

# Paracetamol - od panaceje do suvremene paradigme o ograničenoj i sigurnijoj primjeni

---

Šipicki, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:393825>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

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



**Sara Šipicki**

**Paracetamol: od panaceje do suvremene  
paradigme o ograničenoj i sigurnijoj primjeni**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na predmetu Sociologija i zdravstvo, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Živke Juričić.

*Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Živki Juričić, na stručnom vodstvu, neizmjerljivoj pomoći i susretljivosti prilikom izrade ovog diplomskog rada. Svojim dosjetljivim idejama učinila je pisanje rada ne samo poučnim, već i nadasve zanimljivim!*

*Ovaj rad posvećujem svojoj majci koja je moj najveći prijatelj i oslonac u životu. Hvala ti, mama, na bezuvjetnoj podršci, ljubavi, razumijevanju, strpljenju i savjetima koje si mi pružala tijekom svih godina moga studiranja.*

*Posebnu zahvalnost želim izraziti svojoj baki Magdaleni koja je, iako sad negdje daleko, od malih nogu u meni usadila upornost, volju i želju za radom. I zaista, sve se može kad se hoće, a ponavljanje je nedvojbeno majka učenja.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	3
3. MATERIJALI I METODE.....	4
4. RASPRAVA.....	5
4.1. POVIJEST PARACETAMOLA.....	5
4.2. PARACETAMOL.....	7
4.2.1. KLASIFIKACIJA.....	7
4.2.2. MEHANIZAM DJELOVANJA.....	8
4.2.3. INDIKACIJE I DOZIRANJE.....	9
4.2.4. NUSPOJAVE.....	11
4.3. „MRAČNA STRANA” PARACETAMOLA.....	11
4.3.1. TOKSOKINETIKA I TOKSODINAMIKA.....	11
4.3.2. PARACETAMOL I ALKOHOL.....	13
4.3.3. PREDOZIRANJE I SLUČAJEVI INTOKSIKACIJE.....	13
4.3.4. PARACETAMOL I ASTMA.....	20
4.4. SOCIJALNI ŽIVOT PARACETAMOLA.....	21
4.4.1. LIBERALIZACIJA TRŽIŠTA LIJEKOVA.....	21
4.4.2. MEDIKALIZACIJA I SAMOMEDIKACIJA (SAMOLIJEČENJE).....	24
4.4.3. EKSPERTNA RADIONICA EDQM-a i HALMED-a.....	26
4.4.4. KAMPANJA „LIJEK NIJE ROBA”.....	28
4.4.5. ACETAMINOPHEN AWARENESS COALITION (AAC).....	29
4.4.6. ULOGA LJEKARNIKA KOD IZDAVANJA OTC PROIZVODA.....	32
4.5. ANKETA MEĐU ISPITANICIMA.....	33
4.5.1. REZULTATI ANKETE.....	37
5. ZAKLJUČAK.....	48
6. LITERATURA.....	50
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	57
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....	59

# 1. UVOD

Paracetamol ili acetaminofen jedan je od najkorištenijih *Over The Counter* (OTC)<sup>1</sup> lijekova danas. U Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi se kao uvriježeno ime lijeka koristi generički naziv acetaminofen, dok je u Europi naziv paracetamol svima dobro poznat.

Paracetamol se koristi za najrazličitije indikacije u rasponu od glavobolje, uključujući migrenu i tenzijsku glavobolju, zubobolje, povišene temperature, bolova u mišićima, simptoma prehlade i gripe, dismenoreje do bolova uzrokovanih liječničkim ili stomatološkim zahvatom. Koriste ga sve kategorije bolesnika, a posebice oni osjetljivijeg želuca jer za razliku od nesteroidnih protuupalnih lijekova (non-steroid antiinflammatory drugs, NSAID<sup>2</sup>), ne sprječava nastajanje gastroprotektivnih prostaglandina<sup>3</sup>. U slučaju kada se nastoji ublažiti i ukloniti jača bol, paracetamol se koristi se u multikomponentnoj formulaciji s opioidnim analgeticima kao što su kodein, tramadol i oksikodon. Iako mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat, paracetamol već desetljećima predstavlja jedan od najpopularnijih lijekova. Njegovoj popularnosti pridonosi status bezreceptnog lijeka, relativno niska cijena, ali i opće rašireno mišljenje da je njegova primjena u preporučenim dozama potpuno sigurna. Unatoč tome što se pokazao kao učinkovit analgetik i antipiretik, najnovija istraživanja nedvosmisleno ukazuju da paracetamol predstavlja jedan od najčešćih uzroka otrovanja lijekovima.

O širokoj primjeni paracetamola najbolje govori sljedeći podatak: proizvodi koji su u sebi sadržavali isključivo acetaminofen, ali i acetaminofen u kombinaciji s drugim OTC lijekovima ili receptnim narkoticima, u 2005. godini u Sjedinjenim Američkim Državama prodali su se u više od 28 milijardi doza (FDA, 2008).

---

<sup>1</sup> Bezreceptni lijekovi ili OTC lijekovi (od engleskog izraza *Over The Counter* što bi u izravnom hrvatskom prijevodu značilo „s druge strane recepture” ili kolokvijalno „preko pulta”) su oni lijekovi kojima je odobren način izdavanja bez liječničkog recepta.

<sup>2</sup> NSAID (*Non-steroid antiinflammatory drug*) skupinu lijekova čine nesteroidni antiinflammatorni lijekovi čiji je glavni mehanizam inhibicija enzima ciklooksigenaze. Imaju analgetsko, antipiretsko i protuupalno djelovanje.

<sup>3</sup> Prostaglandini (PG) su nezasićene masne kiseline koje nastaju iz arahidonske kiseline u gotovo svim tkivima. Djeluju lokalno (na mjestu nastanka) i imaju različite učinke poput kontrakcije glatkog mišićja, poticanja upalne reakcije, kočenja lučenja želučanog soka i sl.

Razloge tako raširenog korištenja ovog lijeka valja potražiti u posve novim socijalnim okolnostima u kojima živi suvremeni čovjek. Njegov život obilježavaju svakodnevne stresne situacije. Dokaz da se čovjek ne može nositi s takvom količinom stresa jesu i zdravstvene tegobe koje se često javljaju poput glavobolja i grčeva u želucu. Činjenica da je paracetamol u svim zemljama u bezreceptnom statusu, dovodi do toga da je postao jedan od najčešće korištenih lijekova u procesu samomedikacije.

No česta upotreba paracetamola može dovesti do maskiranja simptoma ozbiljne bolesti. S obzirom na to da se paracetamol smatra najsigurnijim lijekom, većina njegovih korisnika smatra suvišnom, pa čak i nepotrebnom, konzultaciju s liječnicima, a još manje s ljekarnicima. National Consumers League (Wilcox i suradnici, 2005) u prosincu 2002. godine provela je anketu s ciljem utvrđivanja stavova javnosti prema NSAID i OTC lijekovima, jednako kao i učestalost korištenja istih. Anketom je utvrđeno da je 83% ispitanika koristilo OTC lijek u protekloj godini, a čak 15% njih na dnevnoj bazi. Važno je istaknuti da od sveukupnog broja ispitanika čak gotovo polovina (49%) nije uopće pokazivala svjesnost o mogućim nuspojavama. Nadalje, više od 30% ispitanika smatralo je da su OTC analgetici, samim time što su u bezreceptnom režimu sigurniji od onih u receptnom. Od iznimne je važnosti naglasiti da su čak u 44% slučajeva korištene veće doze OTC lijekova od preporučenih. Ovaj potonji podatak pokazuje kako još uvijek nije sazrela svijest da svaki lijek može imati siguran terapijski učinak isključivo ako se koristi u medicinski preporučenim dozama.

Sve u svemu, proizlazi da je paracetamol, kao i ostali OTC analgetici u širokoj upotrebi, ali da je njihova primjena neprikladna što znači potencijalno opasna. To ukazuje na važnost koju prilikom izdavanja lijekova imaju ljekarnici – njihova upozorenja, informacije i savjeti su prijeko potrebni. Ljekarnik ne samo da je jedini koji ima najveći opseg znanja o djelovanju lijekova, već se pokazao i kao najdostupniji zdravstveni djelatnik u sustavu primarne zdravstvene zaštite.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog diplomskog rada jest ukazati na neke najvažnije neuralgične točke široke upotrebe paracetamola koji se u posljednje vrijeme ne koristi samo u terapijske, već i u profilaktičke svrhe.

OTC lijekovi danas bilježe stalni porast i kao preferirana prva linija liječenja smatrani su izrazito sigurnima. *Your Health at Hand* istraživanje iz 2010. godine pokazalo je da 93% odraslih Amerikanaca preferira liječenje OTC lijekovima za blaže tegobe prije traženja profesionalne zdravstvene skrbi i pomoći, a 85% roditelja to isto radi za svoju djecu. U istom istraživanju pokazano je da OTC lijekove sigurnim smatra ne samo šira javnost, već to mišljenje dijele i liječnici, sestre, ljekarnici, znanstvenici, kao i brojni drugi zdravstveni djelatnici. Sve to doprinosi raširenosti i sveprisutnosti bezreceptnih lijekova u svakodnevnom životu ljudi. Drugim riječima, stvorio se mit, ne samo u javnosti, već i među zdravstveno zaštitnim profesionalcima, da je riječ o proizvodima koji su u potpunosti sigurni i nemaju nikakve neželjene štetne reakcije.

U najnovijem istraživanju (Nielsen and IMS, 2013) utvrđena je dominantna potrošačeva percepcija OTC lijekova: to je pripravak koji ima terapijski učinak, koji nema nuspojave, čija je učinkovitost jednaka učinkovitosti receptnog lijeka i pripravak koji bi inače bio preporučen od njihovog liječnika.

Da je ovakva dominantna slika OTC lijekova u širokoj javnosti potpuno pogrešna, najbolje potvrđuje činjenica da je zbog povećane dostupnosti paracetamola izvan ljekarni, broj otrovanja prouzrokovanih paracetamolom u Švedskoj porastao za 40,5 % (John Wiley & Sons, 2017).

Stoga se i u današnje vrijeme može iskoristiti poslovice Paracelsusa, slavnog liječnika iz 16. st., koja kaže: „*Svaki je lijek otrovan, samo o dozi zavisi hoće li to zaista biti*”.

### 3. MATERIJALI I METODE

U izradi diplomskog rada korišteni su radovi objavljeni u znanstvenim časopisima, stručne knjige iz područja farmakologije i toksikologije, priručnici iz područja farmacije, sažeci opisa svojstava lijeka te *on-line* dostupne uredbe o lijekovima uz pretraživanje baza podataka. Poseban naglasak u ovom radu stavljen je na rezultate najnovijih studija o negativnim učincima korištenja paracetamola. Osim pretraživanja stručne literature, u ovom radu prikupljali su se podatci i putem anketnog istraživanja.

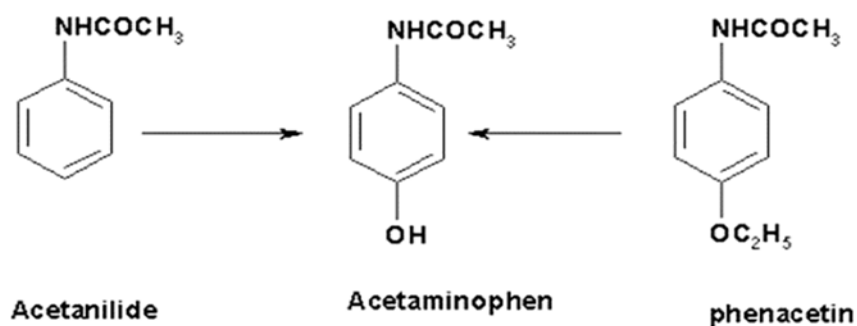
Anketa je provedena online od 24. do 26. veljače 2018. godine. Anketom je obuhvaćeno 190 ispitanika, a sam upitnik sastoji se od ukupno 16 pitanja. Ispitanici su upoznati sa sadržajem i svrhom istraživanja te im je zajamčena povjerljivost prikupljenih podataka. Rezultati ankete obrađeni su u programu Microsoft Office Excel 2016 i prikazani u programu Microsoft Office Word 2016.



## 4. RASPRAVA

### 4.1. POVIJEST PARACETAMOLA

Prije nego li se paracetamol pojavio kao nov i potencijalno znatno sigurniji i učinkovitiji analgetik, koristila su se druga dva derivata anilina – acetanilid i fenacetin. U skladu s navedenim, mogu se grupirati kao direktni analozi po svojoj strukturi i biološkoj aktivnosti, s time da paracetamol predstavlja aktivni metabolit oba lijeka (Slika 1.).

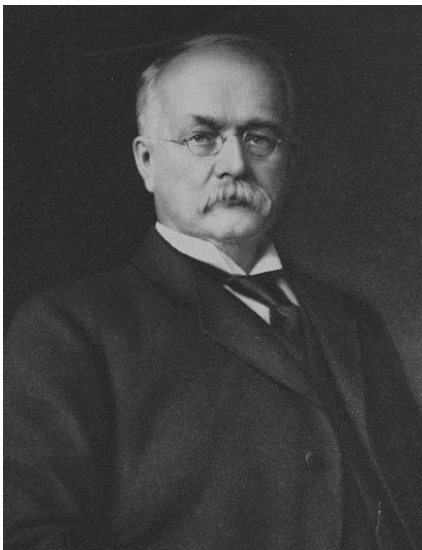


Slika 1. Paracetamol i njegovi prethodnici  
(Izvor: <http://slideplayer.com/slide/9116605/>)

Acetanilid je kao antipiretik sasvim slučajno otkriven 1886. godine kada je zabunom korišten umjesto naftalena u režimu čišćenja od parazitnih crva. Jeftina cijena i manje zahtjevna priprema od ostalih antipiretika, bili su svakako atributi koji su acetanilid činili čestim i dobrim izborom u terapiji. Međutim, vrlo brzo se otkrila njegova visoka toksičnost. Daljnja istraživanja na ovom lijeku rezultirala su otkrićem manje opasnih derivata anilina. Već godinu nakon otkrića acetanilida, otkriven je i u medicinsku upotrebu uveden fenacetin – analog acetanilida. Zbog dokazane manje toksičnosti, fenacetin je na tržištu postigao iznimnu uspješnost i ostao desetljećima u uporabi.

Zbog obvezatnosti stalnog praćenja nuspojava i terapijskog učinka lijeka, kasnije je otkriveno da fenacetin izaziva nefrotoksičnost i karcinogenost. Temeljem takvog otkrića, uporaba lijeka zabranjena je u mnogim zemljama.

Američki kemičar, Harmon Northrop Morse (Slika 2.) 1878. godine sintetizirao je paracetamol redukcijom iz p-aminofenola, ali prva klinička uporaba pripisuje se Josephu von Meringu (Slika 3.), njemačkom liječniku i kliničkom farmakologu koji je 1893. kliničkim istraživanjem paracetamol identificirao kao antipiretik i analgetik. No smatrao je da je jedan od štetnih učinaka paracetamola upravo methemoglobinemija, odnosno poremećaj kod kojeg eritrociti sadrže više od 1% methemoglobina. Takav oblik hemoglobina, u kojemu je željezo oksidirano, ne prenosi kisik, stoga je oslobađanje kisika u tkivima ograničeno. Simptomi ovise o razini methemoglobina, a neki od njih su diskoloracija kože, kratkoća daha, cijanoza, glavobolja, vrtoglavica i promjene mentalnog statusa. Ovaj krivi zaključak rezultirao je time da je paracetamol, kao novootkrivena supstanca, bio ignoriran više od pola stoljeća. Drugim riječima, u medicinskoj je upotrebi umjesto paracetamola i dalje bio fenacetin.



Slika 2. Harmon Northrop Morse  
(Izvor: <https://www.gettyimages.com>)



Slika 3. Joseph von Mering  
(Izvor: <https://www.diapedia.org>)

Tek je Studija Brodieja i Axelroda iz 1948. dovela do ponovnog otkrića acetaminofena. Američka farmaceutska kompanija Sterling-Winthrop<sup>4</sup> 1953. godine stavila ga je na tržište kao analgetsku zamjenu za fenacetin koji je napušten zbog nefrotoksičnosti i time dovela do njegove marketinške ekspanzije.

---

<sup>4</sup> Sterling-Winthrop, kasnije nazvala Sterling Drug, američka je farmaceutska kompanija koja je djelovala za vrijeme 20. st. i proizvodila kontrastna sredstva, hormone, kardiovaskularne lijekove, analgetike, antihistaminike i mišićne relaksanse.

Paracetamol je svoj konzistentni sigurnosni profil zadržao sve do 1966. godine jer su se tada prvi put prijavili slučajevi jetrenog oštećenja uzrokovani predoziranjem paracetamolom. Srećom, bilo je poznato da rano liječenje N-acetilcisteinom dovodi do detoksikacije jetre.

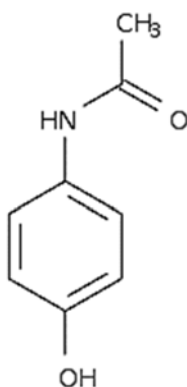
Zanemarujući slučajeve otrovanja, primjena paracetamola na značaju je dobila 80-ih godina prošlog stoljeća u pedijatrijskoj populaciji budući da se uporaba acetilsalicilne kiseline povezala s razvojem Reyeova sindroma<sup>5</sup> kod djece. U skladu s time, paracetamol je postao glavni analgetik i antipiretik za djecu.

Unatoč velikoj popularnosti i porastu korištenja od njegova stavljanja na tržište, s toksikološkog aspekta acetaminofen zasigurno predstavlja najproučavaniji spoj.

## 4.2. PARACETAMOL

### 4.2.1. Klasifikacija

Paracetamol pripada skupini „*anilin analgetika*” te je jedini takav danas još uvijek u uporabi nakon što je fenacetin zabranjen krajem prošlog stoljeća. Ovaj lijek se ne klasificira kao NSAID jer protuupalno djeluje samo kod upale slabog intenziteta. Međutim, valja naglasiti da paracetamol ipak ima određene farmakološke sličnosti s ostalim antiinflamatornim lijekovima. Upravo su analgetsko i antipiretsko djelovanje navedene analogne osobine, dok gastrotoksičnog djelovanja i rizika od tromboze decidirano uopće nema (slika 4.).



Slika 4. Paracetamol ili acetaminofen (N-acetil-p-aminofenol)

(Izvor: <http://www.hmdb.ca>)

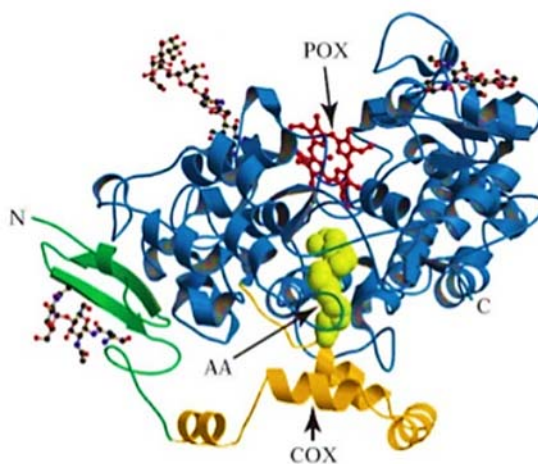
<sup>5</sup> Reyeov sindrom rijedak je oblik akutne encefalopatije (oštećenje mozga) i masne infiltracije jetre koji nastaje nakon nekih akutnih virusnih infekcija, osobito nakon primjene salicilata.

#### 4.2.2. Mehanizam djelovanja

Zanimljivo je da više od 100 godina nakon otkrića paracetamola, mehanizam djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Vjeruje se da paracetamol sprječava nastajanje prostaglandina (PG) iz arahidonske kiseline selektivnom inhibicijom COX-2 te inhibicijom COX-1 samo u stanicama s niskom razinom peroksida. COX-1 i COX-2 su ciklooksigenaze, enzimi zaduženi za stvaranje medijatora upale, poput prostaglandina i tromboksana.

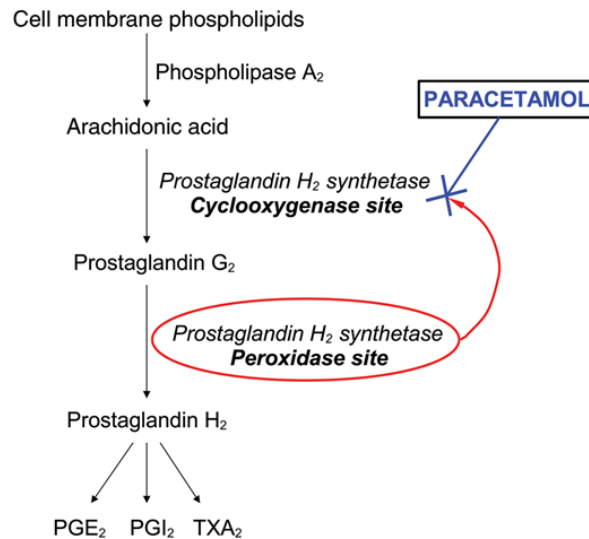
Dolaze u obliku homodimera. COX-1 je konstitutivna i proizvodi PG nužne za održavanje fizioloških funkcija poput produkcije želučane mukoze, regulacije proizvodnje gastrične kiseline i ekskrecije vode iz bubrega. COX-2 je inducibilna, obično nije prisutna u stanicama te proizvodi PG važne za upalni odgovor. Zbog selektivnosti paracetamola za COX-2, nije inhibirano stvaranje tromboksana, faktora važnog za zgrušavanje krvi i ne sprječava se normalna proizvodnja gastroprotektivnih PG, kao u slučaju NSAID poput ibuprofena.

Drugi naziv za enzim ciklooksigenazu, je prostaglandin H2 sintetaza (PGHS). Ista posjeduje dva aktivna mjesta (bifunkcionalan enzim) – ciklooksigenazno i peroksidazno (POX). Shodno tome, pretvorba arahidonske kiseline u prostanoide, koji obuhvaćaju prostaglandine, prostacikline i tromboksane, odvija se u dva stupnja. Ciklooksigenazna katalitička domena stvara nestabilni prostaglandin G2 (PGG2), kojeg hemska grupa peroksidazne katalitičke domene konvertira u prostaglandin H2 (PGH2) (Slika 5).



Slika 5. Kristalografski prikaz monomera enzima PGHS s dva aktivna mjesta (Luckey, 2014, p. 229)

Uloga paracetamola jest da se ponaša kao redukcijski kosupstrat PGG<sub>2</sub> i hem reducirajući agens – hemsku grupu prevodi u inaktivno stanje i inhibira POX katalitički korak. Budući da je za aktivnost COX enzima nužan oksidacijski oblik hem grupe, navedenim mehanizmom djelovanja paracetamola onemogućen je nastanak prostanoida (slika 6.).



Slika 6. Uloga paracetamola u inhibiciji nastanka prostanoida

(Izvor: <https://www.quora.com/>)

U intaktnim stanicama s niskim razinama peroksida, paracetamol snažno inhibira sintezu prostaglandina, no u oštećenim stanicama gdje je koncentracija peroksida iznimno visoka, sinteza prostaglandina je slabo inhibirana. To se događa zato što hidroperoksid dislocira paracetamol s peroksidazne katalitičke domene enzima, dopušta odvijanje reakcija pretvorbe prostaglandina i uzrokuje dramatično ograničenje potencijalnog antiinflamatornog učinka. Upravo se na ovaj način objašnjava diferencijalna aktivnost paracetamola u mozgu, gdje je koncentracija peroksida niska čime je omogućen analgetski učinak, i u perifernim upaljenim tkivima s visokom razinom peroksida te spriječenim antiinflamatornim djelovanjem.

#### 4.2.3. Indikacije i doziranje

Paracetamol učinkovito djeluje kao analgetik i antipiretik. Primjenjuje se za snižavanje tjelesne temperature te za ublažavanje blagih do umjerenih tegoba i bolova.

Drugim riječima, koristi se za glavobolju, zubobolju, grlobolju, bolove u leđima, bolove tijekom menstruacije, za prolazne bolove u mišićima i zglobovima kod prehlade i gripe, bolove od ozljeda te nakon liječničkih i stomatoloških zahvata. Klinička ispitivanja pokazala su da je paracetamol efikasan i kod određenih reumatskih bolova, primjerice kod osteoartroze, a preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog oblika artritisa kojeg je dijagnosticirao liječnik.

Paracetamol ne utječe na razinu mokraćne kiseline i ne inhibira trombocite, no glavna razlika u usporedbi s aspirinom proizlazi iz nedostatka protuupalnih svojstava. Zbog toga je paracetamol neadekvatna terapija za reumatoidni artritis koji ima isključivo upalnu podlogu. Međutim, za blagu analgeziju, preferirani je lijek u bolesnika koji su alergični na aspirin ili slabo toleriraju salicilate. Isto tako, paracetamol ima prednost nad aspirinom u liječenju hemofiličara, pacijenata s poviješću peptičkog ulkusa i onih kojima je bronhospazam izazvan aspirinom.

Paracetamol se dozira ovisno o životnoj dobi i tjelesnoj masi. Preporučena doza za odrasle i djecu stariju od 12 godina je jedna ili dvije filmom obložene tablete (od 500 mg do 1 g paracetamola), a između pojedinih doza moraju proći najmanje 4 sata. Maksimalna dnevna doza je 8 filmom obloženih tableta, odnosno 4 g paracetamola (Slika 6.).

Tablica 1. Doziranje paracetamola

(Prema: <http://www.halmed.hr/>)

<b>Tjelesna težina (životna dob)</b>	<b>Pojedinačna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)</b>	<b>Maksimalna dnevna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)</b>
17 kg-20 kg (djeca 4-6 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	2 [4 x ½] tablete (ekvivalent 1000 mg paracetamola)
21 kg-25 kg (djeca 6-8 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	2 ½ [5 x ½] tablete (ekvivalent 1250 mg paracetamola)
26 kg-31 kg (djeca 8-11 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	3 [6 x ½] tablete (ekvivalent 1500 mg paracetamola)
32 kg-43 kg (djeca 11-12 godina)	1 tableta (ekvivalent 500 mg paracetamola)	4 tablete (ekvivalent 2000 mg paracetamola)
Više od 43 kg (djeca i adolescenti stariji od 12 godina, odrasli)	1-2 tablete (ekvivalent 500-1000 mg paracetamola)	8 tableta (ekvivalent 4000 mg paracetamola)

Točna peroralna doza paracetamola za djecu iznosi 10 mg/kg tjelesne mase svaka 4 sata ili 15 mg/kg tjelesne mase svakih 6 sati do najveće dnevne doze od 50 do 75 mg/kg tjelesne mase. Paracetamol je hepatotoksičan kod doza većih od 8 g/dan ako odrasli bolesnik istu dozu primijeni odjednom ili u ponovljenim dozama tijekom 1-2 dana. Minimalna toksična doza za djecu tijekom jedne ingestije je 150 mg/kg tjelesne mase (200 mg/kg u zdrave djece u dobi od 1 do 6 godina).

#### 4.2.4. Nuspojave

Kao i svaki drugi lijek, paracetamol ima određene nuspojave, ali se generalno dobro podnosi tijekom oralne administracije u terapijskim dozama. Moguće su nuspojave gastrointestinalne prirode – mučnina u 34% i povraćanje u 15% slučajeva. Jedna od rijetkih nuspojava je povećanje razine jetrenih enzima, no najrjeđe se javljaju promjene u krvnoj slici, primjerice trombocitopenija, i reakcije preosjetljivosti od običnog crvenila do urtikarije i anafilaktičkog šoka. Kod predisponiranih osoba, kod kojih astma biva izazvana analgeticima, može se javiti bronhospazam.

Unatoč dobrom sigurnosnom profilu, svake godine bilježi se stalni porast registriranih slučajeva paracetamolom inducirane intoksikacije jetre što u pitanje dovodi opravdanost izdavanja/prodaje ovog lijeka bez recepta.

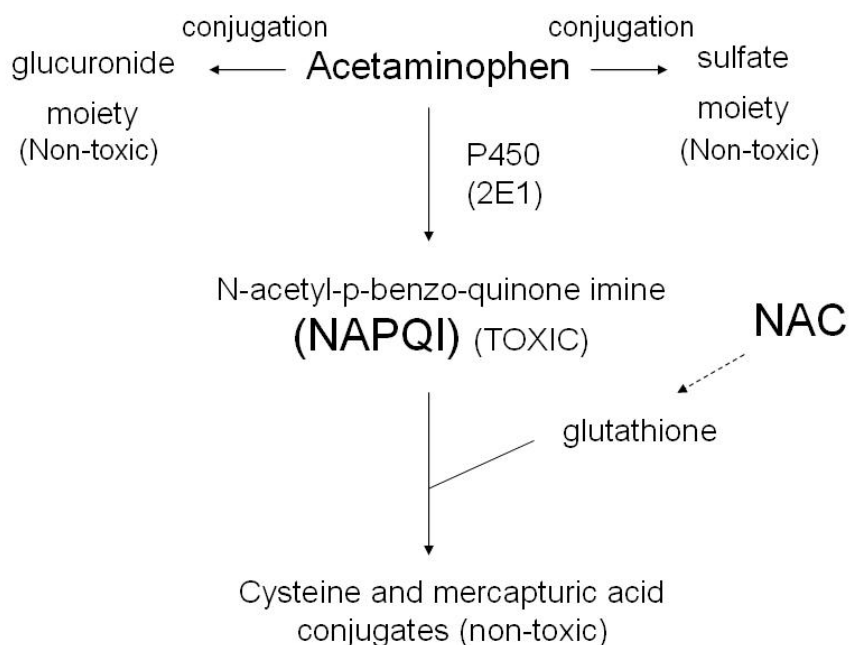
### 4.3. „MRAČNA STRANA” PARACETAMOLA

#### 4.3.1. Toksokinetika i toksodinamika

Oralna biodostupnost paracetamola iznosi 60-89%. Važno je istaknuti da konzumacija bilo koje hrane smanjuje i odgađa stupanj njegove apsorpcije te se stoga preporuča odvojeno konzumiranje hrane i korištenje paracetamola. Vršna koncentracija lijeka u plazmi postiže se unutar 90 minuta. U usporedbi s oralnom primjenom, biodostupnost nakon rektalne primjene je još manja i puno više varijabilna. Paracetamol se uglavnom raspodjeljuje u sva tkiva, ne veže se značajno za proteine plazme, a poluvrijeme eliminacije pri preporučenim dozama iznosi 1,5-2,5 sata. Međutim, u slučaju predoziranja, zbog visoke koncentracije lijeka u plazmi, poluživot se produžuje na 4-8 sati što je povezano s oštećenjem jetre.

Organ kroz koji se paracetamol metabolizira u najvećoj mjeri je jetra, a tri glavna puta biotransformacije su od kliničkog interesa. Reakcije metabolizma (biotransformacije) omogućuju pretvorbu lijeka u druge kemijske tvari, odnosno metabolite. Dijele se na reakcije prve (oksidacija, redukcija, hidroliza) i druge faze (glukuronidacija, sulfatacija, metilacija, acetilacija, konjugacija s glutationom i dr.).

Prva dva puta, dio su reakcija druge faze, odvijaju se u citosolu i stvaraju inaktivne netoksične metabolite – glukuronide (52-57%) i sulfate (30-44%). Za treći put biotransformacije paracetamola, odgovoran je jedan od citokrom P450 (CYP) enzima. CYP enzimi su monooksigenaze koje imaju važnu ulogu u metabolizmu lijekova, točnije u reakcijama prve faze. Naime, manja frakcija paracetamola prolazi kroz upravo spomenute reakcije prve faze i oksidira se s CYP2E1 u endoplazmatskom retikulumu do reaktivnog toksičnog metabolita N-Acetil-p-benzokinon imina, NAPQI (5-10%) koji se dalje konjugira s glutationom (detoksicira) i izlučuje putem bubrega. Manje od 5% paracetamola izlučuje se nepromijenjeno (Slika 7.).



Slika 7. Biotransformacija paracetamola (acetaminofena)

(Izvor: <https://www.medscape.com/>)



Primjena supra-terapijskih doza paracetamola dovodi do prekoračenja kapaciteta (zasićenja) sulfatacije i porasta reakcija glukuronidacije i oksidacije. Nakon vrlo visokih i toksičnih doza paracetamola, put glukuronidacije također postaje zasićen pa se frakcija oksidirana do NAPQI paralelno povećava (>15%). Iznimno reaktivan NAPQI stvara adukte s proteinima, lipidima, enzimima, nukleinskim kiselinama i staničnim organelima čime stanicu vodi u stanje nekroze. Uz sve navedeno, paracetamol potiče nastanak oksidacijskog okoliša i slobodnih radikala, oštećuje Kupfferove stanice (hepatičke makrofage), potiče upalni odgovor, a ozljeda se može proširiti čak i izvan matičnog organa biotransformacije. Naime, upravo NAPQI dovodi do akutnog zatajenja jetre s prvim simptomima žutice koja signalizira gubitak funkcije 80-90% stanica jetre. Moguće ozbiljne komplikacije zatajenja jetre su hepatička encefalopatija i oslabljena sinteza proteina.

#### 4.3.2. Paracetamol i alkohol

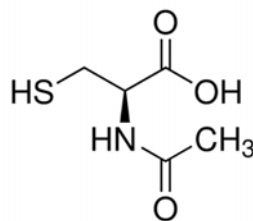
Interakcija paracetamola i alkohola, koji djeluje mehanizmom indukcije, smatra se klinički visoko značajnom stoga se preporučuje izbjegavanje istovremenog konzumiranja. Indukcija enzima označava povećanje enzimске aktivnosti, drugim riječima, stimulaciju enzimskih sustava nakon koje se lijekovi i/ili druge tvari razgrađuju brže nego što je uobičajeno. Naime, alkohol inducira enzim CYP2E1 i time uzrokuje porast konverzije paracetamola u toksični metabolit. Uslijed iscrpljivanja glutaciona, smanjena je i mogućnost detoksikacije nastalog NAPQI. Kronična konzumacija tri ili više pića dnevno uz visoke terapijske razine paracetamola povećava rizik od hepatotoksičnosti. Još 1998. godine Američka agencija za hranu i lijekove (Food and Drug Association, FDA) objavila je da svi bezreceptni lijekovi čija je aktivna tvar acetaminofen, moraju sadržavati upozorenje o navedenoj opasnoj interakciji (FDA, 2008). Stoga je preporučena maksimalna dnevna doza za osobe koje kronično konzumiraju alkohol 2 g (Gilbertson, 1998).

#### 4.3.3. Predoziranje i slučajevi intoksikacije

Posebni problem intoksikacije paracetamolom izražen je u starijih bolesnika, djece, osoba s oštećenjem jetre, u slučajevima kronične konzumacije alkohola, kao što je navedeno u prethodnom odlomku, kod kronične pothranjenosti i primjene lijekova koji uzrokuju indukciju enzima. Kod svih gore navedenih kategorija, predoziranje može imati i letalan učinak.

Simptomi predoziranja se obično javljaju unutar 24 sata, a uključuju gastrointestinalne poput mučnine, povraćanja i bolova u gornjem dijelu trbuha (desni kvadrant), zatim bljedilo, pojačano znojenje i pospanost. Iako je moguće opće subjektivno poboljšanje, upravo prisutnost bolova u trbuhu naznačuje moguće oštećenje jetre. Čvrsti dokaz da je do toga upravo i došlo jest nalaz krvi koji pokazuje povišenu koncentracija jetrenih transaminaza (aspartat aminotransferaza, AST; alanin aminotransferaza, ALT), laktat-dehidrogenaze i bilirubina uz produljeno protrombinsko vrijeme. No ostali simptomi mogu se manifestirati i nakon nekoliko dana. Takvi najčešći su gubitak teka, žutica i krvarenje iz gastrointestinalnima. Klinički simptomi hepatotoksičnosti obično su vidljivi nakon dva dana, dok vrhunac postižu nakon četiri do šest dana. Posljedice predoziranja mogu biti još i opasnije. Upotreba od 6 pa do 8 g paracetamola ili više po pojedinačnoj dozi za odrasle prouzrokuje nekrozu jetrenih stanica koja može postati ireverzibilna iz čega slijede hepatocelularna insuficijencija, metabolička acidoza i encefalopatija. Do istog učinka dolazi prekoračenjem doze od 140-150 mg/kg tjelesne mase u djece. Posljedica navedenog i kod odraslih i kod djece može biti koma, a konačni ishod smrt. Osim pojave hepatotoksičnosti, koja i ne mora biti tako teška, predoziranje paracetamolom može dovesti do zatajenja bubrega s akutnom tubularnom nekrozom. Popisu simptoma nastalih predoziranjem paracetamolom treba pridodati još i pankreatitis te pojavu srčanih aritmija.

Da bi se procijenio rizik i razmjer otrovanja paracetamolom, potrebno je barem četiri sata ili više nakon ingestije odrediti njegovu koncentraciju u plazmi. Mjerenja učinjena manje od četiri sata nakon ingestije smatraju se nepouzdanim. Kao antidoti kod intoksikacije paracetamolom primjenjuju se N-acetilcistein ili metionin, odnosno donor -SH skupine koja je karakteristična za organske spojeve tiole, a naziva se sulfhidrilnom ili tiolnom grupom. N-acetilcistein korisno je i nužno intravenski primijeniti u prvih 8-10 sati, prema propisanoj shemi doziranja, ali može se koristiti i do 24 sata nakon ingestije. Valja imati na umu da učinkovitost antidota vrlo brzo opada s vremenom proteklom od ingestije. Ako pacijent nema poteškoća s povraćanjem, može se prijeći na oralnu primjenu acetilcisteina ili metionina (Slika 8.).



Slika 8. N-acetilcistein – antidot kod otrovanja paracetamolom

(Izvor: <https://www.letcomedical.com/>)

Zašto dolazi do predoziranja?

Valja naglasiti da kod osoba koje su iznimno osjetljive, do oštećenja jetre dolazi već i korištenjem paracetamola u količini koja je neznatno veća od preporučene maksimalne dnevne doze. Postoji znanstveno suglasje da primjena visokih doza paracetamola u kraćim vremenskim razmacima (*staggered overdose*)<sup>6</sup>, također može dovesti do hepatotoksičnosti. Upravo je to i pokazala kohortna<sup>7</sup> studija škotskih znanstvenika sa Sveučilišta u Edinburghu (Craig DGN i sur., 2012). Navedena vrsta predoziranja (*staggered overdose*), koja se zasniva na korištenju ponovljivih supra-terapijskih doza paracetamola, u puno većoj mjeri povećava rizik od razvoja hepatotoksičnosti i smanjuje komponentu preživljavanja u odnosu na ingestiju velike doze paracetamol odjednom. Kod pacijenata izloženih toj vrsti predoziranja visok je rizik razvoja sindroma zatajenja mnogih organa (eng. *multiple organ dysfunction syndrome – MODS* ili *multiple organ failure – MOF*). Ukoliko navedena vrsta predoziranja (*staggered overdose*) traje tijekom duljeg perioda, utoliko je teže i gotovo nemoguće interpretirati krvne testove serumske koncentracije paracetamola jer ista može biti u potpunosti normalna. Nadalje, određene osobe mogu biti posebno sklone oštećenju uzrokovanom paracetamolom. U slučaju takvih osoba toksični učinci vidljiviji su usporedbi s drugima, već pri nižim dozama. Tako su primjerice zabilježeni slučajevi akutnog oštećenja jetre, iako rijetki, do kojih je došlo konzumacijom manje od 2,5 g paracetamola dnevno (FDA, 2008.). O ovome se mora posebno voditi računa jer je ponekad teško prepoznati akutni napadaj oštećenja jetre. Drugim riječima, početak simptoma može potrajati nekoliko dana, a isti mogu biti nespecifični i simulirati simptome gripe što dovodi do nastavka korištenja paracetamola.

Ova vrsta predoziranja (*staggered overdose*) posebno je izražena kod osoba koji pate od kroničnih bolova. Zbog dugotrajnosti bolova, te osobe vrlo često uzimaju prevelike količine lijekova, a da nisu ni svjesne da je došlo do predoziranja. U slučaju da paracetamol ne dovede do očekivanog ublažavanja boli, pacijenti samovoljno povećavaju dozu smatrajući da je paracetamol siguran pa mu savjet ljekarnika ili liječnika nije potreban.

---

<sup>6</sup> A drug overdose is called *staggered* if all the tablets or capsules were not taken simultaneously or within 1 hour. For example, if an individual takes 5 tablets (equal to 2.5 grams) at 8:00 PM and 5 tablets (2.5 grams) at 10:00 PM and 10 tablets at 11:30 PM (equal to 5 grams), and 5 tablets at 2:00 AM, the total dose he has taken during the period of 6 hours is 12.5 grams, which is a highly toxic dose, but the different doses are taken over the period of 6 hours, not simultaneously.

<sup>7</sup> Kohortu u studijama čini skupina ljudi sa zajedničkim iskustvom ili zajedničkim karakteristikama.

Paracetamol sadrže brojni i različiti ne samo bezreceptni, već i receptni lijekovi. Među OTC lijekovima paracetamol se može pojaviti kao jedini aktivni sastojak, ali dolazi i u kombinacijama s drugim djelatnim tvarima koji se primjerice koriste u liječenju tegoba prehlade i gripe. No paracetamol dolazi i u kombinaciji s opioidnim analgeticima. Korisnici u slučaju polifarmacije mogu istovremeno koristiti nekoliko lijekova od kojih svi, kao aktivnu tvar, mogu sadržavati paracetamol. Izloženost riziku koji takva primjena nosi, nije osviještena među korisnicima. Dodatan problem je činjenica da se u nekim zemljama, primjerice u SAD-u, na vanjskom pakiranju lijeka ne pruža informacija o aktivnim sastojcima. Acetaminofen se u Rx<sup>8</sup> lijekovima, primjerice u kombinacijama s kodeinom ili oksikodonom, na pakiranjima često označava samo kao APAP. Ovakav akronim koji dolazi od riječi *N-acetyl-para-aminophenol*, svakom korisniku ne daje jasnu informaciju da se u lijeku kao djelatna tvar nalazi i paracetamol. Budući da je paracetamol u medicinskoj upotrebi već desetljećima, potrošači ga smatraju sigurnim. Javnoj percepciji o njegovoj sigurnosti pridonosi činjenica da je lijek široko dostupan, u nekim zemljama čak i u supermarketima.

Činjenica jest da je tanka linija između preporučene dnevne doze paracetamola i potencijalno toksične doze. Oko toga se farmakolozi, toksikolozi i drugi znanstvenici slažu. Ono oko čega se ne slažu jest određivanje konkretne gramaže koja izaziva toksičnost. Dokazana je činjenica da se u znanstvenoj literaturi i službenim dokumentima vidno razlikuje navođenje minimalne toksične doze. Tvrdnja o toksičnom učinku paracetamola, potkrijepit će se navođenjem nekoliko slučajeva iz stručno-znanstvene literature.

## SLUČAJ 1

Radi se o situaciji slučajnog predoziranja (*staggered overdose*) kada je 14-mjesečnom djetetu koje je tek prohodalo uslijed febrilnih konvulzija za vrijeme boravka u Španjolskoj propisan paracetamol svaka četiri sata kako bi se regulirala tjelesna temperatura. Dan prije povratka obitelji u Veliku Britaniju, dijete je dobilo blijedo žutu dijareju, bez krvi i sluzi, nije htjelo ni jesti ni piti, bilo je letargično s otečenim krajnicima te je dobilo osip po prsima, rukama i licu. Roditelji su se s djetetom vratili u svoju domovinu i otišli na pregled kod pedijatra zbog sada već trodnevne dijareje i povraćanja. Srećom, sa sobom su imali i praznu bočicu u kojoj je bila oralna suspenzija paracetamola propisana djetetu.

---

<sup>8</sup> Rx je oznaka za lijekove koji se izdaju na recept.

Roditelji su djetetu davali dozu od 5 mL svaka četiri sata, međutim uočeno je da je umjesto doze od 120 mg, koja je uobičajena u VB, izdana doza bila 500 mg, vjerojatno zbog nesporazuma. Dakle, dijete je dobivalo tekući preparat paracetamola u dozi za odrasle svaki dan tijekom 6 dana što je dovelo do približne ukupne doze od 300 mg/kg, dvostruko više od preporučene dnevne doze. Dijete je liječeno N-acetilcisteinom i otpušteno četiri dana kasnije, na sreću, bez ikakvih zdravstvenih poteškoća.

Ovaj slučaj demonstrira iznimnu važnost komunikacije između zdravstvenih djelatnika i roditelja u rješavanju čestih medicinskih problema u njihove djece. U studiji koju su proveli Heubi i suradnici još 1998. godine utvrđeno je da je 52% slučajeva predoziranja u pedijatrijskoj populaciji uzrokovano propisanom pogrešnom dozom – dozom za odrasle. Vodeći uzrok akutnog jetrenog zatajenja u navedenoj pedijatrijskoj populaciji upravo su medikacijske pogreške povezane s izdavanjem paracetamola (Rajanayagam i sur., 2015).

## SLUČAJ 2

Slučaj akutnog otrovanja dvoje djece kombiniranim pripravkom paracetamola i kodeina (1000 mg/60 mg) dogodio se jer je u ljekarni izdan lijek u obliku supozitorija za odrasle. Prvo dijete, u dobi od dvije godine, primilo je dozu od 154 mg/kg paracetamola i 9 mg/kg kodeina dva puta dnevno tijekom dva dana. Nakon uzimanja pripravka, klinički simptomi bili su povraćanje i bolovi u trbuhu. Zbog navedenih simptoma, roditelji su se obratili liječniku i krvni nalazi pokazali su porast jetrenih enzima. Brzom intervencijom liječnika koji je primijenio N-acetilcistein, spriječeni su toksični učinci paracetamola.

Slična, iako ponešto lakša, situacija je bila s drugim djetetom u dobi od tri godine. Ono je primalo supozitorije diskontinuirano tijekom nekoliko dana, jednom dnevno ili jednom u dva dana. Uslijed još uvijek prisutne visoke temperature, kašljanja i bolova u trbuhu, koji su ipak bili manje ozbiljni nego kod prvog djeteta, nakon tri tjedna liječenja, njegovi roditelji konzultirali su se s liječnikom. Primjena N-acetilcisteina pri prijemu u bolnicu, spriječila je toksične učinke paracetamola i kod ovog djeteta. Pri tome valja nadodati da štetni učinci kodeina ni u prvom, ni u drugom slučaju nisu bili uočeni.

### SLUČAJ 3

Pacijentica u dobi od 54 godine provodila je samoliječenje paracetamolom za vrućicu. U bolnicu je primljena nakon tri dana mučnine, povraćanja i žutice. Nakon što su liječnici isključili virusni hepatitis, jer su vrijednosti markera bile negativne, suprug pacijentice informirao je liječnike o tome da je pacijentica prethodnih dana koristila paracetamol. Krvni nalazi koji su se u nekoliko navrata ponovili, pokazali su da je došlo do progresivnog porasta vrijednosti aminotransferaza, a serumska koncentracija paracetamola bila je blago povišena. Pacijentica je već počela pokazivati simptome zatajenja bubrega i encefalopatije. Unatoč brzom intravenskoj primjeni N-acetilcisteina, kliničko stanje ove pacijentice sve se više pogoršavalo. Usljedila je metabolička acidoza s visokim razinama serumskog kreatinina, redukcija eritrocita i trombocita, bradikardija. Pacijentica je nažalost preminula nakon nekoliko sati.

U ovom slučaju, liječnici nisu mogli procijeniti točnu dozu primijenjenog paracetamola jer nisu dobili kompletnu povijest pacijenta niti su mogli znati je li pacijentica koristila visoke doze paracetamola tijekom nekoliko dana, je li ingestirala jednu visoku toksičnu dozu ili je nesvjesno primijenila i druge lijekove koji sadrže paracetamol.

### SLUČAJ 4

28-godišnja žena jedne se večeri javila na hitni odjel nakon što je uzela 11 g (22 tablete) paracetamola za zubobolju u razmaku od 33 sata. U bolnicu je došla četiri sata nakon uzimanja posljednje doze. Liječnik je utvrdio posebnu vrstu predoziranja (*staggered overdose*). Budući da je pacijentica sitne tjelesne građe, rizik od razvoja hepatotoksičnosti bio je iznimno velik, stoga je antidot odmah primijenjen. Koagulacijski testovi i testovi funkcije jetre su zbog ovakve brze intervencije liječnika, uskoro pokazali normalne vrijednosti. Pacijentica je otpuštena iz bolnice sa savjetima o pravilnom samoliječenju paracetamolom.

## SLUČAJ 5

Ashley Louise Campbell, 19-godišnjakinja iz Kanade se u fazi depresije namjerno predozirala paracetamolom. U kući su ju pronašli potpuno ošamućenu i smetenu kako sjedi na krevetu. Tvrdila je da je popila samo 4-5 tableta Tylenola<sup>®9</sup> no testovi u bolnici pokazali su da u krvi ima vrlo visoke koncentracije lijeka, uz kokain i alkohol.

Liječnik je roditelje obavijestio o tome da je akutno otrovanje paracetamolom dovelo do oštećenja jetre zbog kojega će biti potrebna transplantacija. Ashley je prebačena u bolnicu u Vancouver na jedinicu intenzivne njege. Sutradan su joj organi već lagano počeli otkazivati, trpjela je snažne bolove, padala u nesvijest i jako malo govorila. Budući da bubrezi više nisu funkcionirali, potreba za transplantacijom jetre bila je urgentna. No kako je vrijeme prolazilo, sveukupno stanje ove pacijentice se sve više pogoršavalo. U kratkom vremenu nastupila je moždana smrt i Ashley je bila skinuta s aparata koji su je držali na životu.

## SLUČAJ 6

Jedan od slučajeva nenamjernog predoziranja acetaminofenom uključuje 69-godišnju pacijenticu koja boluje od kroničnih glavobolja. Uočivši zbunjenost i smanjenu uobičajenu sposobnost funkcioniranja svoje majke, kćer ju je dovela na hitni prijem. Zbog visokih doza acetaminofena pacijentica je uz navedene, razvila i druge simptome poput pospanosti, mučnine, oslabljenog apetita, povraćanja i blage dijareje. I kćer i gospođa potvrdile su da se radi o slučajnom predoziranju. Naime, pacijentica je istovremeno, tijekom nekoliko dana, koristila više lijekova od kojih su svi u svom imali paracetamol: Tylenol<sup>®</sup>, Tylenol<sup>®</sup> Sinus, Vicodin<sup>®10</sup> i tramadol, ali ni pacijentica ni kćer nisu mogle jasno definirati ingestiranu količinu. Kako su razine serumskih enzima bile očekivano povišene, intravenski je primijenjen N-acetilcistein. Klinički znakovi poboljšali su se već nakon dva dana, a nakon tjedan dana pacijentica je otpuštena iz bolnice.

Od 1998. do 2003. acetaminofen je bio glavni uzrok akutnog zatajenja jetre u Sjedinjenim Američkim Državama s time da je 48% (131 od 275) slučajeva bilo povezano s nenamjernim predoziranjem acetaminofenom (FDA, 2008).

---

<sup>9</sup> Tylenol<sup>®</sup> je zaštićeno ime lijeka u sjedinjenim Američkim Državama koji kao aktivnu tvar sadrži paracetamol.

<sup>10</sup> Vicodin<sup>®</sup> je zaštićeni naziv lijeka koji sadrži kombinaciju hidrokodona (opioidnog analgetika) i acetaminofena.

#### 4.3.4. Paracetamol i astma

Još 2008. godine, objavljene su dvije studije koje su dokazale povezanost paracetamola i razvoja astme u djece i odraslih. Prva studija opservacijsko je istraživanje parova (*case-control*), a druga je opservacijska presječna studija (*cross-sectional*). Istraživanje parova ili *case-control study* vrsta je istraživanja u medicini koja bolesne ispitanike (*cases*) uspoređuje sa zdravim ispitanicima (*controls*) koji su im po svemu slični i pita se: povećava li određeni štetni čimbenik rizik za razvoj bolesti? Presječno istraživanje ili *cross-sectional study* mjeri prevalenciju (udio bolesnih u populaciji) i ističe povezanost mjerenih obilježja.

Globalna europska mreža za alergiju i astmu (Global Allergy and Asthma European Network, GA<sup>2</sup>LEN) u sklopu multicentričnog istraživanja parova ispitala je u kojoj je mjeri česta uporaba paracetamola povezana s astmom u odraslih na području Europe. Ispitnu skupinu, odnosno slučajeve (*cases*) činio je 521 pacijent s dijagnozom astme i prijavljenim simptomima u posljednjih 12 mjeseci, a kontrolnu skupinu (*controls*) 507 osoba bez dijagnoze astme i simptoma. Svi ispitanici izabrani su iz iste populacije, definirane dobi (20-45 godina) i mjesta prebivališta. Provedeni su kožni testovi, administrativni upitnici, prikupljeni su podaci vezani uz pušenje, socioekonomski status, uzimanje dodataka prehrani i naravno, učestalost korištenja paracetamola i ostalih analgetika. Već od prije pretpostavljani mehanizam povezanosti paracetamola i astme jest terapijskim dozama uzrokovana redukcija glutaciona u pneumocitima i alveolarnim makrofagima, no za to još uvijek nedostaje dokaza. Autori vjeruju da česta primjena paracetamola u osjetljivijih osoba može imati štetan učinak na pluća kroz oksidativno djelovanje ili poticanje imunološkog odgovora. U konačnici, studija je pokazala da je za odrasle osobe koji koriste paracetamol barem jednom tjedno, skoro tri puta vjerojatnije da će razviti simptome astme nego za one koji lijek koriste rjeđe. Rezultate studije financirane od Europske unije, objavila je i Europska komisija.

Međunarodna studija o astmi i alergijskim bolestima u djece (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) korištenjem standardizirane metodologije ispitivanja omogućila je usporedbu dobivenih rezultata unutar i između pojedinih zemalja. Najopsežnija epidemiološka studija o prevalenciji astme i alergijskih bolesti provedena je u 105 zemalja svijeta. Provodila se u tri faze, a trajala je od 1991. do 2012. Iste je godine osnovan Global Asthma Network koji je proširio ISAAC istraživački rad u području astme.



Navedena presječna studija (*cross-sectional*) uključila je 205 487 djece u dobi od 6 do 7 godina u 31 državi svijeta, a vodila se pretpostavkom da upotreba paracetamola u prvim godinama života i kasnije u djetinjstvu povećava rizik od razvoja astme, rinokonjunktivitisa i ekcema, što je u konačnici i dokazala. Roditelji i skrbnici djece ispunili su pisane upitnike o simptomima navedenih alergijskih bolesti i stanja, rizičnim čimbenicima, primjeni paracetamola za vrućicu u prvim godinama djetetova života i učestalosti korištenja lijeka u posljednjih 12 mjeseci.

Godine 2009. objavljen je pregled i velika meta-analiza opservacijskih (opažajnih) studija. Meta-analiza označava tumačenje rezultata iz znanstvene literature i stvaranje konačnog zaključka o prihvatljivosti rezultata istraživanja. Procjenitelji (*evaluators*) su identificirali 2 599 relevantnih članaka i izabrali 19 studija od kojih su 13 bile presječne, 4 kohortne i 2 istraživanja parova, a ukupno su uključivale 425 140 ispitanika. Autori ove meta-analize zabilježili su da je upotreba paracetamola za 60% povećala rizik od razvoja astme u usporedbi s onima koji lijek nisu koristili.

Na temelju provedenih upitnika, presječnih, kohortnih studija i istraživanja parova zaista je ustanovljeno da postoji poveznica između uporabe paracetamola i razvoja astme kod djece. Međutim, zbog ograničenja u metodologiji, primjena paracetamola bi se dalje trebala omogućiti djeci dok se ne provedu velike kontrolne studije (Sakulchit, 2017).

#### **4.4. SOCIJALNI ŽIVOT PARACETAMOLA**

Socijalni život lijekova, njihov status, uloga, značenje pa i percepcija koju o njima imaju bolesnici se neprestano „mijenja i razvija u skladu sa socijalnim, ekonomskim i tehnološkim promjenama” (Cohen et al., 2001:44, citirano prema: Juričić, 2014). Shodno tome, može se reći da je socijalni život paracetamola s jedne strane, određen liberalizacijom tržišta, a s druge strane samoliječenjem, procesom koji je, kako u razvijenim zemljama svijeta, tako i u Hrvatskoj, u stalnom porastu.

##### **4.4.1. Liberalizacija tržišta lijekova**

Dobro poznati trend liberalizacije, odnosno deregulacije tržišta, koji je neoliberalna politička ekonomija nametnula u posljednjih nekoliko desetljeća, dovodi do izravne slobodne prodaje sve većeg broja lijekova, a ljekarnike pretvara u puke trgovce (Juričić i Lukačin, 2014).

Reorganizacijom sustava distribucije „lijekovi postaju roba koja se, poput bilo koje druge robe na tržištu može kupiti i prodati” (Juričić i Malenica, 2014).

Glavni cilj liberalizacije tržišta lijekova svakako je povećanje dostupnosti lijekova pacijentima i smanjenje cijena istih. Međutim, na primjeru nekih europskih zemalja vidljivo je da proces liberalizacije nije prošao očekivano. Neke zemlje EU djelomično su ju provele, neke nisu uopće, dok one koje jesu, lijekove reklasificiraju, što znači da ih iz slobodne prodaje izvan ljekarne, vraćaju u ljekarnu čime ljekarnici stječu ekskluzivno pravo nad njihovim izdavanjem. Pravi primjer za to su Danska i Švedska. Danska je u jesen 2013. godine, zbog povećanog broja predoziranja (70%) i otrovanja, transplantacije jetre i samoubojstava, velika pakiranja analgetika odlučila staviti u receptni status. Švedska je također, vrlo brzo nakon puštanja bezreceptnih lijekova u prodaju izvan ljekarni, postala svjesna prijeteće opasnosti takvog dereguliranog tržišta. S druge pak strane, Finska, Njemačka, Belgija i Austrija nikad nisu započele proces deregulacije. Štoviše, u Finskoj se godišnje registriraju samo 0-3 smrtna slučaja uzrokovana predoziranjem paracetamolom. U navedenim zemljama, uz još Francusku, Grčku, Sloveniju, Španjolsku i Estoniju, paracetamol se primjerice prodaje isključivo u ljekarnama.

Švedska je od 1970. godine držala monopol nad ljekarničkim tržištem koje je bilo strogo regulirano. Imala je nacionalnu mrežu, Apoteket AB, od 924 ljekarne, a cilj nacionalizacije bio je osigurati da svaki građanin ima jednak pristup ljekarnama. Švedska veleprodaja funkcionirala je po tradicionalnom modelu u kojem bi farmaceutska tvrtka sklopila ugovor o distribuciji samo s jednom veleprodajnom tvrtkom. Ista bi bila odgovorna za isporuku svih proizvoda farmaceutske kompanije. Europska unija vršila je pritisak tražeći da se ukine određeni broj državnih monopola uslijed čega je početkom 2009. Švedska i najavila deregulaciju, odnosno liberalizaciju ljekarništva. Argument je bio da će povećanje konkurencije dovesti do poboljšane kvalitete i dostupnosti usluga koje se pružaju potrošačima, da će se time olakšati pristup lijekovima, smanjiti cijene OTC-a te sniziti troškovi farmaceutskih proizvoda koji se isporučuju u Švedskoj.

Od 2009. godine otvoreno je više od 350 novih ljekarničkih jedinica, iste rade duže nego prije, često i nedjeljom, nude nove usluge poput raznih testova i pretraga, međutim, sve te nove usluge nisu oduševile pacijente. Oni smatraju da se ukupna kvaliteta ljekarni nije puno promijenila, dok je kvaliteta u vidu ljekarničkog savjetovanja, ali i dostupnosti lijekova definitivno nazadovala. Unatoč tome, cijene lijekova su niže, posebice onih bezreceptnih.

Ljekarnici i zaposlenici od privatizacije nisu dobili značajnu financijsku ni karijernu korist – uvjeti rada su lošiji, a mogućnost napredovanja u struci se smanjila (Statskontoret, 2013).

Važno je istaknuti da je s novom regulacijom tržišta, OTC asortiman izašao iz monopola ljekarništva i postao dostupan u više od 6 000 trgovina robe široke potrošnje. Iste su se usredotočile na promet analgetika, antihistaminika i sprejeva za nos. Tako je povećana dostupnost paracetamola dovela do povećane incidencije predoziranja i otrovanja, što slučajnih, što namjernih.

Od 2000. do 2013. godine u Švedskoj je provedena populacijska studija<sup>11</sup> (*population based-study*) čiji je cilj bio identificirati slučajeve otrovanja paracetamolom, procijeniti trend incidencije i ishod intoksikacije usredotočujući se na povezanost povećane dostupnosti paracetamola, koja je nastupila deregulacijom tržišta, i učestalosti predoziranja. Prikupili su se i pratili podaci dobiveni iz Nacionalnog registra bolesnika (Swedish National Inpatient Register, IPR), još nazvanog Registar bolničkog otpusta (Hospital Discharge Register), poput koncentracije lijeka u plazmi pacijenata, bolničke dijagnoze i uzroka smrti. Paracetamol se mogao kupiti na svakom uglu – u mini marketima, samoposlugama, prodavaonicama mješovite robe, prodavaonicama duhanskih proizvoda, na stranicama online ljekarni, web shopovima te na benzinskim pumpama.

*Le Journal de l'Ordre national des pharmaciens* izvijestio je krajem 2014. godine kako je švedski Centar za informacije o trovanjima povezanim s paracetamolom doživio erupciju poziva, koji su porasli s 2 500 u 2006. godini na 4 400 u 2013. U istom je razdoblju porastao i broj hospitaliziranih pacijenata zbog intoksikacije paracetamolom s 529 na 1 161. Zaključak populacijske studije bio je to da je upravo povećana dostupnost paracetamola izvan ljekarni dovela do porasta otrovanja za čak 40,5% od 2009. do 2013., dok je dvije godine prije privatizacije bilo zabilježeno smanjenje (Gedeborg i sur., 2017).

Uslijed navedenih posljedica nove regulacije Švedska se vratila korak unatrag, a paracetamol se vratio u ljekarne. Dakle, šest godina nakon liberalizacije tržišta OTC proizvoda, Švedska agencija za lijekove i medicinske proizvode (Swedish Medical Products Agency, MPA) donijela je odluku i povukla paracetamol iz asortimana maloprodajnih trgovina.

---

<sup>11</sup> Populacijska studija opisuje istraživanje koje uključuje definiranu „opću populaciju” ili određenu skupinu iz populacije te daje odgovore na pitanja vezana uz istu.

#### 4.4.2. Medikalizacija i samomedikacija (samoliječenje)

Pojam „medikalizacija” u najužem smislu riječi znači „učiniti ili pretvoriti nešto u predmet medicine” (Juričić i Malenica, 2014). Malo složeniju definiciju pruža Conrad u djelu *Medicalization and Social Control* (1992:211): medikalizacija znači da se „nemedicinski problemi, koji prethodno nisu sagledani kao medicinski, definiraju u medicinskim terminima, da se koristi medicinski jezik u njihovom opisivanju i medicinski okvir u njihovom razumijevanju te medicinske intervencije u njihovom tretmanu” (citirano prema: Juričić i Malenica, 2014).

Proces medikalizacije u 21. st. se rapidno povećava. Uobičajeno je, naime, da se prirodni događaji poput rođenja, starosti, predmenstrualnog sindroma, trudnoće, menopauze i manjka koncentracije medikaliziraju, drugim riječima definiraju se u medicinskim terminima i u njihovom se tretmanu koriste lijekovi. Čak i stanje kroničnog umora postaje nova medicinska dijagnoza. Određeni fizički i/ili estetski nedostaci, primjerice pretilost, također se definiraju u medicinskim kategorijama. U području psihijatrije, prostor normalnog i „zdravog” ponašanja sve se više sužava. Zola još 1972. godine konstatira kako sve više i više područja ljudskog života ulazi pod nadležnost medicine. Tobaže se u ime zdravlja vrši socijalna kontrola svake pore ljudskog života (citirano prema: Juričić i Malenica, 2014).

Iz perspektive modernog doba, značajni pokretač medikalizacije nije samo medicinski i farmaceutski establišment već i sami ljudi. Suvremeni čovjek je sklon svoje osobe socijalne, ekonomske i psihičke probleme interpretirati u medicinskim kategorijama za koje medicina nudi brzo i učinkovito te sigurno rješenje. Takvi stavovi pogoduju medikalizaciji – pretjeranom i nepotrebnom korištenju lijekova.

Drugim riječima, samoliječenje ili samomedikacija koja predstavlja uporabu lijekova temeljem vlastitih odluka je u stalnom porastu. Opširnu definiciju pruža Lecomte (1999): „Samoliječenje se sastoji od samodijagnoze i liječenja bez primanja liječničkih savjeta” (citirano prema: Fainzang, 2013). U užem i jednostavnijem smislu samoliječenje podrazumijeva korištenje bezreceptnih lijekova. Proces samoliječenja je pod snažnim vanjskim utjecajem farmaceutske industrije, oglašavanja lijekova, dostupnosti lijekova, dostupnosti informacija o lijekovima i novih kanala nabavke lijekova (internet trgovine).

Uzroci samoliječenja mogu biti u divergenciji između bolesnikovog i liječnikovog/ljekarnikovog pogleda na određeno stanje. Ono što liječnici smatraju samo „funkcionalnim poremećajem”, koji nije posljedica nekih organskih oštećenja i čiji simptomi nisu prepoznati kao patofiziološki, laik je sklon sagledati kao ozbiljan zdravstveni problem koji iziskuje intervenciju lijekovima. Za takva stanja liječnik koristi izraz „medicinski neobjašnjeni simptomi” (Risor 2010, citirano prema: Fainzang 2013), no pacijent će u takvoj liječnikovoj tvrdnji prepoznati pokušaj da mu se na diplomatski način priopći da je s njime zapravo sve u redu. U takvim situacijama pacijent poseže za medikamentima vodeći se isključivo svojim osobnim subjektivnim doživljajem tegoba, bez medicinske potvrde istih. U skladu s time, on poduzima proces samoliječenja koji znači korištenje lijekova bez nadzora liječnika.

Fainzang (2013) predlaže korištenje naziva samomedikalizacija za opisivanje tendencije samostalnog donošenja odluka kada isključivo na temelju osobne procjene određena stanja prijeđu u zdravstveni problem koji zahtijeva medicinski tretman. Samomedikalizacija obuhvaća cjelokupnu strategiju za suočavanje s problemom – samoinformiranje (*self-information*), samoupravljanje (*self-governance*), samoispitivanje (*self-examination*), samopropisivanje (*self-prescription*) i samoliječenje (*self-medication*).

U izvješću pod nazivom „*Coulomb Report*” (Coulomb and Baumelou 2007) bilo je istaknuto da je razvoj odgovornog samoliječenja u Francuskoj jako slab u usporedbi s ostalim europskim zemljama. Na tragu rezultata spomenutog izvješća Francuska je krenula s politikom promoviranja odgovornog samoliječenja među općom populacijom (Fainzang, 2013).

Studije provedene u zemljama Europske unije pokazale su da većina stanovnika aktivno provodi sigurno samoliječenje i brigu o zdravlju. Evo i nekih konkretnih podataka: u VB takvo aktivno odgovorno samoliječenje provodi čak 87% stanovnika, u Austriji i Sloveniji 77% stanovnika, a Francuska sa svega 64% stanovnika koji provode odgovorno samoliječenje još uvijek zaostaje (2012), unatoč mjerama koje je francuska vlada pokrenula. Sve u svemu, pokazuje se da su stanovnici Europske unije ukupno gledajući asertivni i zainteresirani za aktivno provođenje odgovornog samoliječenja. Primjetan je trend u preuzimanju vlastite odgovornost u kontroli i unaprjeđenju vlastitog zdravlja.

Samoliječenje u suvremenim sustavima zdravstvene zaštite predstavlja važan dio koji je sve popularniji. Stoga svi akteri sustava zdravstvene zaštite trebaju težiti što boljem educiranju pacijenata o njihovom zdravstvenom stanju i mogućnostima liječenja koje im stoje na raspolaganju. Takvim mjerama se bitno doprinosi što primjerenijem i odgovornijem samoliječenju. Osim što ima direktne zdravstvene koristi za pojedince, ovakve mjere dovode i do uštede u samom zdravstvu i to na dva načina. Prvo: odgovornim samoliječenjem se smanjuje pritisak na sustav zdravstvene zaštite koji je iznimno skup, a kao drugo: teret odgovornosti za zdravstvene tegobe se prebacuje na druge sudionike u sustavu zdravstva koji su puno dostupniji, a to su ljekarnici.

#### 4.4.3. Ekspertna radionica EDQM-a i HALMED-a

Dokaz da se i u Hrvatskoj čine naponi da se samoliječenje učini odgovornim pokazuje ekspertna radionica koja je održana u Zagrebu krajem studenog 2014. godine u organizaciji Europskog direktorata za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe (Council of Europe's European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, EDQM) i Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na temu „Bezreceptni lijekovi – važnost dobre klasifikacijske prakse u promicanju sigurnosti i dostupnosti lijekova u Europi“. Cilj radionice bio je promicanje sigurnosti pacijenata, sigurne primjene lijekova, promicanje visokih standarda u osiguranju kakvoće lijekova, naglašavanje važnosti dobre klasifikacije lijekova s obzirom na receptni/bezreceptni status te apeliranje na odgovorno upravljanje troškovima unutar zdravstvenog sustava. Dane su različite perspektive svih aktera uključenih u pružanje zdravstvene zaštite vezano uz legislativu o opskrbi OTC proizvodima – od regulatornog tijela preko farmaceutske industrije, Farmaceutske grupacije Europske unije do Europskog udruženja farmaceutskih distributera i u konačnici pacijenta.

Među akterima zdravstvene zaštite, sudjelovala su regulatorna tijela koja u svakoj zemlji tako i u našoj imaju primarni cilj: učiniti lijekove što dostupnijima svim ljudima. S obzirom na razvijenu mrežu ljekarništva u Hrvatskoj, koja podrazumijeva ne samo pravilnu geografsku distribuciju nego i noćna dežurstva ljekarni, zaključilo se kako u Hrvatskoj nema potrebe za prodajom lijekova izvan ljekarni kao što je to slučaj u Nizozemskoj i VB. Istovremeno se skrenula pozornost na činjenicu da bi izdavanje lijekova izvan ljekarni moglo povećati neprimjereno korištenje istih. Regulator se stoga zalaže za izdavanje OTC lijekova isključivo u ljekarnama pod jurisdikcijom ljekarnika.

Farmaceutska industrija, kao drugi dionik u sustavu zdravstvene zaštite, složila se sa stavom i argumentacijom regulatornog tijela. Farmaceutska industrija smatra naime da prodaja OTC-a izvan ljekarni predstavlja izolirane slučajeve, drugim riječima, da se na razini Europske unije ne planira generalna politika izdavanja lijekova izvan ljekarni. Farmaceutska industrija ističe značaj kontinuirane suradnje svih dionika u sustavu zdravstvene zaštite određene zemlje s primarnim ciljem promicanja odgovornog liječenja u skladu sa smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije.

Javni ljekarnici iz 34 europske zemlje organizirali su se u Farmaceutske grupacije Europske unije (*Pharmaceutical Group of the European Union, PGEU*) u Bruxellesu. Cilj je ove Grupacije unaprijediti zdravlje svakog pojedinog pacijenta, društva u cjelini kao i europski zdravstveni sustav. PGEU se čvrsto protivi izdavanju bezreceptnih lijekova izvan ljekarni bez nadležnosti ljekarnika zbog mogućeg negativnog utjecaja. Drugim riječima, smatraju da je prilikom izdavanja lijeka prijeko potrebno pružiti informacije o načinu primjene lijeka. Naime, studije provedene na razini Europske komisije i Svjetske zdravstvene organizacije pokazale su da nema pouzdanih dokaza da je liberalizacija tržišta lijekova dovela do niže cijene istih, jednako kao što nema ni dokaza da ih je učinila dostupnijim pacijentima. Upravo stoga svi zdravstveni djelatnici, pa i ljekarnici smatraju da OTC lijekove treba isključivo izdavati u ljekarni, drugim riječima, samo se pod nadzorom ljekarnika može osigurati odgovorno i racionalno samoliječenje. U tom se smislu proširuje uloga ljekarnika koji edukacijom, pravodobnim savjetovanjem i informiranjem, samoliječenje može učiniti sigurnijim i terapijski učinkovitijim. U prilog ove proširene uloge ljekarnika govori podatak da čak 80% pacijenata slijedi preporuke i savjete ljekarnika.

U politiku promoviranja sigurne i učinkovite primjene lijekova uključile su se i druge organizacije. Jedno od njih je Europsko udruženje farmaceutskih distributera (*The European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers, GIRP*). Riječ je o Udruženju koje okuplja više od 750 distributera lijekova u 35 europskih zemalja, dostavlja lijekove u čak 170 000 ljekarni surađujući pritom s 3 500 različitih proizvođača lijekova. Jednako kao i PGEU, GIRP decidirano tvrdi da odluka o prodaji lijekova izvan ljekarni dovodi u pitanje sigurnu, učinkovitu i kontinuiranu opskrbu pacijenata lijekovima. Ukoliko bi se lijekovi izdavali izvan ljekarni, spomenuto Udruženje smatra da ne bi moglo jamčiti opskrbu lijekovima u skladu sa smjernicama dobre distributivne prakse (*Good Distribution Practice, GDP*). Stoga Udruženje distributera zagovara da se OTC lijekovi izdaju isključivo u ljekarnama.

Valja naime znati da je izdavanje lijekova isključivo u ljekarnama jamstvo pravilnog skladištenja, rukovanja i transporta lijekova. Nepravilno rukovanje lijekovima dovodi u pitanje kakvoću samog lijeka što u konačnici može ugroziti zdravlje samog pacijenta.

Na kraju, ali ne i najmanje bitno, valja spomenuti perspektivu pacijenta o sigurnosti korištenja lijekova koja je iznesena tijekom Ekspertne radionice EDQM-a i HALMED-a. Koalicija udruga u zdravstvu, kao predstavnik pacijenata, iznijela je stav da građani Hrvatske još uvijek nisu spremni za samoliječenje. Jedan od razloga je sadržan u nerazumijevanju upute o lijeku, drugim riječima prilikom izdavanja lijeka i dalje se pokazuje potreba za savjetovanjem s ljekarnikom. U skladu s time, zagovara se da se najveći broj OTC lijekova i dalje zadrži u ljekarnama, za dobrobit i sigurnost pacijenata.

Svi dionici u pružanju zdravstvene zaštite izrazili su želju za zajedničkim djelovanjem u svrhu ujednačavanja klasifikacije bezreceptnih lijekova te promicanja sigurnih i dostupnih lijekova za sve pacijente u zemljama Europske unije.

#### 4.4.4. Kampanja „Lijek nije roba”

Godina koja je potaknula brojne rasprave, pokrenula borbe i udružila hrvatsku farmaceutsku struku u svome nastojanju bila je svakako 2014., točnije zadnji mjeseci godine. Naime, dana 20. listopada 2014. objavljen je novi Pravilnik o uvjetima za davanje dozvole specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima. Spomenutim je pravilnikom omogućeno da se bezreceptni lijekovi prodaju u tzv. specijaliziranim prodavaonicama, u kojima prisutnost odgovorne osobe – magistra farmacije nije obvezna, već je dovoljna prisutnost stručne osobe – farmaceuskog tehničara. No valja naglasiti da je navedeni prijedlog u oštroj u koliziji sa Zakonom o ljekarništvu u kojem stoji: „*Farmaceutski tehničar može raditi u ljekarničkoj djelatnosti samo uz prisutnost magistra farmacije, u skladu s opsegom rada za farmaceutske tehničare*” (Narodne novine, br. 117/08).

Europska unija i veliki trgovački lanci s tadašnjom političkom garniturom, vršili su pritisak nastojeći omogućiti prodaju bezreceptnih lijekova u trgovinama široke potrošnje. Najavlvenu mogućnost liberalizacije tržišta lijekova u Hrvatskoj, farmaceutska struka je, na svu sreću, oštro osudila, pokrenuvši pri tome kampanju sa sljedećom važnom porukom: „*Lijek nije roba i mjesto mu je u ljekarni*”.



U sklopu ove kampanje, Hrvatska ljekarnička komora, Hrvatsko farmaceutsko društvo i Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu unisono su poručili da je sigurnost pacijenata na prvome mjestu, drugim riječima, istaknuli su važnost da se putem zakona pacijentima mora omogućiti najbolja zdravstveno zaštitna usluga i savjet od odgovorne osobe koja je apsolutni stručnjak u poznavanju lijekova, a to su nedvojbeno upravo ljekarnici.

Opasnost da se lijekovi nađu na policama običnih trgovina se doduše dodatno uzburkala kada je, danas bivši predsjednik Uprave velikog koncerna Agrokor, Ivica Todorčić najavio širenje poslovanja na nove tržišne niše i registrirao prodaju bezreceptnih lijekova. Uvođenje OTC proizvoda na police svojih trgovina, nastojao je ostvariti dogovorom s inozemnim proizvođačima lijekova i njihovim zastupništvima u Hrvatskoj, ugledavši se na američke i britanske trgovačke lance. Podršku je tada dobio od Plive i Bayera. No kako je 2017. godine uslijedio krah njegova velikog carstva, tako je i ideja o uvođenju bezreceptnih lijekova na police trgovina, za sada, otišla u nepovrat.

#### 4.4.5. Acetaminophen Awareness Coalition (AAC)

Ključni primjer koji dokazuje opravdanost kampanje „Lijek nije roba” je upravo paracetamol. Na činjenicu da paracetamol nije obična roba koja se poput bilo koje druge robe može slobodno prodavati, pozornost je skrenula Koalicija svjesnosti o acetaminofenu (*Acetaminophen Awareness Coalition*). Ista je osnovana s ciljem edukacije potrošača i pacijenata o sigurnoj i učinkovitoj upotrebi acetaminofena. U toj se edukaciji išlo tako daleko da se javnost informiralo o važnosti poznavanja svih atributa lijeka, pa čak i aktivnih sastojaka u korištenim lijekovima. Koaliciju čine vodeće zdravstvene i potrošačke organizacije, a kao savjetnička tijela djeluju Američka pedijatrijska akademija, Centri za kontrolu i prevenciju bolesti te Američka agencija za hranu i lijekove (FDA).

Koalicija je 2011. godine pokrenula istaknutu kampanju pod nazivom „*Know Your Dose*” s ciljem podizanja svijesti o tome koliko je kod svih OTC lijekova, pa tako i kod paracetamola, važno znati odrediti pravu dozu.

Da su i jedna i druga kampanja iznimno potrebne govori činjenica da je nepravilno korištenje acetaminofena, najčešći razlog akutnog predoziranja u razvijenim industrijaliziranim zemljama. Isto predoziranje vodeći je uzrok akutnog jetrenog zatajenja (*Acute Liver Failure, ALF*) u Kanadi i Sjedinjenim Američkim Državama, ali i u Velikoj Britaniji.

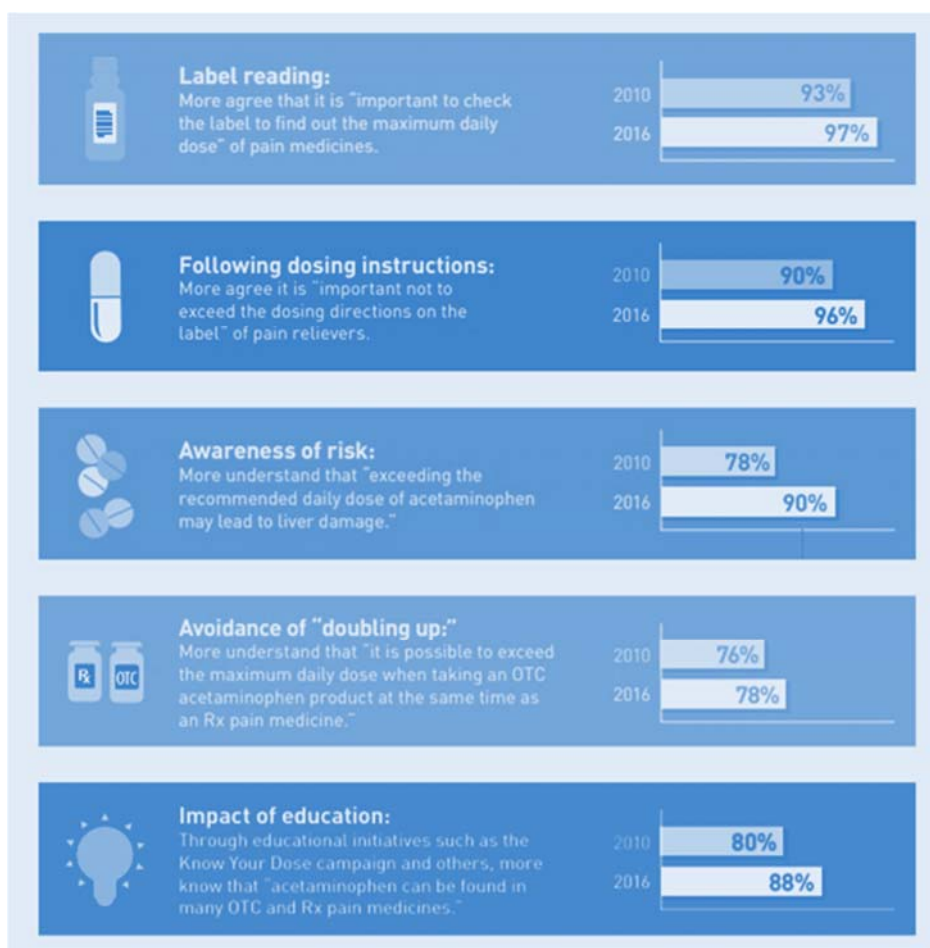
Netom navedeni, nisu jedini podaci koji govore o neprimjerenom korištenju paracetamola. Naime, procijenjeno je da se svake godine u Velikoj Britaniji između 82 000 i 90 000 pacijenata javi u bolnicu zbog predoziranja paracetamolom. Među onima koji su se javili zbog posljedica predoziranja čak 150 do 250 takvih bolesnika i umre. (Bateman i sur., 2014). Prosječan broj slučajeva ALF-a je 400 godišnje, a 70% istih je inducirano otrovanjem acetaminofenom (ATOTW, 2012). Godišnje se u Kanadi hospitalizira 4 500 osoba upravo zbog navedene intoksikacije. Iako je samo u 16% slučajeva (700 bolesnika) došlo do nenamjernog predoziranja, sama činjenica da se za paracetamolom poseže kao najčešćim sredstvom za samoubojstvo, iziskuje nadzor nad njegovim izdavanjem (Government of Canada, 2016). Vladina agencija *Health Canada* procijenila je da se godišnje prodaju 4 milijarde jediničnih doza acetaminofena (ISMP Canada Safety Bulletin, 2017). Populacijska studija iz 2007. godine utvrdila je da se u SAD-u godišnje zabilježi oko 1 600 slučajeva akutnog zatajenja jetre, a ALF najčešće etiologije je upravo ono paracetamolom inducirano (FDA, 2008).

Na web-stranici <http://www.knowyourdose.org/> nude se detaljne informacije o acetaminofenu, kako korisnicima, tako i zdravstvenim djelatnicima. Ističe se važnost pažljivog čitanja upute o lijeku, korištenja acetaminofena kod djece, navode se neki bezreceptni i receptni lijekovi koji sadrže acetaminofen uz apostrofiranje mogućih skraćenica lijeka poput APAP ili acetamin te se daju savjeti za liječenje kronične boli i prehlade. Edukacijski materijali poput postera, informacijskih kartica, dokumenata sa statističkim podacima dostupni su online, no mnogi se mogu i naručiti.

U svrhu boljeg informiranja, Moguće je i zaigrati virtualnu igricu *Know Your Dose* u kojoj se određenom liku pomaže pri donošenju odluka vezanih uz sigurnu uporabu lijeka tijekom svakog dana. Na zabavan i interaktivan način, može se dobiti odgovor na najčešća pitanja o sigurnoj primjeni paracetamola.

Uz sve navedeno, svijesti o sigurnoj uporabi paracetamola doprinose brojne inicijative, kampanje i aktivnosti, novoorganizirani projekti i edukacije. S istim ciljem se izrađuju materijali i videozapisi koji se dijele među općom populacijom. No važno je istaknuti da se mijenjaju se i uredbe koje reguliraju bolje označavanje OTC proizvoda koji sadrže acetaminofen.

Nacionalno istraživanje koje je provela neprofitna organizacija *Consumer Healthcare Products Association* (CHPA) u razdoblju od šest godina pokazala je rastući trend u educiranosti građana o mogućim štetnim učincima acetaminofena – više ljudi je svjesno kako sigurno i učinkovito koristiti lijekove koji sadrže navedenu djelatnu tvar, izbjegavajući opasnost od mogućeg slučajnog predoziranja acetaminofenom (CHPA, 2017). (Slika 9.)



Slika 9. Infografika – porast svjesnosti o sigurnoj uporabi acetaminofena  
(Izvor: <https://www.chpa.org/>)

Neke od sličnih inicijativa i programa koji su za cilj imali osvijestiti građanstvo o sigurnom korištenju lijekova, posebice onih bezreceptnih s naglaskom na acetaminofen jesu *Safe Use Initiative* pokrenuta od strane FDA i *Get Relief Responsibly* pokrenuta od strane farmaceutske kompanije Johnson & Johnson (CHPA, 2017).

#### 4.4.6. Uloga ljekarnika kod izdavanja OTC proizvoda

Magistri farmacije, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici i „prva linija” komunikacije s pacijentima, svakako imaju neizmjerljivo važnu ulogu u ljekarničkoj skrbi i savjetovanju, kako pri izdavanju receptnih, tako i pri izdavanju bezreceptnih lijekova. Danas se na tržištu može pronaći široka paleta OTC proizvoda namijenjenih raznim tegobama. Ljekarnik može preporučiti i pomoći u odabiru odgovarajućeg bezreceptnog lijeka za simptome i tegobe pojedinog pacijenta, ali isto tako razmotriti postoji li uopće potreba za njihovim korištenjem. Ljekarnik može dati kvalitetne i pouzdane savjete vezane uz primjenu i način doziranja, istaknuti moguće interakcije i kontraindikacije s drugim pripravcima, ako iste postoje, odgovoriti na sva pitanja koja pacijent postavi te razjasniti podatke koje pacijent sam ne zna protumačiti.

Prema istraživanju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar”, više od 30% pacijenata u Hrvatskoj ne razumije upute o lijeku (EDQM and HALMED Expert Workshop, 2014). Nerazumijevanje upute ili pogrešno tumačenje vrlo je rašireno te je često uzrok medikacijskih pogrešaka ili smanjene učinkovitosti terapije. Stoga Europska komisija s Europskom agencijom za lijekove ima kao cilj poduzeti sve mjere za poboljšanje određenih aspekata upute o lijeku kako bi se olakšala razumljivost, čitljivost i kako bi se bolje odgovorilo na potrebe pacijenta (EC, 2017). Uz sve navedeno potrebno je kontinuirano raditi na poboljšanju zdravstvene pismenosti građanstva i ulagati u istu.

S ciljem provođenja aktivne brige o vlastitom zdravlju i promicanja odgovornog samoliječenja, Udruga CASI – Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih proizvoda (HUPBR) kroz svoju marketinšku kampanju upravo i šalje vrlo važnu poruku: „*Zdravije je pitati*”.

#### 4.5. ANKETA MEĐU ISPITANICIMA

Anketni upitnik sastoji se od sljedećih 16 pitanja.

**1. Spol:**

- Ž
- M

**2. Dob:**

- 18 - 24
- 25 - 34
- 35 - 44
- 45 - 54
- 55 - 64
- > 65

**3. Stupanj obrazovanja:**

*Ako imate srednju stručnu spremu u području biomedicine i zdravstva, studirate ili ste završili studij za izobrazbu djelatnika u navedenom području, molim Vas da pod "Ostalo" navedete naziv ustanove.*

- Niža stručna sprema
- Srednja stručna sprema
- Student
- Prvostupnik
- Diplomski studij
- Poslijediplomski specijalistički studij
- Doktorski studij
- Ostalo:

**4. Koje lijekove od navedenih poznajete ili ste ih koristili?**

- Caffetin tablete
- Caffetin Cold filmom obložene tablete
- Coldrex tablete
- Combogesic filmom obložene tablete
- Daleron tablete

- Efferalgan šumeće tablete
- Lekadol šumeće tablete
- Lekadol plus C granule
- Lupocet tablete
- Lupocet Flu šumeće tablete
- Maxflu šumeće tablete
- Panadol filmom obložene tablete
- Plicet Forte tablete
- Plivadon tablete
- Rhinostop tablete
- Theraflu Max prašak za oralnu otopinu
- Tramadol DUO tablete
- Zaldiar tablete

**5. Jeste li neke od navedenih lijekova koristili istovremeno?**

- Da
- Ne

**6. Zna li da je aktivna (djelatna) tvar ili jedna od aktivnih tvari u prethodno navedenim lijekovima koje ste označili da poznajete ili koristite upravo paracetamol?**

- Da
- Ne

**7. Jeste li upoznati s činjenicom da se istovremenim korištenjem lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar pojačava njihovo djelovanje te su mogući neželjeni i opasni štetni učinci?**

- Da
- Ne

**8. Koliko često koristite paracetamol?**

- Svaki dan
- Nekoliko puta tjedno
- Nekoliko puta mjesečno
- Koristim ga samo kada je to prijeko potrebno

**9. Za koje zdravstvene tegobe ga primjenjujete?**

*Ako zdravstvena tegoba za koju upotrebljavate paracetamol nije navedena, molim Vas da ju upišete pod „Ostalo”.*

- Glavobolja
- Zubobolja
- Bolovi u želucu
- Bolovi kod menstruacije
- Bolovi u leđima i mišićima
- Reumatski bolovi i bolovi u zglobovima
- Simptomi prehlade ili gripe
- Bolovi nakon liječničkih ili stomatoloških zahvata
- Snižavanje povišene tjelesne temperature
- Ostalo

**10. Mislite li da je paracetamol u potpunosti siguran lijek?**

- Da
- Ne
- Ne znam

**11. Što mislite koja je maksimalna dnevna dozvoljena doza paracetamola?**

*Jedna tableta sadrži 500 mg paracetamola.*

- 1 g (2 tablete)
- 2 g (4 tablete)
- 3 g (6 tableta)
- 4 g (8 tableta)
- 6 g (10 tableta)
- 8 g (12 tableta)

12. Što mislite koliko vremena treba proći između uzimanja pojedinih doza?

- Najmanje 0,5 h
- Najmanje 1 h
- Najmanje 1,5 h
- Najmanje 2 h
- Najmanje 3 h
- Najmanje 4 h

13. Koju dozu paracetamola smatrate štetnom po zdravlje?

- 2 - 3 g
- 3 - 4 g
- 4 - 5 g
- 5 - 6 g
- 6 - 7 g i više

14. Nastojite li u određenom vremenskom intervalu prije i nakon uzimanja paracetamola izbjegavati konzumaciju alkoholnih pića?

*Istodobno konzumiranje alkohola i upotreba paracetamola povećava opasnost od štetnih učinaka lijeka primijenjenog u sigurnim terapijskim dozama.*

- Da, svega 1 - 2 h prije i/ili nakon primjene paracetamola nastojim ne konzumirati alkohol.
- Da, 2 - 3 h prije i/ili nakon primjene paracetamola nastojim ne konzumirati alkohol.
- Da, barem 4 h ili više, prije i/ili nakon primjene paracetamola nastojim ne konzumirati alkohol.
- Ne izbjegavam konzumaciju alkoholnih pića prilikom korištenja paracetamola.
- Ne konzumiram alkohol.

15. Obraćate li pažnju na aktivnu (djelatnu) tvar u lijekovima koje nabavljate bez recepta?

*(1 - gotovo nikad; 2 - rijetko; 3 - povremeno; 4 - često; 5 - gotovo uvijek)*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---



**16. U nekim zemljama tržište je liberalizirano i bezreceptni lijekovi, uključujući paracetamol, mogu se kupiti izvan ljekarni npr. u supermarketima.**

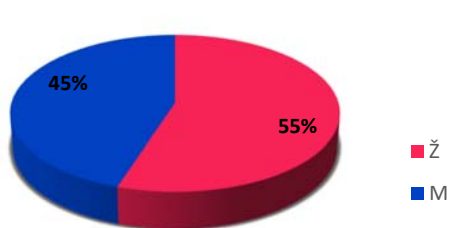
**Podržavate li takvu praksu i u Hrvatskoj?**

- Ne podržavam, bezreceptni lijekovi bi se trebali kupovati isključivo u ljekarnama pod nadzorom stručne osobe - ljekarnika.
- Podržavam, samo ako bi se bezreceptni lijekovi u takvim prostorima prodavali pod nadzorom ljekarnika.
- U potpunosti podržavam jer bi se na taj način povećala dostupnost lijekova, a stanovništvo je dovoljno educirano o bezreceptnim lijekovima da bi ih moglo kupovati bez nadzora.
- Nemam stav o ovom pitanju.

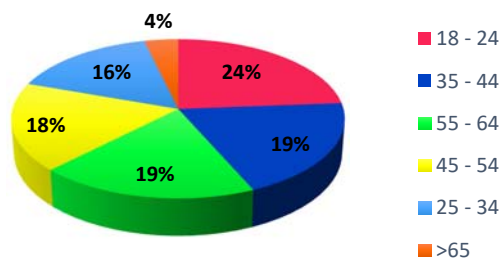
4.5.1. Rezultati ankete

Ova anketa bavi se istraživanjem stavova i mišljenja pacijenata o učestalosti korištenja paracetamola i sigurnosti njegove primjene, kao i o upotrebi bezreceptnih lijekova općenito. Odabir demografskih karakteristika ispitanika predstavlja reprezentativan uzorak. Uzorak je reprezentativan kada demografske karakteristike ispitanika, poput životne dobi, spola, stupnja obrazovanja što je više moguće odgovaraju dobroj, spolnoj i obrazovnoj strukturi stanovništva u Hrvatskoj danas.

U istraživanju je sudjelovalo 190 ispitanika, od čega su 104 osobe (54,7%) ženskog spola, a 86 (45,3%) muškog spola (Graf 1.). Najviše ispitanika, njih 45 (24%), je u dobnoj skupini od 18 do 24 godine, a najmanje ispitanika, svega njih 7 (4%), u dobnoj skupini od 65 i više godina (Graf 2.).

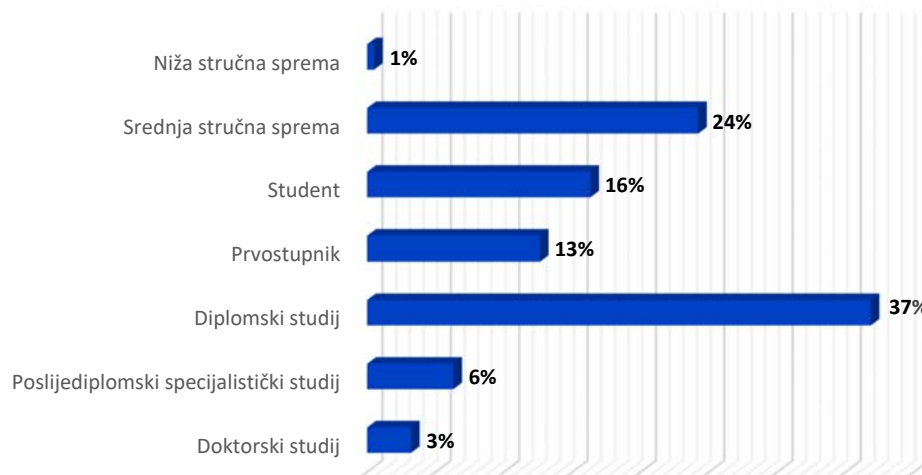


Graf 1. Raspodjela ispitanika prema spolu



Graf 2. Raspodjela ispitanika prema životnoj dobi

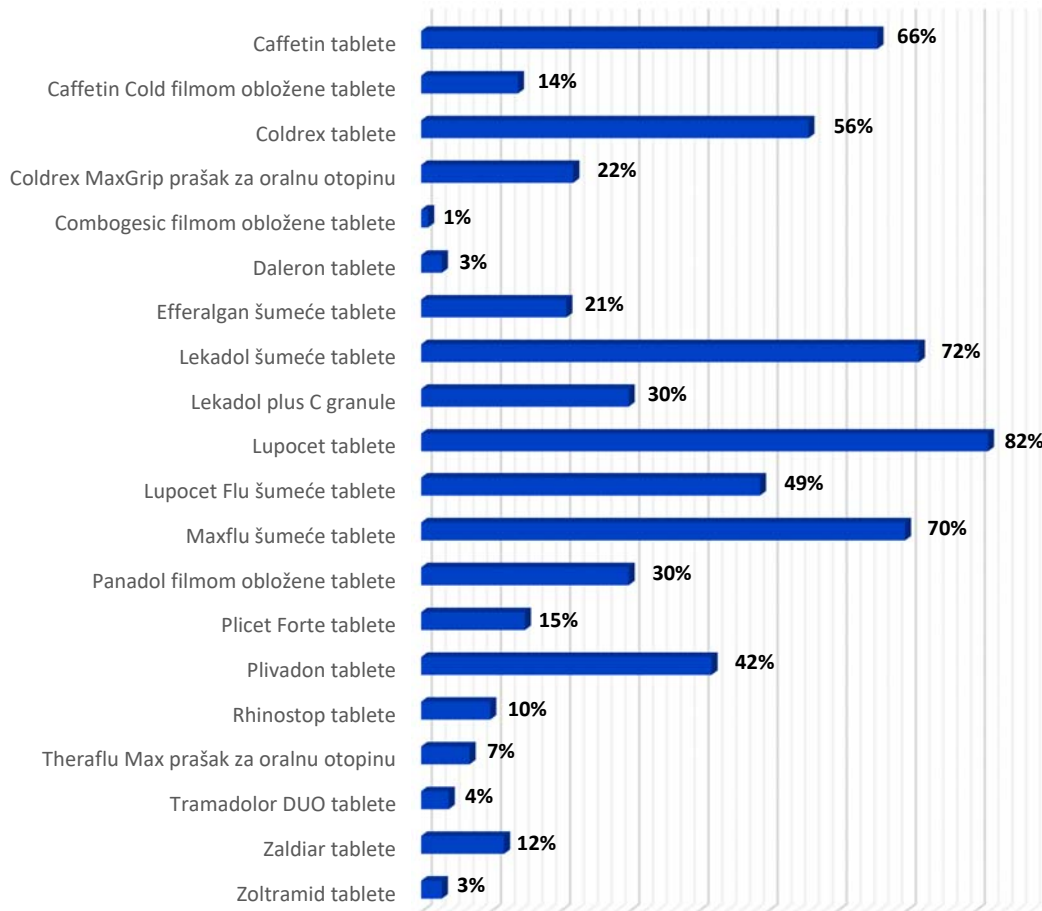
Najveći broj ispitanika, njih 70 (37%), ima završen diplomski studij, slijede ih ispitanici sa srednjom stručnom spremom (47, 24%), zatim studenti (32, 16%) i prvostupnici (25, 13%). U anketi je sudjelovalo i 12 (6%) ispitanika sa završenim poslijediplomskim specijalističkim studijem, 6 (3%) ispitanika sa završenim doktorskim studijem te 1 ispitanik s osnovnim obrazovanjem.



Graf 3. Raspodjela ispitanika prema stupnju obrazovanja

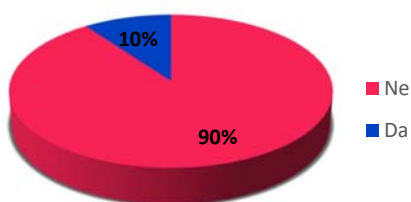
Od bezreceptnih lijekova najviše ispitanika poznaje ili koristi Lupocet tablete (155, 82%), zatim Lekadol (136, 72%) i Maxflu šumeće tablete (132, 70%). Po učestalosti korištenja slijede Caffetin (126, 66%) i Coldrex tablete (107, 56%), Lupocet Flu šumeće tablete (93, 49%) i Plivadon. Samo je dvoje (1%) ispitanika čulo za Combogesic filmom obložene tablete, a petero (3%) njih za Daleron tablete.

Od receptnih lijekova, čak 23 (12%) ispitanika poznaje ili koristi Zaldiar tablete koje sadrže kombinaciju paracetamola i tramadola, a u nešto manjoj mjeri poznaju Tramador DUO (7, 4%) i Zoltramid tablete (6, 3%) koje također sadrže prethodno navedenu kombinaciju (Graf 4.)

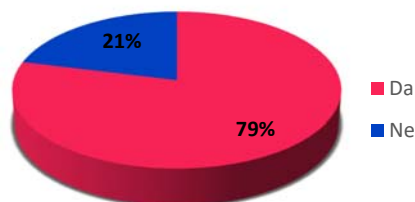


Graf 4. Poznavanje ili korištenje lijekova koji sadrže paracetamol

Velik postotak (90%) ispitanika izjavio je da nikad nije istovremeno koristio neke od navedenih lijekova (Graf 5.), a velika većina (79%) tvrdi da im je poznata aktivna (djelatna) tvar u prethodno navedenim lijekovima koje su označili kao poznate (Graf 6.).

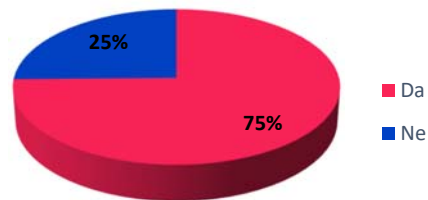


Graf 5. Istovremeno korištenje lijekova navedenih u Grafu 4.



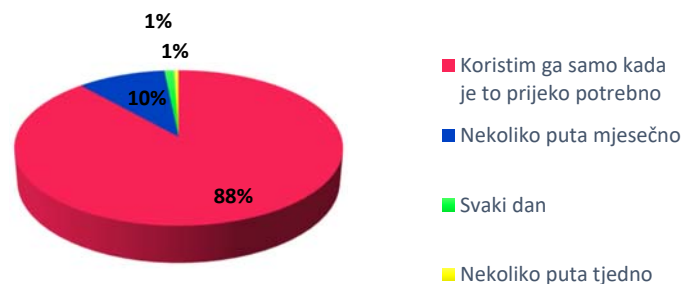
Graf 6. Poznavanje aktivne (djelatne) tvari u lijekovima iz Grafu 4.

Čak 75% ispitanika svjesno je da se istovremenim korištenjem lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar pojačava njihovo djelovanje te da su zbog toga mogući neželjeni štetni učinci (Graf 7.).



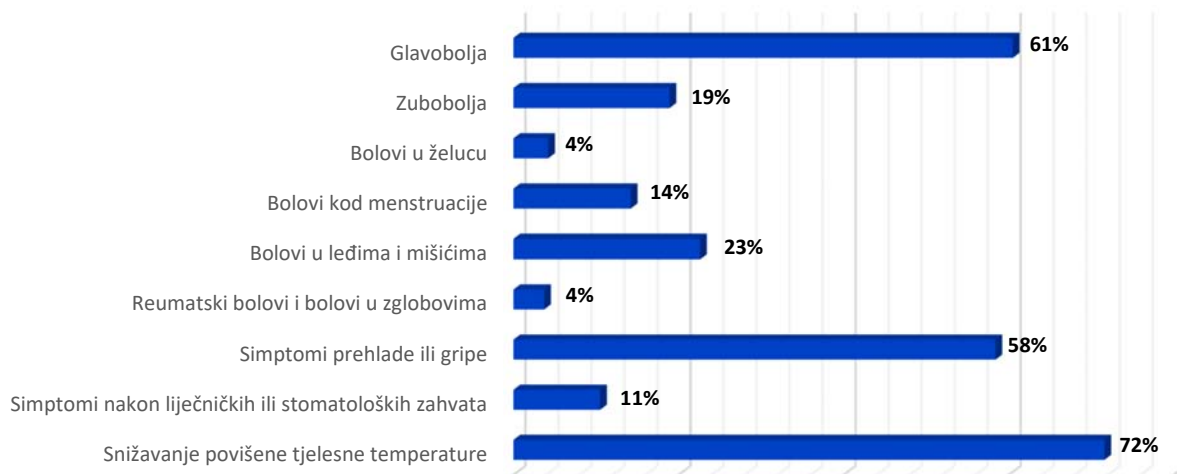
Graf 7. Mišljenje ispitanika o mogućim opasnostima istovremenog korištenja lijekova

Veliki broj ispitanika, njih čak 168 (88%), paracetamol koristi samo kada je to prijeko potrebno, dok ga 10% ispitanika koristi nekoliko puta mjesečno. Samo neznatan broj (1%) ispitanika koristi paracetamol nekoliko puta tjedno, a 1% svaki dan (Graf 8.).



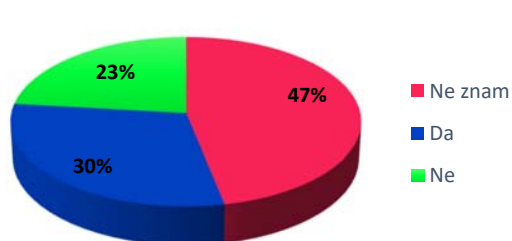
Graf 8. Učestalost korištenja paracetamola

Najveći broj ispitanika (136, 72%), paracetamol koristi za snižavanje povišene tjelesne temperature. Za glavobolju ga koristi njih 115 (61%), a za simptome prehlade i gripe 111 (58%) ispitanika. Samo manji broj ispitanika paracetamol koristi za bolove u želucu (8, 4%), a još manji broj za reumatske bolove te bolove u zglobovima (7, 4%) (Graf 9.).

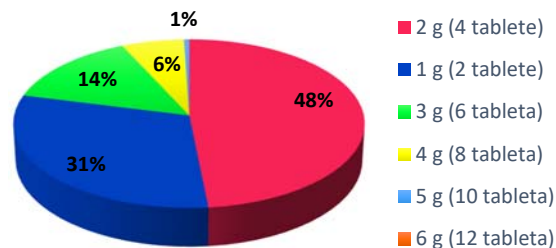


Graf 9. Zdravstvene tegobe za koje ispitanici koriste paracetamol

Gotovo polovina ispitanika (47%) je na pitanje smatraju li paracetamol u potpunosti sigurnim lijekom dala neodređen odgovor – ni da, ni ne. Jedna trećina (30%) ispitanika paracetamol, međutim, smatra u potpunosti sigurnim, a 23% ispitanika pretpostavlja da je riječ o lijeku koji nije potpuno siguran za korištenje (Graf 10.). Jednako tako, gotovo polovina ispitanika (48%) smatra da je maksimalna dozvoljena dnevna doza paracetamola 2 g, dok trećina (31%) već dozu od 1 g smatra maksimalnom dnevnom preporučenom dozom (Graf 11.).

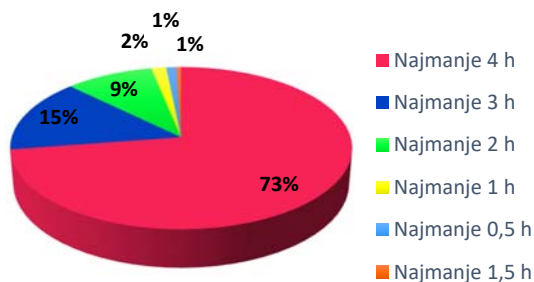


Graf 10. Mišljenje ispitanika o potpunoj sigurnosti paracetamola

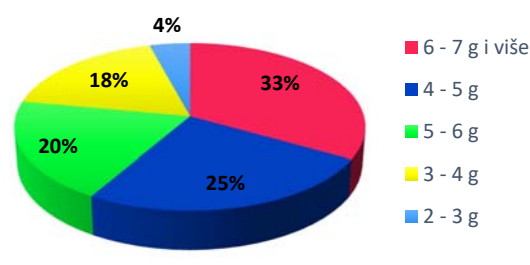


Graf 11. Poznavanje maksimalne dnevne dozvoljene doze lijeka

Na pitanje o vremenskom razmaku potrebnom između uzimanja pojedinih doza paracetamola, 73% ispitanika odgovorilo je da treba proći najmanje 4 sata, 15% da trebaju proći najmanje 3 sata, a 9% njih smatra da trebaju proći samo 2 sata (Graf 12.). Pojedinu dozu od 6 do 7 g paracetamola ili više, otprilike 1/3 ispitanika (33%) smatra štetnom za zdravlje, dok 18% ispitanika smatra da je to već doza od 3 do 4 g (Graf 13.).

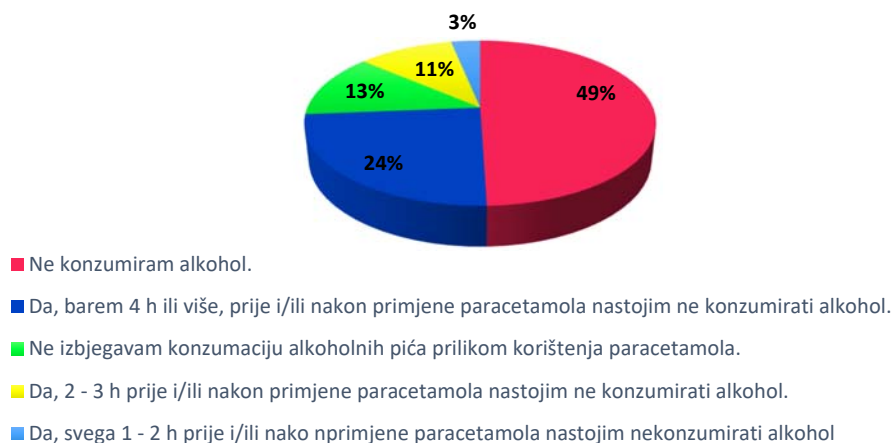


Graf 12. Mišljenje ispitanika o vremenskom razmaku između ponovnog uzimanja pojedinih doza



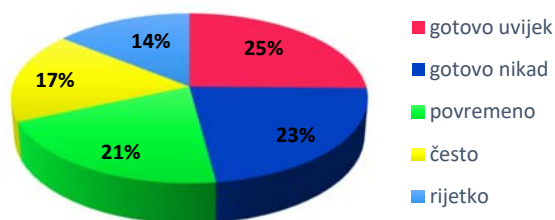
Graf 13. Doza paracetamola koju ispitanici smatraju štetnom po zdravlje

Čak 13% ispitanika koristi paracetamol i istovremeno konzumira alkohol, dok 10% njih alkohol koristi 2 do 3 sata, bilo prije, bilo nakon korištenja paracetamola. Malo više od 1/5 ispitanika (24%) alkohol konzumira tek nakon proteka 4 sata ili više od uzimanja paracetamola (Graf 14.).



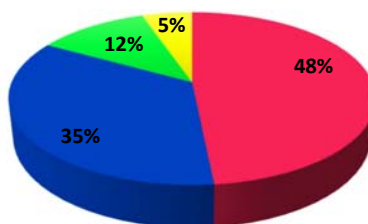
Graf 14. Izbjegavanje istovremenog konzumiranja alkohola i korištenja paracetamola

Samo je 25% ispitanika odgovorilo da gotovo uvijek obraća pažnju na aktivnu (djelatnu) tvar u lijekovima koje nabavljaju bez recepta. Približno jednak postotak ispitanika (23%) dao je u potpunosti suprotan odgovor (Graf 15.).



Graf 15. Pridavanje važnosti ispitanika aktivnoj tvari u bezreceptnim lijekovima

Gotovo polovina ispitanika (92, 48%) ne podržava liberalizaciju tržišta lijekova i smatra da bi se bezreceptni lijekovi trebali prodavati isključivo pod nadzorom ljekarnika, a 66 (35%) njih podržava samo ukoliko bi i u takvim prostorima izdavanje lijekova nadgledao ljekarnik. Ohrabrujuće je da svega 22 (12%) ispitanika u potpunosti podržava liberalizaciju, smatrajući da će ona značajno povećati dostupnost lijekova (Graf 16.).



- Ne podržavam, bezreceptni lijekovi bi se trebali kupovati isključivo u ljekarnama pod nadzorom stručne osobe - ljekarnika.
- Podržavam, samo ako bi se bezreceptni lijekovi u takvim prostorima prodavali pod nadzorom ljekarnika.
- U potpunosti podržavam jer bi se na taj način povećala dostupnost lijekova, a stanovništvo je dovoljno educirano o bezreceptnim lijekovima da bi ih moglo kupovati bez nadzora.
- Nemam stav o ovom pitanju.

Graf 16. Stav ispitanika o liberalizaciji tržišta lijekova

Od ukupno 190 ispitanika, koliko ih je sudjelovalo u ovom istraživanju, 54,7% čine osobe ženskog spola, a 45,3% osobe muškog spola. Ovakva distribucija ispitanika prema spolu govori o reprezentativnosti uzorka jer je ona vrlo slična distribuciji na razini populacije u Hrvatskoj. Naime, prema popisu stanovništva iz 2011. u Hrvatskoj je živjelo 4 284 899 stanovnika među kojima su 51,78% činile osobe ženskog spola, a 48,22% osobe muškog spola. Ovo je istraživanje obuhvatilo sve dobne skupine, ali najveći je broj ispitanika iz populacije u dobi od 18 do 21 godine. No, po stupnju obrazovanja najviše ih ima završen diplomski studij (37%), što je i za očekivati, jer je isti bolonjskom reformom postao dostupniji sve većem broju mladih.

U neopioidnoj skupini analgetika, upravo neopioidni analgetik paracetamol i fiksne kombinacije paracetamola čine većinu potrošnje prema financijskim pokazateljima. Prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATK) lijekova, riječ je o lijekovima koji pripadaju skupini N02B<sup>12</sup> i u 2016. godini čine oko 78% od ukupne potrošnje u toj skupini. Također, temeljem izvješća iz ljekarni u istoj godini, potrošnja paracetamola iznosi 50,55 milijuna kuna (HALMED, 2018). Paracetamol je, dakle neosporno, analgetik koji se gotovo najviše koristi. No, podaci ovog istraživanja pokazuju kako ispitivana skupina ne poseže za paracetamolom tako često. Budući da od 190 ispitanika, njih čak 168 (88%) koristi paracetamol samo kada je to prijeko potrebno, možemo zaključiti da se radi o odgovornom samoliječenju i da prilikom njegovog izdavanja postoji značajna savjetodavna uloga ljekarnika.

U jednom od pitanja navedeni su razni bezreceptni i receptni lijekovi koji sadrže paracetamol. Cilj je ovog pitanja bio utvrditi koje od navedenih lijekova ispitanici koriste ili poznaju te poznaju li njihovu djelatnu tvar. Istraživanje je pokazalo da su najkorišteniji upravo sljedeći lijekovi trgovačkih naziva: Lupocet (82%), Lekadol (72%), Maxflu (70%), Caffetin (66%) i Coldrex tablete (56%). Velika je većina ispitanika izjavila da baš ti lijekovi s liste, koje oni poznaju ili koriste, kao djelatnu tvar sadrže paracetamol. Ipak, ne mali broj ispitanika nije imao saznanja o tome (21%). Osim prethodno spomenutog podatka, važno je istaknuti i to da 90% ispitanika nije nikad istovremeno koristilo neke od lijekova koje su naveli da ih upotrebljavaju. Drugim riječima, glavnina ispitanika na pravilan način provodi svoju terapiju, što znači da određena svijest o mogućim opasnim učincima istovremenog korištenja lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar ipak postoji.

---

<sup>12</sup> ATK skupina N označava lijekove koji djeluju na živčani sustav. Jedna od glavnih terapijskih skupina u skupini N jest N02 – analgetici. Skupinu N02A čine opioidni analgetici, skupinu N02B neopioidni analgetici, a skupinu N02C lijekovi za liječenje migrene.



Svi dosadašnji rezultati istraživanja dobar su pokazatelj da je u našem sustavu zdravstvene zaštite dobra kontrola izdavanja paracetamola pa su opasnosti od slučajnog predoziranja paracetamolom znatno manje. No svakako, pacijente i korisnike lijekova treba neprestano podsjećati na moguće opasne učinke istovremenog korištenja lijekova budući da čak 1/4 ispitanika nema svijest o negativnom djelovanju udvostručavanja doza paracetamola.

Paracetamol uglavnom većina ispitanika (78%) primjenjuje za povišenu tjelesnu temperaturu, 61% ispitanika za glavobolju, a 58% njih za ublažavanje simptoma prehlade i gripe. Paracetamol se koristi za bolove u leđima, dismenoreju, međutim, zanimljivo je da ga ipak određeni, iako manji, postotak ispitanika, koristi za tegobe koje nisu primarna indikacija. Primjerice, bolovi u želucu, izazvani grčevima, nadutošću ili nekim drugim problemima gastrointestinalnog trakta. No u slučaju ovih indikacija, paracetamol se ne bi trebao koristiti jer on dodatno može zamaskirati simptome određene bolesti.

Za bolove u zglobovima, koji većinom imaju upalnu podlogu i kod kojih paracetamol ne može djelovati jer nema učinkovito terapijsko protuupalno djelovanje, koristi ga 4% ispitanika. Dodatno zabrinjava činjenica da 30% ispitanika paracetamol smatra potpuno sigurnim lijekom, a 47% jednostavno ne zna je li on uistinu siguran ili ne. Najtočnije su se izrazili ispitanici koji tvrde da paracetamol to nije, jer i sam temeljni postulat farmacije glasi: „svaki je lijek otrovan, samo o dozi ovisi hoće li to zaista biti”.

Ovdje je bitno istaknuti da pri kupnji bezreceptnih lijekova 1/4 ispitanika obraća pažnju na djelatnu tvar u lijeku, a približno isti broj ih to nikad ne čini (23%). Dakle, istraživanjem je utvrđeno da izostaje kontinuirano i obvezatno pokazivanje interesa za poznavanje djelatne tvari u lijekovima. Upravo ta činjenica pokazuje da je potrebna kontinuirana edukacija pacijenata i sveopće populacije, drugim riječima šira populacija treba se neprestano zdravstveno opismenjivati. Ključnu ulogu u ovom procesu imaju ljekarnici, najdostupniji zdravstveni profesionalci na razini primarne zdravstvene zaštite.

Gotovo polovina ispitanika (48%) smatra da je maksimalna dnevna preporučena doza paracetamola 2 g, odnosno 4 tablete od kojih svaka sadrži po 500 mg paracetamola, što je svakako pozitivno jer nedvojbeno govori da taj dio populacije ima svijest o mogućim štetnim učincima lijeka. Čak 31% ispitanika vjeruje da se već dozu od 1 g ne smije premašiti tijekom dana, a svega 6% njih pogodilo je ili je znalo točnu preporučenu maksimalnu dnevnu dozu. Iz toga se logično može zaključiti da ispitanici, koji čine reprezentativan uzorak, prilikom bilo kakvih zdravstvenih tegoba neće pretjerati s korištenjem paracetamola.

Nadalje, 73% ispitanika bilo je svjesno da minimalno 4 sata trebaju proći od uzimanja prethodne pojedinačne doze paracetamola. Stoga, ovako veliki broj ispitanika govori da se paracetamol koristi u vremenskim razmacima koji su terapijski opravdani.

Nadasve je zanimljivo da 4% ispitanika već dozu od 2 - 3 g smatra štetnom po zdravlje. Iako je riječ o samo malom postotku ispitanika, ovaj podatak je važan jer govori o svijesti i zabrinutosti u pogledu dnevnih dopuštenih doza paracetamola. Ipak, najveći dio (33%) tvrdi da je minimalna toksična doza od 6 g nadalje.

Činjenica da u Hrvatskoj nisu zabilježeni slučajevi otrovanja paracetamolom, vrlo vjerojatno se može pripisati visokoj svijesti o pravilnoj i racionalnoj upotrebi paracetamola, za koju je najzaslužniji ljekarnik. No ipak, opasnosti od mogućeg otrovanja paracetamolom ipak postoje. Na to su ukazali rezultati našeg istraživanja. Primjerice, rašireno korištenje alkohola među mladima, može eventualno, u budućnosti dovesti do slučajeva otrovanja paracetamolom. Unatoč tome što više od  $\frac{1}{5}$  ispitanika (24%) alkohol konzumira tek nakon proteka barem 4 sata ili više od upotrebe paracetamola, takvu opreznost ne pokazuje 10% ispitanika. Što je veći vremenski razmak od uzimanja paracetamola i alkohola, to bolje, ako znamo farmakokinetiku paracetamola. Zabrinjavajući je podatak da čak 13% ispitanika paracetamol i alkohol koriste istovremeno. Upravo to pokazuje da nisu dobili pravodobnu informaciju od zdravstveno zaštitnih profesionalaca pa niti od ljekarnika.

Odgovor na pitanje kojim se istražuje stav ispitanika o liberalizaciji tržišta lijekova u Hrvatskoj, pokazao je da skoro 50% ispitanika ne samo da ne podržava liberalizaciju, već ju i kategorički odbija, dok ju 35% prihvaća, ali uz apostrofiranje važnosti ljekarnika, neprikosnovenog stručnjaka u poznavanju lijekova čije su usluge i savjeti uvijek dobrodošli. Upravo je tijekom kampanje „Lijek nije roba”, izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky poentirala sljedeće: „Lijek je ljekovita tvar samo u kombinaciji sa stručnim savjetom, i tek kad je izdan na takav način postaje koristan i nezaobilazan u liječenju te siguran za pacijente”. Samo 12% ispitanika podržava liberalizaciju, opravdavajući takvu politiku činjenicom da bi se na taj način povećala dostupnost lijekova. Isti ispitanici smatraju da je šira javnost dovoljno educirana o bezreceptnim lijekovima te da ih može kupovati „na svoju ruku”. Drugim riječima, smatraju da se samoliječenje može provoditi bez ikakvog nadzora i savjeta stručne i odgovorne osobe.

Koncept odgovornog samoliječenja u posljednje je vrijeme široko prihvaćen. Stanovništvu zasigurno može donijeti zdravstvene koristi, ali takav koncept treba popratiti kontinuiranom edukacijom i informiranjem korisnika lijekova te kampanjama o bolestima i terapijskim mjerama, u kojima će ljekarnik biti ključan dionik. Neosporno je da je ljekarnik, ne samo najdostupniji zdravstveni djelatnik, već i stručnjak koji ima ogromni korpus znanja o lijekovima uz socijalne i komunikacijske vještine. Iste mu omogućavaju da u provedbi terapije korisnicima prenese informacije i savjete o odgovornom, pravilnom samoliječenju kako bi na siguran način koristili svoju terapiju. Samo u takvim okolnostima može se polučiti terapijski učinkovito djelovanje lijeka.

Na temelju odgovora u istraživanju, daje se i zaključiti da je korištenje paracetamola u Hrvatskoj u zadovoljavajućoj mjeri sigurno. Razlog tome zasigurno treba potražiti u dodatnoj činjenici da u Hrvatskoj nisu bili ni odobreni lijekovi s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol. Upravo naime, takvi lijekovi imaju povećan rizik od predoziranja zbog nepredvidljivog oslobađanja u tijelu. Uobičajeni načini rješavanja problema predoziranja korištenjem antidota tada također nisu primjereni. Valja međutim istaknuti da su lijekovi s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem odobreni u Belgiji, Danskoj, Finskoj, Luksemburgu, Portugalu, Rumunjskoj i Švedskoj pod različitim nazivima. U nekim zemljama, ovakav farmaceutski oblik lijeka s produljenim oslobađanjem sadrži kombinaciju paracetamola i tramadola. U takvoj kombinaciji, postoji mogućnost predoziranja tramadolom, jer se i tramadol, kao i paracetamol, produljeno oslobađa. Imajući sve gore navedeno u vidu, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (European Medical Agency) završilo je ocjenu koristi i rizika navedenih lijekova te je u rujnu 2017. godine objavilo preporuku o njihovom povlačenju s tržišta (EMA, 2017).

Paracetamol je jedan od najproučavanijih lijekova te je i danas predmet neprestanog istraživanja brojnih znanstvenika iz područja farmakologije. Osnovni problem u korištenju paracetamola jest njegov mogući toksičan učinak prilikom nepravilne primjene. Jamstvo pravilne uporabe predstavlja ljekarnikov nadzor prilikom izdavanja lijeka. Ljekarnik, osim što vrši kontrolu nad izdavanjem paracetamola, istovremeno podiže svijest o važnosti pravilne uporabe lijeka koji u javnosti slovi kao panaceja. Iako Hrvatska po broju otrovanja, broju hospitalizacija i broju slučajeva akutnog jetrenog zatajenja uzrokovanog paracetamolom, nije ni blizu SAD-u, Kanadi, ili pak Velikoj Britaniji, ne znači da se nadzor nad izdavanjem lijeka uz popratne informacije o načinu korištenja ne trebaju i dalje pružati.

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom diplomskom radu istraživao se farmakološki profil paracetamola kao jednog od najpopularnijih analgetika na svijetu. Paracetamol se, naime, najčešće koristi za indikacije poput povišene temperature te blagih do umjerenih bolova i tegoba. Zbog raširene predodžbe o paracetamolu, kao potpuno sigurnom lijeku, on se koristi ne samo među odraslom populacijom, već ga roditelji primjenjuju i u liječenju djece. Unatoč povoljnom profilu nuspojava i dugotrajnoj medicinskoj uporabi, od kasnih 60-ih godina prošlog stoljeća, znanstvenici i kliničari bilježe njegove štetne učinke. Rasprave su se intenzivirale nakon sve češćih slučajeva otrovanja prouzrokovanih neprimjerenim korištenjem paracetamola. Neki takvi slučajevi obrađeni su u ovom diplomskom radu.

Proces samoliječenja koji je u sve većem porastu, intenzivirao je ionako široku upotrebu paracetamola. Zbog tih razloga paracetamol je došao u središte interesa brojnih istraživanja. Neki od najvažnijih rezultata tih istraživanja prikazani su u ovom diplomskom radu. Kada je riječ o paracetamolu, valja istaknuti da je zbog velike dostupnosti često zloupotrebljen na najdramatičniji način – kao sredstvo za samoubojstvo. No osim namjernog predoziranja, postoji opasnost i od nenamjernog predoziranja. Naime, kao i svaki drugi lijek i paracetamol je terapijski učinkovit samo ako se koristi na strogo određen način: u terapijskim dozama, u odgovarajućim vremenskim razmacima i za pravu indikaciju.

Rezultati ankete pružaju informacije da je u Hrvatskoj, jednako kao i u drugim razvijenim zemljama, raširena upotreba paracetamola i bezreceptnih lijekova općenito. Na temelju odgovora, može se zaključiti da ispitanici pretežno koriste paracetamol u odgovarajućim dozama, za pravu indikaciju i na pravi način. Naime, gotovo polovina ispitanika maksimalnom dnevnom preporučenom dozom smatra dozu od 2 g, a još više ohrabruje podatak da čak 73% njih ima svijest o dužini vremenskih razmaka (minimalno 4 h) između uzimanja pojedinačnih doza. Već na temelju ova dva podatka može se zaključiti da korisnici paracetamola u Hrvatskoj imaju zadovoljavajuću svijest o sigurnoj upotrebi paracetamola, što znači da su nenamjerna otrovanja malo vjerojatna. U usporedbi sa Sjedinjenim Američkim Državama, koje godišnje bilježe visok broj otrovanja paracetamolom, ali i slučajeve akutnog jetrenog zatajenja induciranim intoksikacijom paracetamolom, u Hrvatskoj je stanje bitno različito.

Da bi se izbjegli svi problemi koji su izazvani pretjeranom liberalizacijom tržišta lijekova, kao npr. u SAD-u, u Hrvatskoj treba poduzimati sustavne mjere, kako na razini zakona, tako i na razini proširivanja dosadašnje uloge ljekarnika. Ljekarnikova se uloga, naime, ne smije svesti na puko izdavanje/prodavanje lijekova, već na pružanje informacija o učinku lijeka, njegovim indikacijama, interakcijama, kontraindikacijama, ali i nuspojavama. Budući da rezultati istraživanja sugeriraju kako postoji ne mali broj ispitanika koji paracetamol ne koristi na pravilan način jer nemaju niti znanje niti svijest o tome, pred ljekarnicima je zahtjevna zadaća: prilikom svakog izdavanja paracetamola potrebno je ispitati opravdanost korištenja. Naime, gotovo polovina ispitanika (47%) se po pitanju potpune sigurnosti paracetamola izjasnila neodređeno.

U ovom diplomskom radu nastojalo se prikazati kako je u relativno kratkom vremenu paracetamol „prevalio” put od gotovo pa panaceje – *svelijeka za sve i svakoga*, do statusa lijeka koji poput bilo kojeg drugog lijeka može imati terapijski učinak samo ako se koristi na primjeren način. Ulazak paracetamola na medicinsko tržište bio je popraćen duboko ukorijenjenom zabludom da je njegova primjena potpuno sigurna i bez ograničenja. No danas je na snazi nova paradigma o paracetamolu kao lijeku koji ima ograničenu upotrebu i primjenjuje se u strogo određenoj dozi. Drugim riječima, paracetamol nije lijek za apsolutno svaku tegobu i bol, nije lijek koji se može uzimati u neograničenoj dozi. To što se nalazi u statusu bezreceptnog lijeka ne znači da je potpuno siguran i da je odgovarajuća doza ista za svakoga. Na ovu činjenicu skreće pozornost kampanja Koalicije svjesnosti o acetaminofenu pod važnim sloganom: „*Know Your Dose*”.

Da bi lijek zadržao sigurnosni profil i djelovao što učinkovitije, mora se koristiti ispravno. Upravo je stoga iduća poruka, završna misao ovog rada: *Budući da su mnogi lijekovi danas i „jači i opasniji nego ikad prije”, ljekarnik ima jedinstven i specifičan zadatak koji uključuje „nadgledanje, snabdijevanje, izdavanje, prodaju i korištenje lijekova kako bismo bili sigurni da je pravi lijek izdan pravom pacijentu, u pravoj dozi, u pravo vrijeme, na ispravan način i zbog pravog razloga”* (Manasse, 2003:2486, citirano prema: Juričić i Lukačin, 2014).

## 6. LITERATURA

1. A re-regulated pharmacy market – Final report, 2013. <http://www.statskontoret.se/in-english/publications/2015-summaries-of-publications/a-re-regulated-pharmacy-market--final-report-20137>, pristupljeno 12. 2. 2018.
2. Aabideen K, Moulton LS, Sills J. Accidental staggered paracetamol overdose: An interesting case report. *J Pharmacol Pharmacother*, 2011, 2(3): 189–190.
3. About ISAAC. <http://isaac.auckland.ac.nz/about/about.php>, pristupljeno 10. 2. 2018.
4. Acetaminophen Overdose and Liver Injury – Background and Options for Reducing Injury, 2008. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4429b1-01-FDA.pdf>, pristupljeno 9. 2. 2018.
5. Acetaminophen Side Effects. <https://www.drugs.com/sfx/acetaminophen-side-effects.html>, pristupljeno 8. 2. 2018.
6. Acetaminophen Toxicity, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>, pristupljeno 8. 2. 2018.
7. Acetaminophen, 2016. <https://livertox.nlm.nih.gov/Acetaminophen.htm>, pristupljeno 10. 2. 2018.
8. Acetaminophen, 2017. <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/acetaminophen>, pristupljeno 7. 2. 2018.
9. Acetaminophen: Preventing Harm through Safe Use. ISMP Canada Safety Bulletin, 17(4), 2017.
10. Bardal S, Waechter J, Martin D. Applied Pharmacology. Elsevier Saunders, 2011, str. 325.
11. Bateman DN i sur. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3): 610-618.
12. Beasley R i sur. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 2008, 372(9643): 1039-48.

13. Bergman MA, Granlund D, Rudholm N. Reforming the Swedish pharmaceuticals market: consequences for costs per defined daily dose. *Int J Health Econ Manag*, 2016, 16(3): 201-214.
14. Bezreceptni lijekovi – sigurnost i dostupnost u Europi: Osvrt na ekspertnu radionicu u organizaciji EDQM-a i HALMED-a, 2014.  
<http://www.farmaceut.org/novosti/hrvatska/bezreceptni-lijekovi-sigurnost-i-dostupnost-u-europi-osvrt-na-ekspertnu-radionicu-u-organizaciji-edqm-a-i-halmed-a>, pristupljeno 14. 2. 2018.
15. Bitton A. Acetaminophen Use May Increase Risk of Asthma, Though Definitive Studies Are Still Lacking. *JCOM*, 2010, 17(2).
16. Bower WA i sur. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(11): 2459-63.
17. Case: Deregulation of the Swedish pharmacy market. <http://www.oriola-kd.com/AnnualReports/News--Media/Annual-Reports/Annualreport-2012/Oriola-KD/Business-Operations/Pharmaceutical-Trade-Sweden/Case-Deregulation-of-the-Swedish-pharmacy-m/index.html#&panel1-2>, pristupljeno 12. 2. 2018.
18. Consumers' Knowledge of Acetaminophen Safe Use at All-time High, 2017.  
<https://www.chpa.org/AcetaminophenSafeUseatAll-timeHigh.aspx>, pristupljeno 13. 2. 2018.
19. Craig DGN i sur. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(2): 273-282.
20. Craig DGN i sur. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(2): 285-294.
21. Dart RC. *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, str. 723-737.
22. David Cohen i sur. Medications as Social Phenomena. *Health*, 2001, 5(4):441-469.  
Citirano prema: Juričić Ž. Dekonstrukcija pojma farmakon: temelj za novo promišljanje etike lijekova dostupnih u suvremenom društvu. *Soc. ekol. Zagreb*, 2014, 23(3):187-209.

23. Davis TC i sur. Improving Patient Understanding of Prescription Drug Label Instructions. *J Gen Intern Med*, 2009, 24(1): 57-62.
24. Diallo A i sur. Accidental Acute Poisoning of two Children by Paracetamol-Codeine (1000 mg/60 mg) Association - A Case Report. *Global J Med Clin Case Reports*, 2016, 3(1): 005-007.
25. Dodd MD, Graham CA. Unintentional overdose of analgesia secondary to acute dental pain. *Br Dent J*, 2002, 193(4): 211-212.
26. Eneli I i sur. Review: Acetaminophen and the Risk of Asthma – The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence. *CHEST*, 2005, 127(2): 604-612.
27. Etminan M i sur. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults. *CHEST*, 2009, 136(5): 1316-23.
28. Fainzang S. The Other Side of Medicalization: Self-Medicalization and Self-Medication. *Cult Med Psychiatry*, 2013, 37(3): 488-504.
29. Feola A, Della Pietra B. Acute liver failure caused by paracetamol toxicity: A case report. *Acta Medica Mediterr*, 2017, 33: 55.
30. Fischer J, Ganellin CR. Analogue Based Drug Discovery II. Wiley-VCH Verlag GmbH & CO, 2010, str. 30-32.
31. Gedeberg i sur. Increased availability of paracetamol in Sweden and incidence of paracetamol poisoning: using laboratory data to increase validity of a population-based registry study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(5): 518-527.
32. Gilbertson WE. Overview of Acetaminophen Label Warnings. [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3882S1\\_02\\_Gibertson.pdf](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3882S1_02_Gibertson.pdf), pristupljeno 7. 2. 2018.
33. Government of Canada: Acetaminophen, 2016. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medical-devices/acetaminophen.html>, pristupljeno 13. 2. 2018.
34. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*, 1998, 132(1): 22-7.
35. [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-12-01-537.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-12-01-537.pdf), pristupljeno 7. 2. 2018.



36. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-170.pdf>, pristupljeno 7. 2. 2018.
37. <http://www.knowyourdose.org/>, pristupljeno 13. 2. 2018.
38. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014\\_10\\_122\\_2348.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_10_122_2348.html), pristupljeno 14. 2. 2018.
39. <https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarni%C5%A1tvu>, pristupljeno 14. 2. 2018.
40. Ibrahim T, Agnihotri S, Agnihotri AK. Paracetamol Toxicity – An Overview. *Emergency Med*, 2013, 3:158.
41. Ionescu C, Cairra MR. Drug Metabolism: Current Concepts, 1st ed. Springer Netherlands, 2005, str. 197-204.
42. Izvješće komisije Europskom parlamentu i Vijeću u skladu s člankom 59. Stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. Studenoga 2001. O zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (Tekst značajan za EGP), 2017. <http://www.ipex.eu/IPEXL-WEB/dossier/document/COM20170135.do?appLng=HR>, pristupljeno 6. 3. 2018.
43. Janssens AR, van Mil AH. Acetaminophen use by chronic alcohol abusers: a therapeutic dose may be too much for the liver. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001, 145(39):1873-6.
44. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(1): 11-23.
45. Juričić Ž, Lukačin Ž. O procesu de-/re-profesionalizacije ljekarnika: Kriitička analiza temeljnih oblika fungiranja ljekarnika u suvremenom društvu. *Soc. ekol. Zagreb*, 2014, 23(2): 121-150.
46. Juričić Ž, Malenica M. O nekim uzrocima i posljedicama medikalizacije života i društva: analitičko-kriitički diskurs. *Soc. ekol. Zagreb*, 2014, 23(1): 5-37.
47. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 1-9.
48. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology, 12th ed. United States of America, The McGraw-Hill Companies, 2012.
49. Koje su posljedice liberalizacije tržišta OTC-a izvan ljekarni? – Vraćaju li se analgetici u ljekarne?, 2014. <http://www.farmaceut.org/novosti/svijet/koje-su->

- [posljedice-liberalizacije-trzista-otc-a-izvan-ljekarni-vraca-ju-li-se-analgetici-u-ljekarne](#), pristupljeno 13. 2. 2018.
50. Larson AM i sur. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 2005, 42(6): 1364-72.
51. Luckey M. Membrane Structural Biology: With Biochemical and Biophysical Foundations, 2nd ed. San Francisco State University, 2014, str. 227-229.
52. Ludvigsson JF i sur. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health*, 2011, 11: 450.
53. Makin A, Williams R. Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2000, 93(6): 341-349.
54. Management of acute liver failure in critical care Anaesthesia Tutorial of The Week (ATOTW) 251, 2012.  
<http://www.frca.co.uk/Documents/251%20Acute%20Liver%20Failure%20in%20Critical%20Care.pdf>, pristupljeno 14. 2. 2018.
55. Mazaleuskaya LL i sur. PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics*, 2015, 25(8): 416-426.
56. Methemoglobinemia, 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview>, pristupljeno 7. 2. 2018.
57. Myers RP i sur. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health*, 2007, 7:143.
58. OTC medicines: The role of good classification practices in promoting medication safety and accessibility in Europe, 2014.  
[https://www.edqm.eu/sites/default/files/report\\_pho\\_expert\\_final\\_05\\_2015.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/report_pho_expert_final_05_2015.pdf), pristupljeno 25. 2. 2018.
59. Paracetamol (acetaminophen) and Alcohol/Food Interactions.  
<https://www.drugs.com/food-interactions/acetaminophen,paracetamol.html>, pristupljeno 9. 2. 2018.

60. Paracetamol „natrag u ljekarne”: Švedska se vraća korak nazad u liberalizaciji OTC-a, 2014. <http://www.farmaceut.org/novosti/svijet/paracetamol-natrag-u-ljekarne-svedska-se-vraca-korak-nazad-u-liberalizaciji-otc-a>, pristupljeno 13. 2. 2018.
61. Paracetamol tablets only available in pharmacies, 2015. <https://lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2015/Paracetamol-tablets-only-available-in-pharmacies-/>, pristupljeno 12. 2. 2018.
62. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012.-2016., 2018. [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH\\_2012-2016.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2012-2016.pdf), pristupljeno: 3. 3. 2018.
63. PRAC confirms that modified release paracetamol should be suspended from the market, 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Paracetamol\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500239709.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Paracetamol_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500239709.pdf), pristupljeno: 26. 2. 2018.
64. PRAC preporučio suspenziju lijekova s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol, 2017. <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/PRAC-preporucio-suspenziju-lijekova-s-prilagodenim-ili-produljenim-oslobadanjem-koji-sadrze-paracetamol/1802>, pristupljeno 26. 2. 2018.
65. Prescott LF. Paracetamol: Past, Present and Future. *Am J Ther*, 2000, 7(2): 143-7.
66. Rajanayagam J i sur. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child*, 2015, 100(1): 77-80.
67. Sakulchit T, Goldman RD. Acetaminophen use and asthma in children. *Can Fam Physician*, 2017, 63(3): 211-213.
68. Shaheen S i sur. The relation between paracetamol use and asthma: a GA<sup>2</sup>LEN European case–control study. *Eur Respir J*, 2008 32(5): 1231-1236.
69. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2014, 14(4): 153-158.
70. Star K, Choonara I. How safe is paracetamol? *Arch Dis Child*, 2015, 100(1): 73-74.
71. Statistics on OTC use. <https://www.chpa.org/MarketStats.aspx>, pristupljeno 7. 2. 2018.

72. Study confirms link between paracetamol and asthma.  
[https://cordis.europa.eu/news/rcn/29872\\_en.html](https://cordis.europa.eu/news/rcn/29872_en.html), pristupljeno 10. 2. 2018.
73. Švedska: osrednja bilanca pet godina nakon privatizacije, 2014.  
<http://www.farmaceut.org/novosti/svijet/svedska-osrednja-bilanca-pet-godina-nakon-privatizacije>, pristupljeno 13. 2. 2018.
74. Treatment of Paracetamol Overdose, 2012.  
<http://handbook.ggcmedicines.org.uk/guidelines/drug-overdose-and-toxicity/treatment-of-paracetamol-overdose/>, pristupljeno 10. 2. 2018.
75. Understanding Trust in OTC Medicines: Consumer and Healthcare Provider Perspectives, 2013.  
[http://www.yourhealthathand.org/images/uploads/Understanding\\_Trust\\_in\\_OTC\\_Medicines\\_Research\\_Findings.pdf](http://www.yourhealthathand.org/images/uploads/Understanding_Trust_in_OTC_Medicines_Research_Findings.pdf), pristupljeno 7. 2. 2018.
76. Vogler S, Arts D, Habl C. Community Pharmacy in Europe: Lessons from deregulation – case studies. ÖBIG (Austrian Health Institute) commissioned by PGEU (Pharmaceutical Group of the European Union), 2006.  
[http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/%C3%96BIG%20Report%20Community%20Pharmacy%20in%20Europe%203\\_06.pdf](http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/%C3%96BIG%20Report%20Community%20Pharmacy%20in%20Europe%203_06.pdf), pristupljeno 8. 2. 2018.
77. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*, 2005, 32(11): 2218-24.
78. Your Health at Hand: Perceptions of over-the-counter medicine in the U.S., 2010.  
[http://www.yourhealthathand.org/images/uploads/CHPA\\_YHH\\_Survey\\_062011.pdf](http://www.yourhealthathand.org/images/uploads/CHPA_YHH_Survey_062011.pdf), pristupljeno 7. 2. 2018.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Paracetamol je danas jedan od najčešće korištenih analgetika i antipiretika. Slovi kao jedan od najsigurnijih lijekova, no njegova sigurnost ovisi isključivo od toga primjenjuje li se na adekvatan način i u preporučenoj dozi. Tek tada benefiti njegove primjene nadmašuju rizike. Štetni učinci također nisu zanemarivi. U prilog tome govori podatak da od svih otrovanja lijekovima, upravo prednjači otrovanje paracetamolom, bilo namjerno ili nenamjerno. Korištenje u neopravdanim dozama, na medicinski neutemeljen način može prouzrokovati hepatotoksični učinak i akutno zatajenje jetre. Uz navedeno, studije koje se provode u posljednje vrijeme korištenje paracetamola povezuju s povećanim rizikom od nastanka astme u djece i odraslih.

Korištenje lijekova i očekivanje terapijskog učinka u očima javnosti ne ovisi samo o kemijskom sastavu lijeka, već i o širem društvenom kontekstu. Nova vladajuća politička paradigma – neoliberalizam, nastoji liberalizirati tržište u cjelini pa i tržište lijekova koje je uglavnom bilo izuzeto od zakona djelovanja slobodnog tržišta. Štetni učinci liberalizacije ili deregulacije tržišta lijekova stvorili su u javnosti krivu percepciju, točnije rečeno zabludu, o lijekovima koji se mogu slobodno izdavati (bezreceptni lijekovi). Naime, u kolektivnoj percepciji prevladava mišljenje da su upravo lijekovi koji se mogu slobodno kupiti, već samim time potpuno sigurni i da im nije potreban liječnički, odnosno ljekarnički nadzor. Negativne posljedice liberalizacije, neke su zemlje, poput Švedske, već osjetile u vidu povećanog broja otrovanja paracetamolom. Naime, nakon što je paracetamol prestao biti u nadležnosti ljekarnika, broj otrovanja ovim lijekom u Švedskoj se povećao za čak 40,5%.

Unatoč negativnim posljedicama liberalizacije koje su se uočile u drugim zemljama, u Hrvatskoj se pokušalo krenuti tim istim krivim putem. Zahtjev za liberalizacijom tržišta lijekova u Hrvatskoj nije prihvatljiv iz najmanje dva razloga: postoji duga tradicija socijaliziranog oblika zdravstvene zaštite i ujedno, postoji visoko razvijena mreža ljekarni i zadovoljavajući broj ljekarnika pod čijom jurisdikcijom lijekovi trebaju obvezatno i dalje biti. Provedeno istraživanje sugerira da javnost u Hrvatskoj ima uglavnom zadovoljavajuću svijest o pravilnoj upotrebi paracetamola i njegovim štetnim učincima te da ga koristi na terapijski prihvatljiv način.

## SUMMARY

Paracetamol is one of the most frequently used analgesics and antipyretics today. It's one of the safest drugs, but its safety depends solely on whether it is used in an appropriate way and at the recommended dose. Only then its benefits outweigh the risks. Harmful effects are also not negligible. In support of this, it is said that among all of drug poisoning, paracetamol poisoning is leading the way, either intentionally or unintentionally. Its use in unjustified doses, in a medically unfounded way, may result in hepatotoxicity and acute liver failure. In addition, recent studies associated the use of paracetamol with increased risk of asthma in children and adults.

The use of drugs and the expectation of its therapeutic effect in the eyes of the public depends not only on the chemical composition of the drug but also on the broader social context. The new ruling political paradigm - neoliberalism, seeks to liberalize the market in general, so as the drug market that was largely excluded from the free-market law. Harmful effects of liberalization or deregulation of the drug market have created in the public the wrong perception, more precisely the misconception, of freely sold drugs (non-prescription drugs). Namely, the opinion that drugs that can be purchased freely are already completely safe and do not require supervision of a doctor or a pharmacist is prevalent in the general perception. Some countries, such as Sweden, have already felt negative consequences of liberalization through an increase in the incidence of paracetamol poisoning. After paracetamol stopped being under the jurisdiction of a pharmacist, there was a 40.5% increase in the incidence of paracetamol poisoning.

Despite the negative consequences of liberalization that have been observed in other countries, Croatia has been trying to make the same mistakes. The demand for the liberalization of the drug market in Croatia is not acceptable for at least two reasons: there is a long tradition of socialized health care, and there is a highly developed network of pharmacies and a satisfactory number of pharmacists under whose jurisdiction the medicines should still stay mandatory. The conducted research suggests that the public in Croatia has a mostly satisfactory awareness of the proper use of paracetamol and its adverse effects and that it is used in a therapeutically acceptable way.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Samostalni kolegij, Sociologija i zdravstvo  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### PARACETAMOL: OD PANACEJE DO SUVREMENE PARADIGME O OGRANIČENOJ I SIGURNIJOJ PRIMJENI

Sara Šipicki

#### SAŽETAK

Paracetamol je danas jedan od najčešće korištenih analgetika i antipiretika. Slovi kao jedan od najsigurnijih lijekova, no njegova sigurnost ovisi isključivo od toga primjenjuje li se na adekvatan način i u preporučenoj dozi. Tek tada benefiti njegove primjene nadmašuju rizike. Štetni učinci također nisu zanemarivi. U prilog tome govori podatak da od svih otrovanja lijekovima, upravo prednjači otrovanje paracetamolom, bilo namjerno ili nenamjerno. Korištenje u neopravdanim dozama, na medicinski neutemeljen način može prouzrokovati hepatotoksični učinak i akutno zatajenje jetre. Uz navedeno, studije koje se provode u posljednje vrijeme korištenje paracetamola povezuju s povećanim rizikom od nastanka astme u djece i odraslih. Korištenje lijekova i očekivanje terapijskog učinka u očima javnosti ne ovisi samo o kemijskom sastavu lijeka, već i o širem društvenom kontekstu. Nova vladajuća politička paradigma – neoliberalizam, nastoji liberalizirati tržište u cjelini pa i tržište lijekova koje je uglavnom bilo izuzeto od zakona djelovanja slobodnog tržišta. Štetni učinci liberalizacije ili deregulacije tržišta lijekova stvorili su u javnosti krivu percepciju, točnije rečeno zabludu, o lijekovima koji se mogu slobodno izdavati (bezreceptni lijekovi). Naime, u kolektivnoj percepciji prevladava mišljenje da su upravo lijekovi koji se mogu slobodno kupiti, već samim time potpuno sigurni i da im nije potreban liječnički, odnosno ljekarnički nadzor. Negativne posljedice liberalizacije, neke su zemlje, poput Švedske, već osjetile u vidu povećanog broja otrovanja paracetamolom. Naime, nakon što je paracetamol prestao biti u nadležnosti ljekarnika, broj otrovanja ovim lijekom u Švedskoj se povećao za čak 40,5%. Unatoč negativnim posljedicama liberalizacije koje su se uočile u drugim zemljama, u Hrvatskoj se pokušalo krenuti tim istim krivim putem. Zahtjev za liberalizacijom tržišta lijekova u Hrvatskoj nije prihvatljiv iz najmanje dva razloga: postoji duga tradicija socijaliziranog oblika zdravstvene zaštite i ujedno, postoji visoko razvijena mreža ljekarni i zadovoljavajući broj ljekarnika pod čijom jurisdikcijom lijekovi trebaju obvezatno i dalje biti. Provedeno istraživanje sugerira da javnost u Hrvatskoj ima uglavnom zadovoljavajuću svijest o pravilnoj upotrebi paracetamola i njegovim štetnim učincima te da ga koristi na terapijski prihvatljiv način.

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

Rad sadrži: 58 stranica, 1 tablicu i 78 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Paracetamol, otrovanje, liberalizacija, samoliječenje

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Jerka Dumić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: ožujak 2018.



## PARACETAMOL: FROM PANACEA TO THE CONTEMPORARY PARADIGM OF LIMITED AND SAFER USE

Sara Šipicki

### SUMMARY

Paracetamol is one of the most frequently used analgesics and antipyretics today. It's one of the safest drugs, but its safety depends solely on whether it is used in an appropriate way and at the recommended dose. Only then its benefits outweigh the risks. Harmful effects are also not negligible. In support of this, it is said that among all of drug poisoning, paracetamol poisoning is leading the way, either intentionally or unintentionally. Its use in unjustified doses, in a medically unfounded way, may result in hepatotoxicity and acute liver failure. In addition, recent studies associated the use of paracetamol with increased risk of asthma in children and adults. The use of drugs and the expectation of its therapeutic effect in the eyes of the public depends not only on the chemical composition of the drug but also on the broader social context. The new ruling political paradigm - neoliberalism, seeks to liberalize the market in general, so as the drug market that was largely excluded from the free-market law. Harmful effects of liberalization or deregulation of the drug market have created in the public the wrong perception, more precisely the misconception, of freely sold drugs (non-prescription drugs). Namely, the opinion that drugs that can be purchased freely are already completely safe and do not require supervision of a doctor or a pharmacist is prevalent in the general perception. Some countries, such as Sweden, have already felt negative consequences of liberalization through an increase in the incidence of paracetamol poisoning. After paracetamol stopped being under the jurisdiction of a pharmacist, there was a 40.5% increase in the incidence of paracetamol poisoning. Despite the negative consequences of liberalization that have been observed in other countries, Croatia has been trying to make the same mistakes. The demand for the liberalization of the drug market in Croatia is not acceptable for at least two reasons: there is a long tradition of socialized health care, and there is a highly developed network of pharmacies and a satisfactory number of pharmacists under whose jurisdiction the medicines should still stay mandatory. The conducted research suggests that the public in Croatia has a mostly satisfactory awareness of the proper use of paracetamol and its adverse effects and that it is used in a therapeutically acceptable way.

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

Thesis includes: 58 pages, 1 table and 78 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Paracetamol, poisoning, liberalization, self-medication

Mentor: **Živka Juričić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

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

**Jerka Dumić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2018.