditi svoju dozu pod medicinskim nadzorom. Prvi koraci liječenja slični su onima kod liječenja ovisnosti o heroinu, a oni uključuju razne modalitete detoksifikacije. Oni mogu biti nepropisivanje zamjenskih lijekova ili propisivanje lijekova kao što su sedativi (npr. benzodiazepina), lofeksidin i buprenorfin (Frei i sur., 2010). Druga mogućnost je terapija održavanja u obliku zamjene opioida. Najčešće korišteni zamjenski opiodi su nalokson i dihidrokodein. Potrebno je naglasiti kako je za pozitivni rezultat liječenja kodeinske ovisnosti itekako bitna i psihosocijalna pomoć te redovita kontrola nakon završetka liječenja (Otto i sur., 2009; Backmund i sur., 2001).

U retrospektivnoj analizi intervencije koja se koristila terapijom ustezanja od problematičnog lijeka u pacijenata koji pate od kroničnih dnevnih glavobolja uzrokovanih dugoročnom uporabom simptomatskih lijekova protiv glavobolje zabilježeni su sljedeći rezultati (Linton-Dahlöf i sur., 2000). Procijenjeno je 101 odraslih pacijenata (74 žene i 27 muškaraca, u

rasponu 16 – 72 godina) u razdoblju  $1 \pm 3$  mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka bez odgovarajuće zamjene. Rezultati su pokazali kako je 57 (56%) pacijenata pokazalo izuzetan napredak (definiran kao 50% redukcije u broju dana glavobolje). Pacijenti s problemom pogrešne uporabe kodeina (n=14) su vanbolničkim tretmanom uspjeli prestati s konzumacijom kodeinskih pripravaka te su prijavili slične simptome ustezanja kao i pacijenti s problemom pogrešne uporabe lijekova bez psihotropnog učinka. Onim pacijentima koji nisu pokazali nikakav napredak nakon provedene terapije propisan je amitriptilin te je 36% njih iskusilo značajan napredak. Zaključak istraživanja bio je kako je ova vrsta liječenja terapija izbora u pacijenata s problemom kroničnih dnevnih glavobolja. Međutim, procijenjeno je kako jedna četvrtina takvih pacijenata ne odgovara dobro na terapiju koja se temelji isključivo na prestanku uzimanja problematičnog lijeka.

Reed i sur. (2011) su u zaključku svog rada o pripravcima kodeina naglasili potrebu za razmatranjem širokog spektra kliničkih profila i štete koja nastaje primjenom kodeina kod korisnika te ovisnika o istom. Osim toga, postoji potreba za pravovremenim dokazima koji bi doveli do razvoja smjernica za liječenje pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina. Nužan je daljnji razvoj sveobuhvatne edukacije zdravstvenih djelatnika i koordinirane podrške od strane stručnjaka za ovisnost i bol u procjeni i upravljanju postojećom ovisnošću i nekarinomskom boli (Maxwell, 2011; Roxburgh i sur., 2011; Bailey i sur., 2010; Daniulaityt i sur., 2006).

#### **4.5. Stigma i socijalna podrška pacijenata ovisnih o opioidima**

Cooper i Nielsen (2016) su svojim preglednim radom opisali dosad objavljene radove na temu stigmatizacije i socijalne podrške pacijenata ovisnih o farmaceutskim opioidima (eng. pharmaceutical opioid, PO). Uporaba PO u stalnom je porastu te je ista povezana s velikim rizikom smrtnosti. Stigma vezana uz tretmane liječenja ovisnosti i dalje je jedna od glavnih prepreka u započinjanju liječenja ovisnosti u pacijenata koji koriste PO. Dodatno, razlike u socijalnoj potpori između pacijenata koji koriste PO i ostalih ovisnika o opioidima mogu pozitivno utjecati na rezultate liječenja. Upravo zato, stigma i socijalna podrška bile su glavno zanimanje ovog rada budući da su oni promjenjivi faktori koji mogu poboljšati stope započinjanja liječenja i njegovog uspješnog završetka. Cilj rada bio je istražiti: (1) kako osobe

u tretmanu liječenja ovisnosti o PO doživljavaju stigmatu vezanu uz tretman liječenja i (2) kako socijalna podrška utječe na rezultate liječenja.

#### **4.5.1. Stigma**

Cooper je (2013) vodio intervjue s ovisnicima o OTC kodeinu na području Ujedinjenog Kraljevstva. Sudionici su sami sebe smatrali ovisnicima te je jedan od njih izjavio kako je ovisan koliko i heroinski ovisnik. Međutim, neki od sudionika naveli su zaposlenost, obrazovanje i izgled kao razloge koji su ih odvajali od ovisnika o ilegalnim opioidima. Osobe su često skrivale svoju ovisnost zbog straha od negativne reakcije od strane obitelji i prijatelja. Provedeni intervjui s pacijentima koji su se liječili od ovisnosti o PO otkrili su kako su ovisnici smatrali da je terapija supstitucije opioida namijenjena isključivo ovisnicima o drogama (uglavnom misleći na heroinske ovisnike). Također, ti su pacijenti smatrali kako je to mišljenje i opće populacije te su se na taj način odvojili od ovisnika o ilegalnim drogama. Ovaj je stav bio češći u pacijenata koji nisu primjenjivali opioide intravenozno, budući da takva vrsta primjene doprinosi razvoju stigme (Nielsen i sur., 2010).

Često, stigma vezana za ovisnost o PO može predstavljati prepreku pri liječenju boli. Razgovori s pacijentima ovisnim o PO koji pate od kronične nekarcinomske boli i njihovim liječnicima otkrili su kako je traženje dodatne terapije za olakšanje boli u pacijenata ovisnim o PO često viđeno u kontekstu njihove ovisnosti, što dovodi do nepovjerenja, loše komunikacije i nedovoljne terapije (Esquibel i Borkan, 2014).

Suradnja između pacijenata i pružatelja usluge liječenja ovisnosti pokazala se izuzetno važna u ishodima liječenja. Kanadska i irska istraživanja su pokazala da pacijenti koji dolaze u ljekarnu u terapiji supstitucije opioida cijene ljekarnike koji se prilagođavaju njihovim potrebama. Međutim, negativno su reagirali na čekanje dok se ne zbrinu ostali pacijenti te kada se prema njima ponašalo sponzorski ili sa sumnjom (Harris i McElrath, 2012; Anstice i sur., 2009). Neki od sudionika istraživanja vjerovali su kako usluga odvojena od oficine doprinosi smanjenju stigme (Harris i McElrath, 2012), dok su drugi bili mišljenja kako odvajanje pacijenata na terapiji supstitucije opioida doprinosi dodatnom razvoju stigme jer ih na taj način ostali pacijenti u ljekarni doživljavaju opasnima i sramotnima (Anstice i sur., 2009). Škotsko istraživanje o stavovima osoba koje ne konzumiraju ilegalne supstance

pokazalo je kako većina sudionika osuđuje pacijente koji uzimaju opioidnu supstituciju, vjerujući kako 'normalni' ljudi u ljekarni ne bi trebali biti izloženi ovisnicima o drogama (Gidman i Coomber, 2014).

#### **4.5.2. Socijalna podrška**

Britansko istraživanje o ovisnicima o OTC kodeinu pokazalo je kako većina sudionika smatra da ne može razgovarati o svojoj ovisnosti sa članovima obitelji budući da isti 'to ne bi razumjeli' (Cooper, 2013). U drugim skupinama opioidnih ovisnika, potpora obitelji pokazala se ključnom. Tako su se kod konzumenata opioida bliski obiteljski odnosi povezali sa smanjenom stopom primjene supstance i psiholoških problema (Costantini i sur., 1992) te prijevremenim početkom liječenja ovisnosti (Kelly i sur., 2010). Također, pokazalo se kako su osobe koje su u procesu opioidne detoksifikacije uz obiteljsku podršku pokazale veću motivaciju, manju stopu relapsa i veću percepciju potpore (Loffreda i sur., 2003).

Nadalje, rezultati analiza internetskih zdravstvenih foruma uputili su na njihovu važnu ulogu u socijalnoj podršci budući da isti omogućuju anonimnu raspravu oslobođenu straha, srama ili pravnih zabrinutosti (Nielsen i sur., 2010; Orizio i sur., 2010). U istraživanju konzumenata OTC kodeina mnogi sudionici su izjavili kako su internetski forumi doprinijeli njihovom uvjerenju kako nisu sami (Nielsen i sur., 2010). Dodatno, neke je od njih rasprava je potakla na započinjanje liječenja kodeinske ovisnosti, pa je tako jedna od sudionica izjavila kako su ju osobe prisutne na forumu nagovorile da potraži savjet liječnika. Jedini problem ovakve vrste podrške je što komentari često nisu pregledani (Cooper i Nielsen, 2016).

Također, pokazalo se kako je potpora prijatelja koji ne koriste problematičnu supstancu izuzetno važna u ovisnika prilikom održavanja apstinencije. Naime, nedostatak ili manjak podrške jedan je od glavnih razloga neuspješnih pokušaja liječenja ovisnosti (Best i sur., 2008). Isto se odnosi i na partnere, pa je tako meta – analiza iz 2008. godine pokazala kako je sudjelovanje partnera u liječenju ovisnosti dovelo do manjeg korištenja droge i povećane adherencije pri liječenju, nego što je slučaj pri individualnoj terapiji (Powers i sur., 2008).

Smanjenje stigme kao prepreke u započinjanju liječenja ovisnosti u osoba koje koriste PO zahtijeva provođenje strategija koje se odnose na općenitu stigmatu o opioidima. Prvenstveno,

neophodna je edukacija lokalne zajednice, zdravstvenih djelatnika i samih ovisnika (Woods i Joseph, 2012). Osim toga, u liječenju je potrebna zadovoljavajuća suradnja između pacijenata i zdravstvenih djelatnika (Fischer i sur., 2002; Rehm, 2002). Kako bi se zaštitilo osobe koje koriste PO od toga da postanu neinformirane žrtve stigme, potrebna je njihova edukacija o tome kako je opioidna ovisnost medicinsko stanje za koje postoji odgovarajuća terapija (Woods i Joseph, 2012). Međutim, treba postignuti ravnotežu kako bi se izbjeglo impliciranje kako su osobe ovisne o PO 'bolesne', što može dovesti do re – stigmatizacije (Crawford, 2013).

Ovaj pregledni rad dolazi u kritično vrijeme. Posljednjih godina proveden je veliki broj istraživanja na temu stigme vezane uz uporabu supstanci i mentalnog zdravlja, gdje su intervencije pokazale uspješne rezultate (Livingston i sur., 2012). Iako većina takvih radova govori o ilegalnim supstancama, isticanje važnosti stigme i njezinih utjecaja na osobe koje koriste supstance može otvoriti put ka budućim istraživanjima o stigmatizaciji prema ovisnicima o PO (Cooper i Nielsen, 2016).

#### **4.6. Centri za liječenje ovisnosti u RH**

Liječenje ovisnosti provodi se unutar bolnica, ali i izvanbolnički. Prema Izvješću o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga za 2015. godinu (Katalinić i Huskić, 2016) u Hrvatskoj prevladava izvanbolnički način liječenja (ambulantni i u terapijskim zajednicama). Za informacije i pomoć vezanu uz zaštitu mentalnog zdravlja, zlouporabu psihoaktivnih tvari, prevenciju i liječenje ovisnosti moguće se obratiti Službama za prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti i mentalno zdravlje pri županijskim zavodima za javno zdravstvo. Te službe u svojem području djelovanja objedinjuju aktivnosti zaštite mentalnog zdravlja, zdravstva, socijalne zaštite i prosvjete s ciljem provođenja stalnog nadzora, edukacije, psihoterapije, obiteljske terapije, prevencije HIV infekcije i hepatitisa, te pomoći u rješavanju drugih životnih problema ovisnika i njihovih obitelji, kao i pružanju pomoći povremenim konzumentima droga i njihovim obiteljima (Službe za zaštitu mentalnog zdravlja i prevenciju ovisnosti, 2016).

## 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada prikazane su moguće intervencije ljekarnika u liječenju kodeinske ovisnosti. Na temelju proučene literature, rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- pogrešna uporaba i zlouporaba kodeina globalni su javnozdravstveni problemi;
- mnogi kodeinski ovisnici nisu svjesni svoje problematične uporabe te ne smatraju kako im je potrebna pomoć u liječenju njihove ovisnosti;
- model minimizacije štetnih događaja dao je dobru osnovu kada su u pitanju identifikacija kodeinske ovisnosti te liječenje i praćenje iste, međutim potrebno je dodatno usavršavanje samog modela;
- ovisnici o kodeinu trebaju prilagoditi svoju dozu pod medicinskim nadzorom; liječenje se započinje kao i liječenje heroinske ovisnosti te uključuje različite stupnjeve detoksifikacije;
- kombinacija buprenorfina i naloksona se u posljednje vrijeme pokazala uspješnom u terapiji liječenja ovisnosti o kodeinu;
- u Republici Hrvatskoj postoje Službe za prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti i mentalno zdravlje pri županijskim zavodima za javno zdravstvo u kojima je moguće dobiti informacije i pomoć vezanu uz zaštitu mentalnog zdravlja, zlouporabu psihoaktivnih tvari, prevenciju i liječenje ovisnosti;
- smanjenje stigme o ovisnosti i povećana socijalna podrška pokazali su se kao važni čimbenici u uspješnom završetku liječenja ovisnosti;
- postoji potreba za dokazima koji bi doveli do razvoja smjernica za liječenje pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina;
- potreban je daljnji razvoj sveobuhvatne edukacije zdravstvenih djelatnika i koordinirane podrške od strane stručnjaka za ovisnost i bol u procjeni i upravljanju postojećom ovisnošću i nekarcinomskom boli;
- ljekarnici kao zdravstveni radnici trebaju osvijestiti kako je njihova uloga u prepoznavanju i liječenju kodeinske ovisnosti izuzetno bitna te kako su jedna od važnih karika u lancu smanjenja prevalencije kodeinske ovisnosti.



## 6. LITERATURA

Acocella CM. Using diaries to assess non prescription drug use among University students. *J Drug Edu*, 2005, 35(4), 267–274.

Agaba EI, Agaba PA, Wigwe CM. Use and abuse of analgesics in Nigeria: a community survey. *Niger J Med*, 2004, 13(4), 379–382.

Agnich LE, Stogner JM, Miller BL, Marcum CD. Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. *Addict Behav*, 2013, 38(9), 2445–2449.

Agyapong VI, Sighn K, Savage M, Thekiso T, Finn M, Farren CK, McLoughlin D. Use of codeine containing medicines by irish psychiatric patients before and after the introduction of limitations on their supply. *Ir J Psychol Med*, 2013, 30(1), 7-12.

Akram G. Over-the-counter medication: an emerging and neglected drug abuse? *J Subst Use*, 2000, 5(2), 136–142.

Albsoul-Younes A, Wazaify M, Yousef AM, Tahaineh L . Abuse and Misuse of Prescription and Nonprescription Drugs Sold in Community Pharmacies in Jordan. *Subst Use Misuse*, 2010, 45(9), 1319–1329.

Allotey P, Reidpath DD, Elisha D. Social medication and the control of children: a qualitative study of over-the-counter medication among Australian children. *Pediatrics*, 2004, 114(3), 378-383.

Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: An overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend*, 2004, 73(3), 219-226.

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2008.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4. izdanje). Washington, DC, 2000.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5. izdanje). Washington, DC, 2013.

Anderson BJ. Is it farewell to codeine? *Arch Dis Child*, 2013, 98(12), 986–988.

Anstice S, Strike CJ, Brands B. Supervised methadone consumption: client issues and stigma. *Subst Use & Misuse*, 2009, 44(6), 794–808.

Arndt T, Claussen U, Güssregen B, Schröfel S, Stürzer B, Werle A, Wolf, G. Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a Krypton herbal mixture consumer. *Forensic Sci Int*, 2017, 208(1), 47–52.

Arora S. Myth: codeine is a powerful and effective analgesic. *West J Med*, 2001, 174(6), 428–428.

Bachs LC, Engeland A, Morland JG, Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents

- involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(6), 596–599.
- Bachs L, Skurtveit S, Morland J. Codeine and clinical impairment in samples in which morphine is not detected. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 58(12), 785–9.
- Backmund M, Meyer K, Eichenlaub D, Schütz CG. Predictors for completing an inpatient detoxification program among intravenous heroin users, methadone substituted and codeine substituted patients. *Drug Alcohol Depend*, 2001, 64(2), 173–180.
- Bailey JA, Hurley RW, Gold MS. Crossroads of pain and addiction. *Pain Med*, 2010, 11(12), 1803–1818.
- Ball K, Wilde M. OTC medicines misuse in West Cumbria. *Pharm J*, 1989, 242, 40.
- Band CJ, Band PR, Deschamps M, Besner JG, Coldman AJ. Human pharmacokinetic study of immediate-release (codeine phosphate) and sustained-release (codeine contin) codeine. *J Clin Pharmacol*, 1994, 34(9), 938–943.
- Banerji S, Anderson IB. Abuse of coricidin HBP cough & cold tablets: episodes recorded by a poison center. *Am J Health Syst Pharm*, 2001, 58(19), 1811–1814.
- Bao YP, Liu ZM, Epstein DH, Du C, Shi J, Lu L. A meta-analysis of retention in methadone maintenance by dose and dosing strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 35(1), 28–33.
- Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP*, 2011, 12(6), 581-585.
- Baselt RC, Cravey RH. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man (4. izdanje). Foster City, CA, USA, Chemical Toxicology Institute, 1995.
- Baxter K, Preston C. Stockley's Drug Interactions (10. izdanje). London, Pharmaceutical Press, 2014.
- Bell J. The global diversion of pharmaceutical drugs: Opiate treatment and the diversion of pharmaceutical opiates: A clinician's perspective. *Addiction*, 2010, 105(9), 1531–1537.
- Best DW, Ghufuran S, Day E, Ray R, Loaring J. Breaking the habit: a retrospective analysis of desistance factors among formerly problematic heroin users. *Drug Alcohol Rev*, 2008, 27(6), 619–624.
- Booth RE. “Krokodil” and other home-produced drugs for injection: A perspective from Ukraine. *Int J Drug Policy*, 2013, 24(4), 277–278.
- Brands B, Blake J, Sproule B, Gourlay D, Busto U. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*, 2004, 73(2), 199-207.
- Brayfield, A. Martindale: The Complete Drug Reference (38. izdanje). London, Pharmaceutical Press, 2014.
- British National Formulary. The authority on the selection and use of medicines. London, Pharmaceutical Press, 2013.
- Campbell W. Appropriate drug treatment of mild-to-moderate pain. *Prescriber*, 2006, 17(18),

28–38.

Candiotti KA, Gitling MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin*, 2010, 26, 1677–84.

Cartabuke RS, Tobias JD, Taghon T, Rice J. Current practices regarding codeine administration among pediatricians and pediatric subspecialists. *Clin Pediatr (Phila)*, 2014, 53(1), 26–30.

Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European union: A systematic review of the literature. *Eur Addict Res*, 2012, 18(5), 228–245.

Chetty R, Baoku Y, Mildner R. Severe hypokalaemia and weakness due to Nurofen® misuse. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40, 422–423.

Chittrakarn S, Penjamras P, Keawpradub N. Quantitative analysis of mitragynine, codeine, caffeine, chlorpheniramine and phenylephrine in a kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) cocktail using high-performance liquid chromatography. *Forensic Sci Int*, 2012, 217(1–3), 81–86.

Codeine information, 2006., <http://www.findrxonline.com/codeine.htm>, pristupljeno 15.02.2017.

Cohen DP, Unoh E, Barry H, O'Connor JJ. Codeine misuse among service users on a methadone treatment programme. *Ir J Med Sci*, 2010, 179(3), 465.

Cone EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: Evolving pseudoscience on the Internet. *Drug Alcohol Depend*, 2006, 83(Suppl 1), S31-39.

Conroy S, Hill D. Failure to identify or effectively manage prescription opioid dependence acted as a gateway to heroin use—buprenorphine/naloxone treatment and recovery in a surgical patient. *BMJ Case Rep*, 2014.

Cooper RJ. “Respectable Addiction” - A qualitative study of over the counter medicine abuse in the UK. *Medicines & People*. , 2011.

Cooper RJ. “I can’t be an addict. I am.” Over-the-counter medicine abuse: a qualitative study. *BMJ Open*, 2013, 3(6), e002913.

Cooper S, Nielsen S.. Stigma and Social Support in Pharmaceutical Opioid Treatment Populations: a Scoping Review. *Int J Ment Health Addict*, 2016, 57, 1–18.

Costantini MF, Wermuth L, Sorensen JL, Lyons JS. Family functioning as a predictor of progress in substance-abuse treatment. *J Subst Abuse Treat*, 1992, 9(4), 331–335.

Crawford S. Shouting through bullet-proof glass: Some reflections on pharmacotherapy provision in one Australian clinic. *Int J Drug Policy*, 2013, 24(6), 14-17.

Daniulaityt R, Carlson R, Kenne D. Initiation to pharmaceutical opioids and patterns of misuse: preliminary qualitative findings obtained by the Ohio substance abuse monitoring network. *J Drug Issues*, 2006, 36(4), 787–808.

Department of Health. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. DH Publications, 2007.

- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (9), CD010210.
- Dobbin, M, Tobin C. Over-the-counter (OTC) Ibuprofen/Codeine Analgesics: Misuse and Harm. Melbourne, 2008.
- Dutch MJ. Nurofen Plus misuse: An emerging cause of perforated gastric ulcer. *Med J Aust*, 2008, 188(1), 56–57.
- Dyer BT, Martin JL, Mitchell JL, Sauven, NC, Gazzard BG. Hypokalaemia in ibuprofen and codeine phosphate abuse. *Int J Clin Pract*, 2004, 58(11), 1061–1062.
- Elwood WN. Leaning on syrup: The misuse of opioid cough syrup in Houston, Texas. Commission on alcohol and drug abuse, 1999, 1-25.
- Elwood WN. Sticky business: Patterns of procurement and misuse of prescription cough syrup. *J Psychoactive Drugs*, 2001, 33(2), 121–133.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction. Annual report on the state of the drugs problem in Europe, Lisbon, Portugal, 2011.
- Ernest D, Chia M, Corallo CE. Profound hypokalaemia due to Nurofen Plus and Red Bull misuse. *Crit Car Resusc*, 2010, 12(2), 109–110.
- Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, Irving GA. The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs*, 2004, 5(2), 75-93.
- Esquibel AY, Borkan J. Doctors and patients in pain: Conflict and collaboration in opioid prescription in primary care. *Pain*, 2014, 155(12), 2575–2582.
- European Medicines Agency. Assessment report for codeine-containing medicinal products indicated in the management of pain in children (Vol. 44). London, 2013.
- European Medicines Agency. PRAC recommends restrictions on the use of codeine for cough and cold in children. London, 2015.
- Evans C, Chalmers-Watson TA, Geary RB. Combination NSAID-codeine preparations and gastrointestinal toxicity. *N Z Med J*, 2010, 123(1324), 92–93.
- Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(12), 1947.
- Fischer B, Argento E. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain Physician*, 2012, 15(3 Suppl), ES191-203.
- Fischer B, Bibby M, Bouchard M. The global diversion of pharmaceutical drugs? Non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: A review of sourcing routes and control measures. *Addiction*, 2010, 105(12), 2062–2070.
- Fischer B, Chin AT, Kuo I, Kirst M, Vlahov D. Canadian illicit opiate users' views on methadone and other opiate prescription treatment: An exploratory qualitative study. *Subst Use Misuse*, 2002, 37(4), 495–522.
- 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(5), 282–288.
- Foley M, Harris R, Rich E, Rapca 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.
- Ford C, Good B. Over the counter drugs can be highly addictive. *BMJ*, 2007, 334(7600), 917–918.
- Ford JA. Misuse of over-the-counter cough or cold medications among adolescents: prevalence and correlates in a national sample. *J Adolesc Health*, 2009, 44(5), 505–507.
- Fredheim OMS, Skurtveit S, Moroz A, Breivik H, Borchgrevink PC. Prescription pattern of codeine for non-malignant pain: a pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(5), 627–633.
- Frei MY, Nielsen S, Dobbin MDH, Tobin, CL. Serious morbidity associated with misuse of over-the-counter codeine-ibuprofen analgesics: A series of 27 cases. *Med J Aust*, 2010, 193(5), 294–296.
- Furlan AD, Reardon R, Wepler C, National Opioid Use Guideline Group. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ*, 2010, 182(9), 923–930.
- Gidman W, Coomber R. Contested space in the pharmacy: Public attitudes to pharmacy harm reduction services in the West of Scotland. *Res Social Adm Pharm*, 2014, 576-587.
- Goldsack C, Scuplak SM, Smith M. A double-blind comparison of codeine and morphine for postoperative analgesia following intracranial surgery. *Anaesthesia*, 1996, 51(11), 1029–1032.
- Gowing ., Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (2), CD20025.
- Gowing L, Mf F, Bornemann R, Le S, Ali R, Farrell MF, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 (8), CD004145.
- Grund JPC, Latypov A, Harris M. Breaking worse: The emergence of krokodil and excessive injuries among people who inject drugs in Eurasia. *Int J Drug Policy*, 2013, 24(4), 265–274.
- Häkkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I. Comparison of fatal poisonings by prescription opioids. *Forensic Sci Int*, 2012, 222(1–3), 327–331.
- Han PKJ, Arnold R, Bond G, Janson D, Abu-Elmagd K. Myoclonus secondary to withdrawal from transdermal fentanyl: Case report and literature review. *J Pain Symptom Manage*, 2002, 23(1), 66–72.
- Handley SA, Flanagan RJ. Drugs and other chemicals involved in fatal poisoning in England and Wales during 2000 - 2011. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014, 52(1), 1–12.
- Hard B. Management of opioid painkiller dependence in primary care: ongoing recovery with buprenorphine/naloxone. *BMJ Case Rep*, 2014.
- Harris J, McElrath K. Methadone as Social Control: Institutionalized Stigma and the Prospect of Recovery. *Qual Health Res*, 2012, 22(6), 810–824.

- Hart M, Agnich LE, Stogner J, Miller BL. "Me and My Drank:" Exploring the Relationship Between Musical Preferences and Purple Drank Experimentation. *Am J Crim Justice*, 2014, 39(1), 172–186.
- Hastier P, Buckley MJM, Peten EP, Demuth N, Dumas R, Demarquay JF, Delmont JP. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(11), 3295–3298.
- Heard K, Sloss D, Weber S, Dart RC. Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients. *Ann Emerg Med*, 2006, 48(3), 315–318.
- Hou H, Yin S, Jia S, Hu S, Sun T, Chen Q, Fan R. Decreased striatal dopamine transporters in codeine-containing cough syrup abusers. *Drug Alcohol Depend*, 2011, 118(2–3), 148–151.
- Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Popis kodeinskih lijekova u Republici Hrvatskoj, [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr), pristupljeno: 18.1.2017.
- Hrvatsko društvo za liječenje boli. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. Zagreb, 2014.
- Hughes GF, McElnay JC, Hughes CM, McKenna P. Abuse/misuse of non-prescription drugs. *Pharm World Sci*, 1999, 21(6), 251–255.
- Iedema J. Cautions with codeine. *Austr Prescr*, 2011, 34(5), 133–135.
- International Narcotics Control Board. Narcotic drugs - Yellow list. Austria, 2011.
- Jansen JP, Lorch D, Langan J, Lasko B, Hermanns K, Kleoudis CS, Mortensen, ER. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (study sb-767905/012) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain*, 2011, 12(2), 185–193.
- Johansson BA, Berglund M, Hanson M, Pöhlén C, Persson I. Dependence on legal psychotropic drugs among alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 2003, 38(6), 613–618.
- Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 125(1-2), 8-18.
- Jonsson T, Christrup LL, Hojsted J, Villesen HH, Albjerg TH, Ravn-Nielsen LV, Sjogren P. Symptoms and side effects in chronic non-cancer pain: patient report vs. systematic assessment. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55, 69–74.
- Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on Prescription Opioids. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(13), 213–20.
- Kahan M, Srivastava A, Wilson L, Gourlay D, Midmer D. Misuse of and dependence on opioids: Study of chronic pain patients. *Can Fam Physician*, 2006, 52(9), 1081-1087.
- Katalinić D, Huskić A. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2015. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016.
- Katz NP, Buse DC, Budman SH, Wing Venuti S, Fernandez KC, Benoit C, Butler SF. Development and preliminary experience with an ease of extractability rating system for prescription opioids. *Drug Dev Ind Pharm*, 2006, 32(6), 727–746.
- Kelly LE, Madadi P. Is there a role for therapeutic drug monitoring with codeine? *Ther Drug*

*Monit*, 2012, 34(3), 249–256.

Kelly SM, O’Grady KE, Schwartz RP, Peterson JA, Wilson ME, Brown BS. The relationship of social support to treatment entry and engagement: the Community Assessment Inventory. *Subst Abus*, 2010, 31(1), 43–52.

Kitabayashi Y, Ueda H, Narumoto J, Kita H, Nakamura K, Tsuchida H, Fukui K. A case study of BRON (cough suppressant) tablet dependence--its social psychiatric and biological aspects. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, 35(5), 295—305.

Krnic D, Anic-Matic A, Dosenovic S, Draganic P, Zezelic S, Puljak L. National consumption of opioid and nonopioid analgesics in Croatia: 2007–2013. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11, 1305–1314.

Lam CM, Shek DTL. A qualitative study of cough medicine abuse among Chinese young people in Hong Kong. *J Subst Use*, 2006, 11(4), 233–244.

Lam LC, Lee DT, Shum PP, Chen CN. Cough mixture misuse in Hong Kong--an emerging psychiatric problem? *Addiction*, 1996, 91(9), 1375–8.

Lambert AP, Close C. Life-threatening hypokalaemia from abuse of Nurofen Plus. *J R Soc Med*, 2005, 98(1), 21.

Lankenau SE, Sanders B, Bloom JJ, Hathazi DS, Alarcon E, Tortu S, Clatts M. Prevalence and patterns of prescription drug misuse among young ketamine injectors. *J Drug Issues*, 2007, 37(3), 717–735.

Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, Johnston JM . Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*, 2011, 365(6), 527–36.

Lessenger JE, Feinberg SD. Abuse of prescription and over-the-counter medications. *J Am Board Fam Med*, 2008, 21(1), 45–54.

Linton-Dahlöf P, Linde M, Dahlöf C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: A retrospective study. *Cephalalgia*, 2000, 20(7), 658–662.

Livingston JD, Milne T, Fang ML, Amari E. The effectiveness of interventions for reducing stigma related to substance use disorders: a systematic review. *Addiction*, 2012, 107(1), 39–50.

Loffreda A, Falcone G, Motola G, Mazzeo F, Iacobelli M, Ferrari P, Rossi F. Use of naltrexone for the treatment of opiate addiction in Campania, Italy: The role of family. *J Subst Use*, 2003.

MacDonald N, MacLeod SM. Has the time come to phase out codeine? *CMAJ*, 2010, 182(17), 1825–1825.

Manchia M, Alda M, Calkin CV. Repeated erythromycin/codeine-induced psychotic mania. *Clin Neuropharmacol.*, 2013, 36(5), 177–178.

Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*, 2011, 12(2), 157–66.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid

- replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 , (3), CD002209.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M, Rp M, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*, 2014, 2(2), CD002207.
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008.
- Mattoo SK, Basu D, Sharma A, Balaji M, Malhotra A. Abuse of codeine-containing cough syrups: A report from India. *Addiction*, 1997, 92(12), 1783–1787.
- Maxwell JC. The prescription drug epidemic in the United States: A perfect storm. *Drug Alcohol Rev*, 2011, 30(3), 264–270.
- McAvoy BR, Dobbin MDH, Tobin CL. Over-the-counter codeine analgesic misuse and harm: Characteristics of cases in Australia and New Zealand. *N Z Med J*, 124(1346), 29–33.
- McAvoy BR, Tobin C. Fatal misuse of codeine-ibuprofen analgesics in Victoria, Australia. *Med J Aust*, 2014, 200, 150–151.
- McDonough MA. Misuse of codeine-containing combination analgesics. *Med J Aust*, 2011, 194(9), 486.
- Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. *Pain*, 1998, 74(1), 5-9.
- Moore P, Dimsdale JE. Opioids, sleep, and cancer-related fatigue. *Med Hypotheses*, 2002, 58, 77–82.
- Myers B, Siegfried N, Parry CDH. Over-the-counter and prescription medicine misuse in Cape Town - findings from specialist treatment centres, *S Afr Med J*, 2003, 93(5), 367-370.
- National Council on Patient Information and Education. Attitudes and beliefs about the use of over-the-counter medicines: A dose of reality. *Education*, 2002, 76.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Analgesia - mild to moderate pain. 2010.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Palliative Cancer Care - Pain. 2013.
- National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. 2010.
- New Zealand Ministry of Health. Practice Guidelines for Opioid Substitution Treatment in New Zealand. 2008.
- Ng J, Morgan D, Loh N, Gan S, Coleman P, Ong G, Prentice D. Life-threatening hypokalaemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust*, 2011, 194(6), 313–316.
- Nielsen S, Bruno R, Murnion B, Dunlop A, Degenhardt L, Demirkol A, Lintzeris N. Treating codeine dependence with buprenorphine: Dose requirements and induction outcomes from a retrospective case series in New South Wales, Australia. *Drug Alcohol Rev*, 2016, 35(1), 70–



75.

Nielsen S, Cameron J, Pahoki MS. Final Report 2010 Over the Counter Codeine Dependence Over the Counter Codeine Dependence. 2010.

Nielsen S, Roxburgh A, Bruno R, Lintzeris N, Jefferson A, Degenhardt L. Changes in non-opioid substitution treatment episodes for pharmaceutical opioids and heroin from 2002 to 2011. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 149, 212–219.

Nielsen S, Tobin C, Dobbin M. OTC codeine: Examining the evidence for and against. *Australian Pharmacist*, 2012, 31(3), 236.

Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2006, 26(6), 742–746.

Orizio G, Rubinelli S, Nava E, Domenighini S, Caimi L, Gelatti U. The internet and health promotion: A content analysis of the official websites of Italian public health authorities. *J Med Per*, 2010, 8(3), 121–127.

Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Evaluation of Abuse and Dependence on Drugs Used for Self-Medication. *Drug Saf*, 2009, 32(10), 859–873.

Otto C, Crackau B, Löhrmann I, Zahradnik A, Bischof G, John U, Rumpf HJ. Brief intervention in general hospital for problematic prescription drug use: 12-Month outcome. *Drug Alcohol Depend*, 2009, 105(3), 221–226.

Page CB, Wilson PA, Foy A, Downes MA, Whyte IM, Isbister GK. Life-threatening hypokalaemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust*, 2011, 194(11), 614.

Pates R, McBride AJ, Li S, Ramadan R. Misuse of over-the-counter medicines: a survey of community pharmacies in a South Wales health authority. *Pharm J*, 2002, 268(7184), 179–182.

Paulozzi LJ, Ryan GW. Opioid Analgesics and Rates of Fatal Drug Poisoning in the United States. *Am J Prev Med*, 2006, 31(6), 506–511.

Paxton R, Chapple P. Misuse of over-the-counter medicines: a survey in one English County. *Pharm J*, 1996, 256, 313–315.

Peters RJ, Meshack A, Amos C, Scott-Gurnell K, Savage C, Ford K. The Association of Drug Use and Post-Traumatic Stress Reactions Due to Hurricane Ike Among Fifth Ward Houstonian Youth. *J Ethn Subst Abuse*, 2010, 9(2), 143–151.

Peters RJ, Williams M, Ross MW, Atkinson J, Yacoubian GS. Codeine cough syrup use among African-American crack cocaine users. *J Psychoactive Drugs*, 2007, 39(1), 97–102.

Peters RJ, Yacoubian GSJ, Rhodes W, Forsythe KJ, Bowers KS, Eulian VM, Essien EJ. Beliefs and social norms about codeine and promethazine hydrochloride cough syrup (CPHCS) use and addiction among multi-ethnic college students. *J Psychoactive Drugs*, 2007, 39(3), 277–282.

Peters Jr. RJ, Kelder SH, Markham CM, Yacoubian Jr. GS, Peters LA, Ellis A. Beliefs and

social norms about codeine and promethazine hydrochloride cough syrup (CPHCS) onset and perceived addiction among urban Houstonian adolescents: An addition trend in the city of lean. *J Drug Educ*, 2003, 33(4), 415–425.

Peters Jr. RJ, Amos Jr. C, Meshack A, Savage C, Sinclair MM, Williams LT, Markham C. Codeine Cough Syrup Use among Sexually Active, African-American High School Youths: Why Southern Males Are Down to Have Sex. *Am J Addict*, 2007, 16, 144–145.

Petrovečki V, Čarapina M, Strinović D, Kovačić Z, Nestić M, Mayer D, Brkić H. Diskoloracije i erozije zuba kao posljedica ovisnosti o kombiniranom analgetiku. *Acta Stomatol Croat* 2011, 45(4), 287–294.

Pilgrim JL, Dobbin M, Drummer OH. Fatal misuse of codeine - Ibuprofen analgesics in Victoria, Australia. *Med JAust*, 2014, 199(5), 329–331.

Powers MB, Vedel E, Emmelkamp PMG. Behavioral couples therapy (BCT) for alcohol and drug use disorders: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 2008, 28(6), 952-962.

Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, NN 83/2013.

Raffa RB, Pergolizzi JV. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs*, 2010, 70(13), 1657-1675 .

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Pharmacology* (4. izdanje). London, Churchill Livingstone, Elsevier Inc, 1999.

Reay G. An Inquiry into Physical Dependence and Addiction to Prescription and Over-the-Counter Medication. *All-Party Parliamentary Drugs Misuse Group*, 2009, 1–67.

Reed K, Bond A, Witton J, Cornish R, Hickman M, Strang J. The changing use of prescribed benzodiazepines and z-drugs and of over-the-counter codeine-containing products in England: a structured review of published English and international evidence and available data to inform consideration of the extent of depe. London and Bristol, 2011.

Rehm J. The role of consumers. Reflection on the possibilities and limits of user interviews in opiate addiction treatment. *Subst Use Misuse*, 2002, 37(4), 533–536.

Riksheim M, Gossop M, Clausen T. From methadone to buprenorphine: Changes during a 10 year period within a national opioid maintenance treatment programme. *J Subst Abuse Treat*, 2014, 46(3), 291–294.

Robinson GM, Robinson S, McCarthy P, Cameron C. Misuse of over-the-counter codeine-containing analgesics: Dependence and other adverse effects. *N Z Med J*, 2010, 123(1317), 59-64.

Roche A, McCabe S, Smyth BP. Illicit methadone use and abuse in young people accessing treatment for opiate dependence. *Eur Addict Res*, 2008, 14(4), 219–225.

Romach MK, Sproule BA, Sellers EM, Somer G, Busto UE. Long-term codeine use is associated with depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19(4), 373–6.

Romelsjö A, Engdahl B, Stenbacka M, Fugelstad A, Davstad I, Leifman A, Thiblin I. Were the changes to Sweden's maintenance treatment policy 2000-06 related to changes in opiate-related mortality and morbidity? *Addiction*, 2010, 105(9), 1625–1632.

Roumie CL, Griffin MR. Over-the-counter analgesics in older adults. *Drugs Aging*, 2004, 21, 485–498.

Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS ONE*, 2013, 8(10).

Roxburgh A, Bruno R, Larance B, Burns L. Prescription of opioid analgesics and related harms in Australia. *Med J Aust*, 2011, 195(5), 280–284.

Royal College of General Practitioners. RCGP Substance Misuse and Associated Health Prescription and over-the-counter medicines misuse and dependence, 1–4, 2013.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Caffetin tablete, 2012, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Caffetin-tablete/7847/>, pristupljeno: 20.01.2017.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Kodein/ paracetamol Actavis tablete, 2015, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kodeinparacetamol-Actavis-30-mg500-mg-filmom-oblozene-tablete/11790/>, pristupljeno: 20.01.2017.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Plivadon tablete, 2012, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Plivadon-tablete/8142/>, pristupljeno: 20.01.2017.

Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK (2015). Opioid Agonists and Antagonists. U: *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung BG, Trevor AJ, urednici, New York, Mc Graw-Hill, 2015, str. 531-551

Sigmon SC, Dunn KE, Badger GJ, Heil SH, Higgins ST. Brief buprenorphine detoxification for the treatment of prescription opioid dependence: A pilot study. *Addict Behav*, 2009, 34(3), 304–311.

Službe za zaštitu mentalnog zdravlja i prevenciju ovisnosti, 2016., <http://javno-zdravlje.hr/sluzbe-za-zastitu-mentalnog-zdravlja-i-prevenciju-ovisnosti/>, pristupljeno: 30.03.2017.

Soyka M. New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine–naloxone. *Subst Abuse and Rehabil*, 2015, 6, 1–14.

Sproule BA, Busto UE, Somer G, Romach MK, Sellers EM. Characteristics of dependent and nondependent regular users of codeine. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19(4), 367–372.

Srimurugan S, Su CJ, Shu HC, Murugan K, Chen C. A facile and improved synthesis of desomorphine and its deuterium-labeled analogue. *Monatsh Chem*, 2012, 143(1), 171–174.

Stannard C. Opioids in the UK: what's the problem? *BMJ*, 2013, 347.

Steinman KJ. High school students' misuse of over-the-counter drugs: A population-based study in an urban county. *J Adolesc Health*, 2006, 38(4), 445–447.

Stoneham MD, Walters FJ. Post-operative analgesia for craniotomy patients: current attitudes among neuroanaesthetists. *Eur J Anaesthesiol*, 1995, 12(6), 571–575.

Strike C, Millson M, Hopkins S, Smith C. What is low threshold methadone maintenance treatment? *Int J Drug Policy*, 2013, 24(6), e51-56.

- Sweileh WM, Arafat RT, Al-Khyat LS, Al-Masri DM, Jaradat NA. A pilot study to investigate over-the-counter drug abuse and misuse in Palestine. *Saudi Med J*, 2004, 25(12), 2029–2032.
- Tang AK, Tang WK, Liang H, Chan F, Mak SC, Ungvari GS. Clinical characteristics of cough mixture abusers referred to three substance abuse clinics in Hong Kong: A retrospective study. *East Asian Arch Psychiatry*, 2012, 22(4), 154–159.
- Tetrault JM, Desai R, Becker WC, Fiellin D, Concato J, Sullivan LE. Gender and non-medical use of prescription opioids: results from a national US survey. *Addiction*, 2008, 103(2), 258–68.
- Thekiso TB, Farren C. Over the counter (OTC) opiate abuse treatment. *Ir J Psychol Med*, 2010, 27(4), 189–191.
- Tinsley JA, Watkins DD. Over-the-counter stimulants: abuse and addiction. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73(10), 977–82.
- Tormey WP, Sabah M, Moore TM. Methadone, codeine and acute haemorrhagic necrotising pancreatitis: Which came first? *Forensic Sci Int*, 2013, 226(1-3), e52-53.
- Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: Is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(2), 183–194.
- United Nations, International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board for 2012. Vienna, 2013.
- United Nations Office on Drugs and Crime. The non-medical use of prescription drugs, policy direction issues. 2010.
- Van Hout MC, Bergin M, Foley M, Rich E, Izabela A, Harris RR, Norman R. A Scoping Review of Codeine Use, Misuse and Dependence, final report. CODEMISUSED Project European Commission 7th Framework Programme, EU. Brussels, 2014.
- 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, 1–14.
- Van Hout MC, Rich E, Dada S, Bergin M. “Codeine Is My Helper”: Misuse of and Dependence on Codeine-Containing Medicines in South Africa. *Qual Health Res*, 2015.
- Wairagkar NS, Das J, Kumar S, Mahanta J, Satyanarayana K, Phukan RK, Goswami SK. Codeine containing cough syrup addiction in assam and nagaland. *Indian J Psychiatry*, 1994, 36(3), 129–132.
- Wazaify M, Hughes CM, McElnay JC. The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland. *Patient Educ Couns*, 2006, 64(1–3), 136–141.
- Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, Ling W. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68(12), 1238–46.
- Williams D. Medication overuse headache. *Aust Prescr*, 2005, 28, 143–145.

Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth*, 2002, 89(6), 839–845.

Wilson KM, Singh P, Blumkin AK, Dallas L, Klein JD. Knowledge Gaps and Misconceptions About Over-the-Counter Analgesics Among Adolescents Attending a Hospital-Based Clinic. *Acad Pediatr*, 2010, 10(4), 228–232.

Woods JS, Joseph H. Reducing stigma through education to enhance Medication-Assisted Recovery. *J Addict Dis*, 2010, 31(3), 226–35.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva, World Health Organization, 1992, str. 1–267.

Wright NMJ, Sheard L, Tompkins CNE, Adams CE, Allgar VL, Oldham NS. Buprenorphine versus dihydrocodeine for opiate detoxification in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Fam Pract*, 2007, 8, 3.

Yang Y, Yuan QY. Investigation and analysis on personalities of male-codeine phosphate addicts by MMPI. *Chinese J Drug Abuse Prev Treat*, 2008, 14(3), 143–145.

Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheu-matic disease pain. *Arthritis Rheum*, 1998, 41, 1603–1612.

Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, NN 76/2003.

Zamparutti G, Schifano F, Corkery JM, Oyefeso A, Ghodse AH. Deaths of opiate/opioid misusers involving dihydrocodeine, UK, 1997-2007. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(2), 330–337.

## 7. SAŽETAK/ SUMMARY

Kodein je najčešće korišteni opijat diljem svijeta te se u posljednjem desetljeću bilježi porast potražnje od 27%. Brojna istraživanja su ukazala na povezanost bezreceptnih kodeinskih analgetika i nuspojava te razvoja ovisnosti. Primjena takvih lijekova izvan odobrenja nosi rizik od nuspojava kodeina, te se povećanje primjene farmaceutskih opioida u nemedicinske svrhe smatra globalnim javnozdravstvenim problemom sa značajnim epidemiološkim, ekonomskim i socijalnim posljedicama. Ljekarnici u svakodnevnom radu izdaju kodeinske lijekove koji zbog svoje opioidne prirode nose veliki rizik od razvoja ovisnosti.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati intervencije kojima ljekarnik može sudjelovati u uspješnom liječenju kodeinske ovisnosti te naglasiti njegovu važnu ulogu u rješavanju globalnog problema ovisnosti o kodeinu.

U izradi rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka Medline, ScienceDirect, i PubMed Central te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Rezultati prikazuju potencijalne intervencije u prevenciji mijenjanja formulacije kodeinskih pripravaka, inicijalnoj identifikaciji kodeinske ovisnosti, putevima prosljeđivanja i započinjanju liječenja kao i trenutno dostupne tretmane liječenja ovisnosti o kodeinu, što uključuje:

- sustav ocjenjivanja stupnja ekstrakcije
- model minimizacije štetnih događaja
- liječenje kodeinske ovisnosti supstitucijskom terapijom buprenorfinom i naloksonom
- važnost stigme i socijalne podrške u uspješnom završetku tretmana liječenja

Uz odgovarajuću edukaciju i uporabu navedenih intervencija, ljekarnici mogu dovesti do smanjenja prevalencije kodeinske ovisnosti i štetnih događaja povezanih s istom.

**Ključne riječi:** ljekarnici, kodein, ovisnost, liječenje kodeinske ovisnosti

Globally, codeine is most commonly used opiate and over the last decade demand for codeine has risen by 27%. Studies have shown connection between over-the-counter (OTC) codeine medications and adverse events. If such products are used outside their recommendations, there is a risk of adverse effects of codeine. Therefore, increases in the non – medical use of pharmaceutical opioids is a global public health concern with significant epidemiologic, social and economic consequences. In their everyday practice, community pharmacists dispense codeine medications, which due to their opioid nature have dependence potential.

The aim of this paper is to show pharmacists interventions in treatment of codeine dependence and to emphasize pharmacists role in solving the global problem of codeine dependence.

The research for this work has been done through academic research papers published in professional journals and available for review through the following databases: Medline, ScienceDirect, PubMed Central; textbooks and other literature.

Results describe potential interventions on prevention of pharmaceutical tampering, initial identification, referral and uptake into treatment, as well as available treatments for codeine dependence. Results include:

- extractability rating system
- harm-minimisation intervention model
- treatment of codeine dependence with buprenorphine naloxone
- importance of stigma and social support in treatment of codeine dependence

Adequate education and use of given interventions can lead community pharmacists in reducing prevalence of codeine dependence and adverse effects linked with that type of dependence.

**Key words:** community pharmacists, codeine, dependence, codeine dependence treatment

## 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 liječenju ovisnosti o kodeinu

Tessa Radovanović

#### SAŽETAK

Kodein je najčešće korišten opijat diljem svijeta te se u posljednjem desetljeću bilježi porast potražnje od 27%. Brojna istraživanja su ukazala na povezanost bezreceptnih kodeinskih analgetika i nuspojava te razvoja ovisnosti. Primjena takvih lijekova izvan odobrenja nosi rizik od nuspojava kodeina, te se povećanje primjene farmaceutskih opioida u nemedicinske svrhe smatra globalnim javnozdravstvenim problemom sa značajnim epidemiološkim, ekonomskim i socijalnim posljedicama. Ljekarnici u svakodnevnom radu izdaju kodeinske lijekove, koji zbog svoje opioidne prirode nose veliki rizik od razvoja ovisnosti. Cilj ovog diplomskog rada je prikazati intervencije kojima ljekarnik može sudjelovati u uspješnom liječenju kodeinske ovisnosti te naglasiti njegovu važnu ulogu u rješavanju globalnog problema ovisnosti o kodeinu. U izradi rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka Medline, ScienceDirect, i PubMed Central te udžbenici i ostala dostupna literatura. Rezultati prikazuju potencijalne intervencije u prevenciji mijenjanja formulacije kodeinskih pripravaka, inicijalnoj identifikaciji kodeinske ovisnosti, putevima prosljeđivanja i započinjanju liječenja kao i trenutno dostupne tretmane liječenja ovisnosti o kodeinu, što uključuje: sustav ocjenjivanja stupnja ekstrakcije, model minimizacije štetnih događaja, liječenje kodeinske ovisnosti supstitucijskom terapijom buprenorfinom i naloksonom te važnost stigme i socijalne podrške u uspješnom završetku tretmana liječenja. Uz odgovarajuću edukaciju i uporabu navedenih intervencija, ljekarnici mogu dovesti do smanjenja prevalencije kodeinske ovisnosti i štetnih događaja povezanih s istom.

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

Rad sadrži: 50 stranica, 2 grafička prikaza, 2 tablice i 206 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ljekarnici, kodein, ovisnost, liječenje kodeinske ovisnosti

Mentor: **Doc. 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: **Doc. 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.*  
**Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: travanj 2017.



## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### Pharmacists role in codeine dependence treatment

Tessa Radovanović

#### SUMMARY

Globally, codeine is most commonly used opiate and over the last decade demand for codeine has risen by 27%. Studies have shown connection between over-the-counter (OTC) codeine medications and adverse events. If such products are used outside their recommendations, there is a risk of adverse effects of codeine. Therefore, increases in the non – medical use of pharmaceutical opioids is a global public health concern with significant epidemiologic, social and economic consequences. In their everyday practice, community pharmacists dispense codeine medications, which due to their opioid nature have dependence potential. The aim of this paper is to show pharmacists interventions in treatment of codeine dependence and to emphasize pharmacists role in solving the global problem of codeine dependence. The research for this work has been done through academic research papers published in professional journals and available for review through the following databases: Medline, ScienceDirect, PubMed Central; textbooks and other literature. Results describe potential interventions on prevention of pharmaceutical tampering, initial identification, referral and uptake into treatment, as well as available treatments for codeine dependence. Results include: extractability rating system, harm-minimisation intervention model, treatment of codeine dependence with buprenorphine naloxone and importance of stigma and social support in treatment of codeine dependence. Adequate education and use of given interventions can lead community pharmacists in reducing prevalence of codeine dependence and adverse effects linked with that type of dependence.

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

Thesis includes: 50 pages, 2 figures, 2 tables and 206 references. Original is in Croatian language.

Keywords: community pharmacists, codeine, dependence, codeine dependence treatment

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  
**Lidija Bach Rojceky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2017.

