

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTES
FARMĀCIJAS STUDIJU PROGRAMMA

**KODEĪNU SATUROŠO MEDIKAMENTU APRITE MĒNESS
APTIEKĀ- 11**

BAKALaura DARBS

Autors: Solvita Dzene

Studenta apliecības Nr.: sd11079

Darba vadītājs: Dr. farm. Kristīne Saleniece

RĪGA 2014

ANOTĀCIJA

Kodeīns ir alkaloīds ar pretsāpju un pretklepus īpašībām. Latvijas aptiekās kodeīnu saturoši medikamenti ir pieejami gan kā recepšu, gan kā bezrecepšu preparāti.

Darba mērķi: izpētīt un izanalizēt kodeīnu saturošo medikamentu apriti Rīgā „Mēness – 11” aptiekā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim.

Darbs sastāv no divām pamatdaļām:

- 1) Literatūras apskats;
- 2) Kodeīna saturošo medikamentu pētījuma analīze.

Pirmajā daļā tika apskatīts kodeīna medicīniskais pielietojums, tā biotransformācija, toksiskā iedarbība, kā arī terapeitiskās devas un Latvijā pieejamie kodeīnu saturošie medikamenti.

Pētījuma daļā tika analizēta informācija par bezrecepšu un recepšu medikamentu pārdotajiem daudzumiem trīs gadu laikā vienā no Rīgas aptiekām.

Darba rezultāti parāda, cik kodeīnu saturošo medikamentu ir pārdots triju gadu laikā un katrā gadā atsevišķi, kā arī tika noskaidrots, kurš ir pieprasītākais medikaments. Tika secināts, ka kodeīnu saturošo preparātu dinamikā no 01.01.2011. līdz 31.12.2013. gadam ir vērojams pieaugums.

ATSLĒGVĀRDI: KODEĪNS, MORFĪNS, PRETSĀPJU MEDIKAMENTI, SĀPES, APTIEKA.

ANNOTATION

Codeine is an anesthetic and an anti cough alkaloid. In Latvian pharmacies, it is available as a prescription medicine and as an over-the-counter medicine.

Goals of the work: to study and analyze the turnover of codeine-containing medicines in Riga Mēness – 11 pharmacy from 1 January 2011 to 31 December 2013.

The paper consists of two main parts:

- 1) Overview of literature;
- 2) Research analysis of codeine-containing medicines.

The first part gives an overview of medical use of codeine, its biological transformation, toxic impact, as well as therapeutic doses and codeine-containing medicines, which are available in Latvia.

The research part analyses the information about prescription and over-the-counter medicines.

The results of the work show the number of codeine-containing medicines sold within the three years and in each year separately, as well as it show, which medicine is the most demanded. It was concluded that there was an increase in dynamics of codeine-containing medicines from 01.01.2011 to 31.12.2013.

KEY WORDS: CODEINE, MORPHINE, ANESTHETICS, PAIN, PHARMACY.

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	6
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	8
1.1. Kodeīna vispārīgais raksturojums	8
1.2. Medicīniskais pielietojums.....	8
1.3. Kodeīnu saturošo medikamentu indikācijas.....	11
1.4. Kodeīnu saturošo medikamentu blakusparādības	12
1.5. Kodeīna biotransformācija	12
1.6. CYP450 2D6 polimorfisms.....	15
1.7. Kodeīna ekskrecija	16
1.8. Kodeīna toksiskā iedarbība	16
1.9. Kodeīna atkarība un abstinences sindroms	17
1.10. Kodeīna mutagenitāte, kancerogenitāte un teratogenitāte	18
1.11. Kodeīna terapeitiskās devas	18
2. MATERIĀLI UN METODES	19
2.1. Kodeīna saturošo, bezrecepšu un recepšu, medikamentu aprites analīze.....	19
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	20
3.1. Kodeīnu saturošo, bezrecepšu un recepšu, medikamentu salīdzinājums pēc to sastāva.....	20
3.1.1. Kodeīnu saturošo, bezrecepšu un recepšu, medikamentu salīdzinājums atkarībā no ieteicamās lietotāju vecuma grupas.....	20
3.1.2. Bezrecepšu un recepšu medikamentu sastāvs atkarībā no kodeīna devas.....	21
3.1.3. Bezrecepšu un recepšu medikamentu sastāvs atkarībā no kodeīna sāls veida tajā.....	22
3.2. Bezrecepšu un recepšu tablešu cenu salīdzinājums par 1 tableti 2013. gadā.....	23
3.3. Kodeīnu saturošo medikamentu aprites analīze par 2013., 2012., 2011. gadu	24
3.3.1. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums pa mēnešiem 2013. gadā.....	24
3.3.2. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums pa mēnešiem par 2012. gadu.....	26
3.3.3. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums pa mēnešiem par 2011. gadu.....	28
3.4. Kodeīnu saturošo medikamentu aprites salīdzinājums no 2011. līdz 2013. gadam...30	
3.4.1. Kodeīnu saturošo bezrecepšu medikamentu aprite no 2011. līdz 2013. gadam.30	
3.4.2. Kodeīnu saturošo recepšu medikamentu aprite no 2011. līdz 2013. gadam	31

3.4.3. Kodeīnu saturošo medikamentu pieprasījuma izmaiņas no 2011. līdz 2013.

gadam.....	32
SECINĀJUMI	34
PATEICĪBAS	35
IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI.....	36
DOKUMENTĀRĀ LAPA	39

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

C6G – kodeīna-6-glikuronīds

CYP450 2D6 – citohroms 2D6

CYP450 3A4 – citohroms 3A4

GFĀ – glomerulārās filtrācijas ātrums

N6G – norkodeīna-6-glikuronīds

M3G – morfīna-3-glikuronīds

M6G – morfīna-6-glikuronīds

Syr. - sīrups

Tab. – tabletes

UGT 2B7 – uridīna difosfāta glikuronoziltransferāze

IEVADS

Kodeīnu saturoši medikamenti ir vieni no pasaulē izplatītākajiem medikamentiem, ko savulaik varēja brīvi iegādāties kā pretklepus līdzekļus un analgētiskas vielas. Taču vēlāk izrādījās, ka tas organismā metabolizējas par morfīnu, un līdz ar to tā iegāde tika ierobežota. Kodeīns pieder pie opiātiem. Tas ir otrs izplatītākais alkaloīds opija sastāvā. Tas ir sastopams dažādu pretklepus tablešu un sīrupu sastāvā, kā arī analgētisko tablešu sastāvā.

Arī Latvijā dažādu medikamentu sastāvā, kuri paredzēti cīņai pret klepu un sāpēm, un kuri pieejami bez receptes, ir atrodams kodeīns vai tā sāļi, kā piemēram, Tusipīna sīrupā, Sirupus Pini Compositus, Solpadeine, Co-Codamol tabletēs, kas ir reģistrēti kā bezrecepšu medikamenti. Savukārt no recepšu medikamentiem ir pieejams Ultracod un DHC Continus. Vai cilvēki zina, ka lietojot medikamentu, kura sastāvā ir kodeīns var attīstīties atkarība? Kādas sekas pacientam var rasties neievērojot ārsta vai farmaceita ieteikumus attiecībā uz kodeīna lietošanas devām?

Darba mērķis ir izpētīt un izanalizēt A/S Sentor Farm „Mēness - 11” aptiekas kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījumu no 01.01.2011. līdz 31.12.2013.

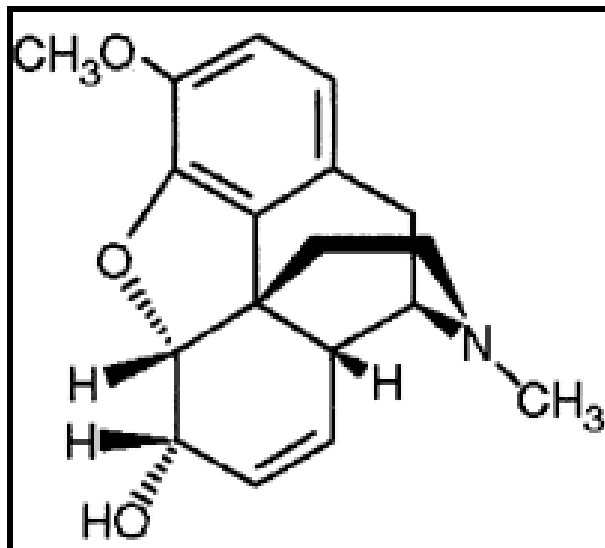
Darba uzdevumi:

- Noskaidrot, kurš no kodeīnu saturošiem medikamentiem ir vispieprasītākais;
- Analizēt kodeīnu saturošo bezrecepšu medikamentu popularitāti;
- Noskaidrot kurš no recepšu medikamentiem ir vispirktākais;
- Analizēt medikamentu apriti 2011., 2012. un 2013. gadā;
- Izanalizēt kodeīnu saturošo preparātu dinamiku triju gadu laikā.

Darbs tika veikts „Mēness - 11” aptiekā un izstrādāts LU Medicīnas fakultātes Farmācijas bakalaura studiju programmas ietvaros.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Kodeīna vispārīgais raksturojums



1.1. att. Kodeīna struktūrformula [1].

Kodeīns (lat. *Codeinum*) ir organiska viela, kas ietilpst morfīna un tā derivātu klasē un alkaloīdu un to derivātu klasē. Ķīmiskais nosaukums ir 7,8-Didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α -ols. Sinonīmi: *codeinum*, kodeīna anhidrīts, L-Kodeīns, metilmorfīns, morfīna monometilēteris, norkodeīns. Tā molekulformula ir C₁₈H₂₁NO₃. Molekulmasa: kodeīna bāze (anhidrīts) 299,36 g/mol un kodeīna bāze (monohidrāts) 317,4 g/mol. Sāls veidā sastopams kodeīna fosfāts un kodeīna sulfāts [2,3,4].

Kodeīns ir alkaloīds, kas ir opija sastāvā (apmēram 3%), un ko ekstragē no miega magones (*Papaver somniferum*). Visaugstākā koncentrācijā to atrod Irānas magonēs (*Papaver bractreatum*) [5].

1.2. Medicīniskais pielietojums

1832. gadā franču ārsts Pjērs Žans Robikes izdalīja opija alkaloīdu kodeīnu. To plaši izmanto kā ārstniecības līdzekli.

Kodeīnam ir nomācoša darbība uz centrālo nervu sistēmu, taču tā ir 8 - 10 reizes vājāk izteikta nekā morfīnam. Kodeīnam piemīt aktīvāka pretklepus iedarbība kā morfīnam. Tam praktiski nav iedarbības perifērijā, tomēr var izraisīt aizcietējumus. Kodeīnu galvenokārt lieto pretklepus līdzekļos, lai padarītu klepu retāku, bet produktīvāku [6]. Tas nomāc klepus

refleksa centrālo posmu iegarenajās smadzenēs [7]. Samērā bieži kodeīnu lieto kombinēto preparātu sastāvā dažādu sāpju mazināšanai, piemēram, Solpadeīnu, Nedolonu, Prodeīnu, Pentalgīnu, Sedalgīnu, jo tas potencē citu analgētisko līdzekļu (nenarkotisko) darbību [8]. Visbiežāk to lieto kombinācijā ar paracetamolu (acetaminofēnu), kā arī ar citiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, piemēram, acetilsalicilskābi, ibuprofēnu [9]. Kombinētie pretsāpju medikamenti ir pieskaitāmi pie bīstamiem medikamentiem un paredzēti tikai akūtu, īslaicīgu sāpju kupēšanai, nevis regulārai lietošanai [8].

Paša kodeīna analgētisko darbību izskaidro ar to, ka 10% no tā metabolizējas par morfīnu. Kodeīns un citi šīs grupas preparāti ir kotrindicēti bronhiālās astmas un plaušu emfizēmas slimniekiem. Kodeīns nomāc elpošanas centru, samazinot elpošanas tilpumu, tāpēc tas var būt bīstami cilvēkiem ar elpošanas traucējumiem [6].

Kodeīns lielās devās spēj radīt eiforijai līdzīgu stāvokli un, regulāri lietots, arī atkarību, tāpēc tā glabāšana, izsniegšana un lietošana ir pakļauta stingrai kontrolei. Daži kombinētie pretsāpju preparāti opioīdus satur pārāk mazā devā, lai ievērojami uzlabotu atsāpinošo efektu, piemēram, 8 mg kodeīna. Atsāpināšanas nolūkos tādi medikamenti būtu lietojami dubultā devā. Pa 2 tabletēm vienā reizē iesaka lietot, ja pacienta masa ir 60 kg un vairāk. Maksimālā diennakts deva būtu 8 tabletes. Preparātus, kas satur kodeīnu pilnā atsāpinošā devā 30 – 60 mg, drīkst lietot līdz 4 tabletēm diennaktī ar 6 stundu intervālu. Ārstēšanas sākuma devai ir jābūt nelielai, jo var izraisīt pierašanu (vajadzību pēc lielākas devas). Pēc ilgstošas preparāta lietošanas tā jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no abstinences sindroma [8,10].

1.1. tabula

Latvijas Zāļu reģistra medikamenti, kuru sastāvā ir kodeīns [11].

Zāļu nosaukums	Aktīvās vielas nosaukums	ATĶ kods	Reģistrācijas apliecības īpašnieks, valsts	Izsniegšanas kārtība
Co-Codamol 500 mg/8 mg tabletes	<i>Paracetamolum,</i> <i>Codeini</i> <i>phosphas</i> <i>hemihydricus</i>	N02AA59	Actavis UK Ltd, Lielbritānija	Bezrecepšu medikaments
DHC Continus 60 mg ilgstošas darbības	<i>Dihydrocodeini</i> <i>tartras</i>	N02AA08	Mundipharma GmbH, Austrija	Recepšu medikaments

tabletes				
DHC Continus 90 mg ilgstošas darbības tabletes	<i>Dihydrocodeini tartras</i>	N02AA08	Mundipharma GmbH, Austrija	Recepšu medikaments
DHC Continus 120 mg ilgstošas darbības tabletes	<i>Dihydrocodeini tartras</i>	N02AA08	Mundipharma GmbH, Austrija	Recepšu medikaments
Sirupus Pini compositus	<i>Calcii lactas, Codeini phosphas, Chelidonii extractum fluidum, Foeniculi tincturae, Pini extractum fluidum</i>	R05FA02	Herbapol Lublin S.A, Polija	Bezrecepšu medikaments
Solpadeine 500 mg/8 mg/30 mg tabletes	<i>Paracetamolum, Codeini phosphas hemihydricus, Coffeinum</i>	N02AA59	SIA Omega Pharma Baltics, Latvija	Bezrecepšu medikaments
Solpadeine 500 mg/8 mg/30 mg šķīdināmās tabletes	<i>Paracetamolum, Codeini phosphas hemihydricus, Coffeinum</i>	N02AA59	SIA Omega Pharma Baltics, Latvija	Bezrecepšu medikaments
Tusipīna sīrups	<i>Codeini phosphas, Calcii lactas, Foeniculi</i>	R05CA	Pharmaceutical Production Company Hasco-	Bezrecepšu medikaments

	<i>tincturae, Chelidonii extractum fluidum, Pini extractum fluidum</i>		Lek S.A., Polija	
Ultracod 500 mg/30 mg tabletes	<i>Paracetamolum, Codeini phosphas hemihydricus</i>	N02AA59	Zentiva, k.s., Čehija	Recepšu medikaments

1.3. Kodeīnu saturošo medikamentu indikācijas

- CO-CODAMOL 500 mg/ 8 mg tabletes – akūtu, vidēji stipru sāpju īstermiņa ārstēšanai. Indicēts bērniem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem;
- DHC CONTINUS 60, 90 un 120 mg, ilgstošas darbības tabletes – stipru sāpju atvieglošanai pacientiem ar audzējiem un citām hroniskām saslīmšanām, ja vajāki pretsāpju līdzekļi ir neefektīvi. Indicēts bērniem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem;
- SOLPADEINE 500 mg/ 8 mg/ 30 mg tabletes – lieto reimatisku sāpju, migrēnas, galvassāpju, izmežģījumu, menstruāciju sāpju, zobu sāpju, kakla sāpju atvieglošanai un drudža ārstēšanai. Saaukstēšanās un gripas simptomātiskai ārstēšanai. Indicēts par 12 gadiem vecākiem bērniem un pieaugušajiem;
- SIRUPUS PINI COMPOSITUS – lieto kā palīglīdzekli augšējo elpceļu iekaisuma slimību, kas saistītas ar sausu un mokošu klepu, ārstēšanai. Indicēts bērniem no 6 gadu vecuma un pieaugušajiem;
- Tusipīna sīrups – lieto augšējo elpceļu infekciju, kas saistītas ar klepu, papildterapijā. Indicēts bērniem no 4 gadu vecuma un pieaugušajiem;
- ULTRACOD 500 mg/ 30 mg tabletes – indicēts pacientiem, kuri vecāki par 12 gadiem, akūtu, vidēji stipru sāpju ārstēšanai, ko nevar mazināt ar citiem pretsāpju līdzekļiem, piemēram, paracetamolu vai ibuprofēnu (lietojot vienu pašu) [10].

1.4. Kodeīnu saturošo medikamentu blakusparādības

Biežāk sastopamās blakusparādības var būt nervu sistēmas traucējumi - nogurums, reibonis, vieglas galvassāpes; asinsvadu sistēmas traucējumi - asinsspiediena pazemināšanās; kuņģa-zarnu trakta traucējumi - slikta dūša, vemšana, aizcietējums.

Retāk sastopamās blakusparādības ir nervu sistēmas traucējumi - miega traucējumi; acu slimības - redzes traucējumi/ mioze (lietojot lielas devas); ausu un labirinta bojājumi - tinnīts; kuņģa-zarnu trakta traucējumi - sausums mutē, ādas un zemādas audu bojājumi - nieze, ādas apsārtums, nātrene, alerģiski izsitumi.

Ļoti reti sastopamās blakusparādības ir asins un limfātiskās sistēmas traucējumi - alerģiska trombocitopēnija, leukocitopēnija, agranulocitoze; imūnās sistēmas traucējumi - paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izteiktas svīšanas epizodes; nervu sistēmas traucējumi - elpošanas funkciju nomākums (lietojot lielākas devas), eiforija/ disforija, redzes motorās koordinācijas traucējumi; respiratorās un krūšu kurvja slimības - bronhospazma, plaušu tūska (lietojot lielas devas, īpaši cilvēkiem ar plaušu funkciju traucējumiem) [8,10].

1.5. Kodeīna biotransformācija

Kodeīns ietilpst opija sastāvā (aptuveni 3%), ko dabīgi iegūst no magonēm, *Papaver somniferum*, taču rūpnieciski tas tiek sintezēts no morfīna, kas dabā ir biežāk sastopams [6].

Kodeīns labi uzsūcas, tas tiek absorbēts no gastrointestinālā trakta, un tiek lietots perorāli, salīdzinot ar morfīnu, kas uzsūcas lēni un tiek lietots intramuskulāri vai intravenozi. Kodeīnu nelieto injekcijās. Pusizvadīšanas laiks ir 2,5 līdz 3 stundas [12].

Kodeīnam ir ļoti līdzīga ķīmiskā struktūra kā morfīnam. Kodeīns ir vājš pretsāpju līdzeklis ar vāju afinitāti pret μ receptoriem, kas ir 300 reizes mazāka nekā morfīnam. Tas metabolizējas aknās. 1948. gadā noskaidroja, ka kodeīns metabolizējas par morfīnu. Sakarā ar to tika atzīts, ka kodeīna konversija par morfīnu ir galvenais iemesls tā analgētiskajai darbībai [12,13].

Lielākā daļa, kas ir 50 - 70% no kodeīna devas, tiek glikuronizēti par C6G savukārt 10-15% tiek N-demetilēti ar CYP450 3A4 par norkodeīnu. Tas, savukārt, tiek glikuronizēts par N6G un neliela daļa tiek O-demetilēta normorfīnā. Tikai 0-15% no uzņemtās kodeīna devas tiek O-demetilēti par morfīnu ar polimorfisko CYP450 2D6, kas tākāk tiek glikuronizēts par neaktīvu metabolītu - M3G (apmēram 60% no morfīna), bet 5-10% - aktīvā metabolītā - M6G. Neliela daļa tiek N-demetilēta normorfīnā [9,14,15].

1990-to gadu sākumā kādā pētījumā pierādīja, ka inhibējot enzīmu CYP450 2D6, kurš ir atbildīgs par kodeīna konversiju morfīnā, tiek samazināts konvertētā morfīna daudzums un līdz ar to arī analgētiskais efekts. Šajā gadījumā CYP450 2D6 inhibitors bija hinidīns. Kā arī samazināts analgētiskais efekts ir lēniem CYP450 2D6 metabolizētājiem [12,13].

Tomēr, neskatoties uz visiem atklājumiem, dažiem zinātniekiem bija grūti akceptēt to, ka kodeīna konversija ar CYP450 2D6 par morfīnu ir iemesls tā lietošanai analgēzijā. Galvenā problēma ir tāda, ka tikai neliela daļa no kopējās kodeīna devas, tiek metabolizēta ar CYP450 2D6 enzīmu kā rezultātā veidojas morfīns. Patiešām, metabolizētā kodeīna diapazons ir robežās no 0% līdz 15% [12].

Vairāki pētījumi pierādīja, ka 70% no kodeīna tiek glikuronizēti ar UGT 2B7 par C6G. Tika veikti vairāki pētījumi, lai pierādītu vai, gluži pretēji, noliegtu to, ka kodeīna pretsāpju efekts ir dēļ tā konversijas par morfīnu ar CYP450 2D6 enzīmu. Kādā analgētiskajā pētījumā 2 pacientiem bija vāji atvieglotas pēcoperācijas sāpes pēc kodeīna ieņemšanas. Abiem pacientiem bija ļoti zems morfīna līmenis. Tika noteikts, ka viens no pacientiem ir lēns CYP450 2D6 metabolizētājs. Šis bija ļoti mazs pētījums (N=11). Tāpēc netika atbildēts uz jautājumu, kāpēc vienam pacientam bija zems morfīna līmenis, neskatoties uz normālu CYP450 2D6 darbību.

Kādā lielākā pētījumā tika iekļauts 81 pacients. Viņi bija hospitalizēti pēcoperācijas pacienti, kuriem tika veiktas nelielas ķirurģiskas procedūras. Tika veikta spinālā anestēzija. Šie pacienti pēc tam saņēma kodeīnu kā pretsāpju zāles. 66 pacientiem bija normāla CYP450 2D6 aktivitāte, bet 8 - zema. Paraugi no atlikušajiem 7 pacientiem bija pazuduši vai nu nenosakāmi. Sāpju reitings pacientiem ar zemu morfīna/ M6G līmeni atšķīrās no pacientiem ar augstāku morfīna/ M6G līmeni, tomēr statistiski ticamas atšķirības sāpju reitingā starp abiem fenotipiem nebija novērotas (p=0,60). Patiešām, bija 14 pacienti ar normālu CYP450 2D6 aktivitāti, bet zemu morfīna/ M6G līmeni [12].

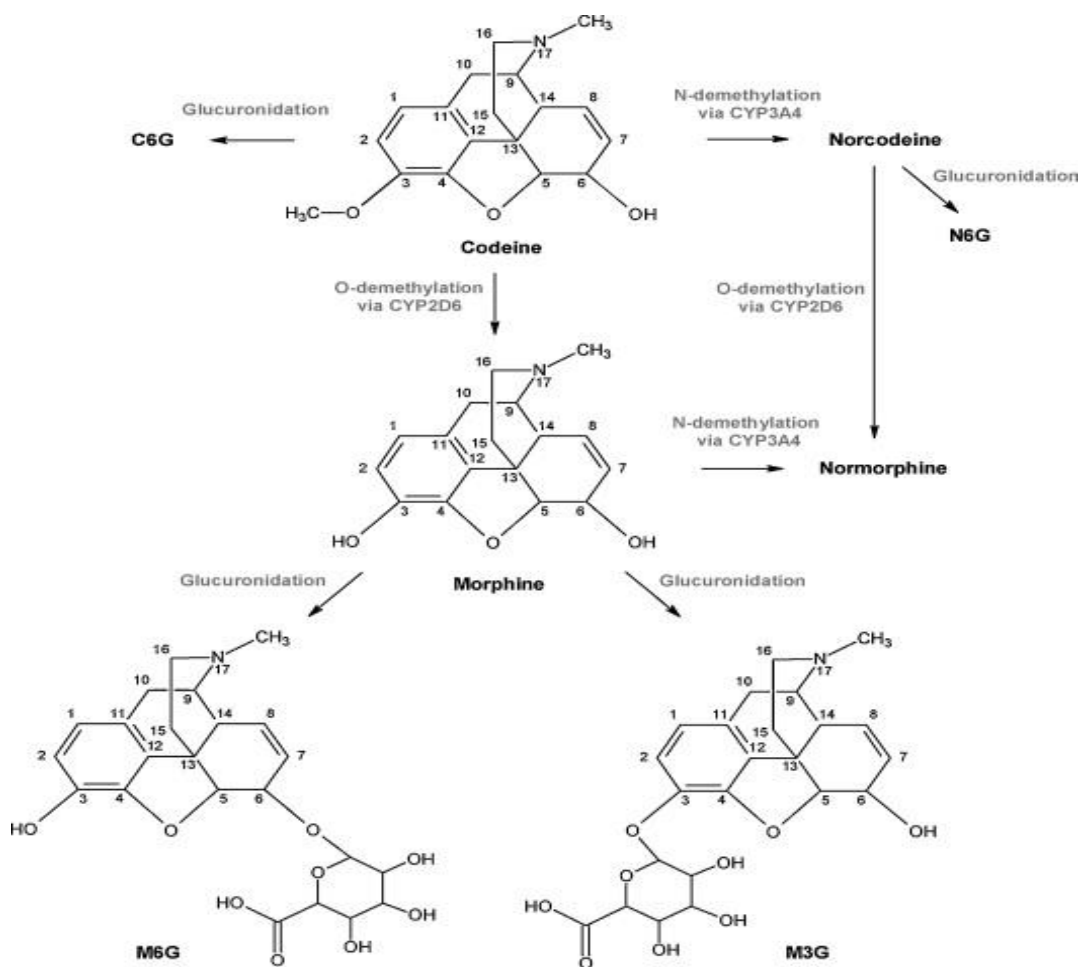
Prasība par kodeīna devas „griestu efektu” balstās uz pieņēmumu, ka lielās devās kodeīns piesātina CYP450 2D6, novēršot tālāku kodeīna transformāciju par morfīnu. C6G ir galvenais kodeīna metabolīts, kas ir atbildīgs par analgētisko efektu [16]. Nav pierādījumu, ka CYP450 2D6 inhibitori ir noderīgi, lai cīnītos ar kodeīna atkarības ārstēšanu. Ir pamats uzskatīt, ka kodeīna metabolizēšanās par morfīnu (un tālāk metabolizējoties par glikuronīda morfīna konjugātiem) rada ļaunprātīgu kodeīna izmantošanas potenciālu [17].

Pastāv alternatīva hipotēze, ka kodeīna analgētiskā darbība rodas no UGT 2B7 metabolīta - C6G, kurš ir atbildīgs par μ receptoru aktivitāti. Pagaidām tā ir tikai hipotēze, kura vēl klīniski nav pierādīta. Tomēr ir vairāki pārliecinoši argumenti:

1. Morfīns tiek metabolizēts par M6G, kas ir spēcīgs pretsāpju līdzeklis, iespējams pat 50 reizes stiprāks nekā morfīns. Kodeīna galvenais metabolīts ir C6G, kuram ir līdzīga struktūra ar ļoti aktīvu μ receptoru agonistu M6G. Tam pie 3 oglekļa atoma atrodas hidroksil (-OH) grupa, bet C6G- estergrupa (-OCH₃);

2. Lai gan nav veikti pētījumi uz cilvēkiem par C6G analģētiskajām īpašībām, tomēr kādā pētījumā tika novērota antinocicepcija uz pelēm [12].

Vēl joprojām tiek veikti plaši pētījumi, lai noskaidrotu kodeīna metabolītu kaitīgos efektus. Dažas zāles, kas ir CYP450 2D6 inhibitori, spēj samazināt vai pat pilnībā bloķēt kodeīna konversiju par morfīnu. Viszināmākie no tiem ir selektīvais serotonīna atpakaļuzņemšanas inhibitors, kā piemēram, paroksetīns un fluoksetīns, kā arī antihistamīns - difenhidramīns un antidepresants - bupropions. Turpretī citas zāles, piemēram, rifampicīns un deksametazons, neinducē CYP450 izoenzīmus un tādējādi palielina konversijas ātrumu. Protams, ir jāizvairās no vienlaicīgas kodeīna un alkohola lietošanas [18,19].



1.2. att. Kodeīna biotransformācijas process organismā [9].

1.6. CYP450 2D6 polimorfisms

CYP450 2D6 piemīt viena no lielākajām fenotipiskajām mainībām starp citohromiem. Aktivitāte ir atkarīga no tā, kurā izofermenta alēlē atrodas gēns. Atkarībā no tā aktivitātes cilvēki tiek iedalīti četrās grupās:

- Lēnie metabolizētāji – neliela vai vispār nav aktivitātes;
- Vidējie metabolizētāji – aktivitāte ir nedaudz zemāka par normālu;
- Ātrie metabolizētāji – viena vai divas funkcionālās alēles;
- Ļoti ātrie metabolizētāji – vairākas no CYP450 2D6 gēnu kopijām ir izteiktas, tāpēc enzīma funkcijas ir pastiprinātas [20].

Cilvēks ar divām CYP450 2D6 nefunkcionālām alēlēm tiek uzskatīts par lēnu medikamentu metabolizētāju, bet ar vienu vai divām funkcionālām alēlēm par ātro metabolizētāju, savukārt ļoti ātrie metabolizētāji ir tie, kuriem ir vairākas CYP450 2D6 gēnu kopijas vai arī tās ir pastiprināti aktīvas [20].

Enzīma ģenētiskā mainība ir klīniski nozīmīga. Kodeīns terapeitiskās devās ir neefektīvs aptuveni 7 līdz 10% baltās rases pārstāvjiem, kas ir lēnie metabolizētāji ar nefunkcionējošām alēlēm, jo tajās ir notikusi vienas bāzes apmaiņa (CYP450 2D6 * 4, * 7 un * 8) vai delēcijas (CYP450 2D6 * 3 un *6). Savukārt ļoti ātrajiem metabolizētājiem kodeīna lietošana var izraisīt pastiprinātu morfīna daudzuma pieaugumu, jo kodeīns tiks straujāk metabolizēts [13,21,22].

1.2. tabula

Ļoti ātro metabolizētāju sastopamība dažādās populācijās, % [21,10].

Populācija	Sastopamība %
Āfrikāņi/ etiopieši	29
Afroamerikāņi	3,4 - 6,5
Aziāti	1,2 - 2
Baltās rases pārstāvji	3,6 - 6,5
Grieķi	6
Ungāri	1,9
Ziemeļeiropieši	1 - 2

Kodeīna analgētiskais efekts ir atkarīgs no CYP450 2D6 aktivitātes. Kādā pētījumā piedalījās 85 gadus veca baltās rases sieviete, kurai bija veikta gūžas operācija. Viņai bija kodeīna nepanesamība. Izpaudās tādi blakus efekti kā nelaba dūša un vemšana. Šī sieviete piekrita piedalīties pētījumā, kur tika noteikts viņas CYP450 2D6 genotips. Atklājās, ka viņa bija CYP2D6*4/*6 - lēnā metabolizētāja. Pacientei bija problēmas ar vairākiem opioīdu pretsāpju medikamentiem, taču zinot genotipu, ārsti varēja pielāgot medikamentus sekmīgai terapijai [23].

1.7. Kodeīna ekskrecija

Kodeīns un tā metabolīti gandrīz pilnībā tiek izvadīti caur nierēm kā glikuronoīdi. Tā pusizvadīšanas laiks veselam pieaugušam cilvēkam ir no 3 līdz 5 stundām. Nieru darbības traucējumu gadījumā pat no 9 līdz 18 stundām. Eliminācija ir lēnāka gados vecākiem cilvēkiem. 86% no kodeīna izdalās ar urīnu 24 stundu laikā, galvenokārt kā norkodeīns, glikuronoīdi un morfīns. Neliels daudzums metabolītu ir atrasts fēcēs [19].

Kodeīns izdalās arī mātes pienā, kur tas sasniedz 2,5 reizes lielāku koncentrāciju nekā mātes plazmā. Pusizvadīšanas laiks ir 3 stundas [19,24,25].

1.8. Kodeīna toksiskā iedarbība

Kodeīns ir iekļauts II sarakstā, kurā uzskaitītas ļoti bīstamās narkotiskās vielas un tām pielīdzinātās psihotropās vielas un zāles, kuras atļauts izmantot medicīniskiem un zinātniskiem mērķiem. Tādēļ pirms zāļu gatavošanas, kuru sastāvā tiek iekļauts kodeīns, rūpīgi ir jāpārbauda, vai netiks pārsniegta noteiktā kodeīna diennakts un reizes deva [26]. Noteiktā kodeīna reizes deva pieaugušam cilvēkam ir 0,1 g, savukārt diennakts deva ir 0,3 g [27].

2001. gadā reģistrēti divi letāli iznākumi, kas attiecināmi uz kodeīna lietošanu kombinācijā ar citiem medikamentiem. Pēdējo desmit gadu laikā ir pieaudzis neatliekamās medicīniskās palīdzības izsaukumu skaits, kas ir saistīti ar narkotisko vielu nepareizu vai ļaunprātīgu izmantošanu. DAWN (Drug Abuse Warning Network) ziņo, ka 2011. gadā ASV vairāk nekā 1,2 miljoni neatliekamās palīdzības izsaukumu ir saistīti ar recepšu medikamentu nepareizu vai ļaunprātīgu izmantošanu. 29 % no šiem izsaukumiem ir saistīti ar opioīdu recepšu medikamentu izmantošanu [19, 28].

Kodeīns ir aptuveni 60 % spēcīgāks lietojot to per os nekā intramuskulāri. Devu pielāgo atbilstoši nieru mazspējas smaguma pakāpei. Deva tiek samazināta par 25 % pacientiem,

kuriem glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir no 10 līdz 50 mL/ minūtē, bet par 50 %, pacientiem, kuriem GFĀ ir mazāks par 10 mL/ minūtē [19].

Dažādos literatūras avotos var atrast dažādas kodeīna diennakts devas. Latvijā ir noteikts, ka diennakts deva ir 240 mg, savukārt deva virs 240 mg jau tiek uzskatīta par toksisko devu pieaugušam cilvēkam [10]. Savukārt bērnam deva virs 5mg/kg kodeīna var izsaukt respiratoro nomākumu. Pieaugušajiem, norijot 7 līdz 14 mg/kg kodeīna, var izraisīt nāvi. Savukārt bērniem, lietojot vairāk nekā 1 mg/kg, var rasties dažādi blakus simptomi. Bērni var uzrādīt paaugstinātu jutību pret kodeīna iedarbību [19,29].

Kodeīna toksiskā deva var izraisīt izteiktu miegainību, bezsamaņu, lēnu un seklu elpošanu, pārmērīgi sašaurinātas acu zīlītes, cianozi, vāju pulsu, hipotensiju, dažos gadījumos plaušu tūsku, spasticitāti un muskuļu raustīšanos. Toksiskā deva var izsaukt arī halucinācijas, trīci, nekontrolējamus muskuļu kustības, depresiju, ādas izsitumus un nātreni. Galvenais un visbīstamākais radītais toksiskais efekts ir elpošanas nomākums. Nāve no elpošanas mazspējas var iestāties 2 līdz 4 stundas pēc orālas devas uzņemšanas [19].

Ja ir notikusi akūta, smaga saindēšanās ar kodeīnu, nekavējoties jācenšas pacientam nostabilizēt elpošanu. Pie pilnas samaņas esošam pacientam var tikt apsvērta iespēja par kuņģa skalošanu, ja ir pagājusi stunda vai līdz divām stundām, pēc saindēšanās ar kodeīnu. Savukārt caurejas līdzekļu lietošana vairāk netiek ieteikta [19].

Ieteicamākais pretlīdzeklis cīņā ar saindēšanos ir naloksons. To lieto 0,4 mg lielā devā, intravenozi, bet bērniem 0,01 mg/kg [19,30].

Kodeīna letālās devas, kas iegūtas eksperimentos uz dzīvniekiem, ir:

- LD₅₀ (orāli) žurkām 427 mg/kg;
- LD₅₀ (intravenozi) žurkām 75 mg/kg;
- LD₅₀ (subkutāni) žurkām 229 mg/kg.

Savukārt kodeīna fosfāta letālās devas ir:

- LD₅₀ (orāli) žurkām 266 mg/kg;
- LD₅₀ (intravenozi) žurkām 54 mg/kg;
- LD₅₀ (subkutāni) žurkām 365 mg/kg;
- LD₅₀ (intramuskulāri) žurkām 208 mg/kg [29].

1.9. Kodeīna atkarība un abstinences sindroms

Hroniska kodeīna lietošana var izraisīt atkarību. Šajā gadījumā var īpaši novērot pārmērīgi sašaurinātas acu zīlītes, garastāvokļa maiņas, nogurumu, ēstgribas zudumu. Tajā

pašā laikā literatūrā tiek minēti gadījumi, kad netiek novērotas nekādas ārējas pazīmes, kas liecinātu par atkarības rašanos [19].

Pēc kodeīna lietošanas var rasties abstinences sindroms, kas izpaužas ar pārmērīgu žāvāšanos, lakrimāciju (acu asarošanu), pilomotorām reakcijām, smagiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem vai krampjiem, vemšanu, caureju vai aizcietējumu, svīšanu, drudzi, drebuļiem, palielinātu elpošanas intensitāti, bezmiegu, trīci, zīlīšu paplašināšanos un mialģiju [19,31].

Pacientiem ar zemu CYP450 2D6 aktivitāti var būt mazāks risks ciest no kodeīna atkarības, jo tas lēnāk metabolizēsies par morfīnu [31]. Atkarības ārstēšanā no kodeīna var izmantot tā CYP450 2D6 inhibitorus, piemēram, fluoksetīnu [17].

1.10. Kodeīna mutagenitāte, kancerogenitāte un teratogenitāte

Nav ziņojumu par to, ka kodeīns būtu mutagēns vai kancerogēns [32,33]. Taču ir pierādījumi, ka kodeīns ir teratogēns, jo tas spēj šķērsot placentāro barjeru, tādējādi grūtniecības laikā tas var ietekmēt augļa attīstību. Visbiežāk var rasties hidrocefālija, sirds slimības, muskuļu un skeleta anomālijas, plaušu defekti un citas iedzimtas kaites. Tādēļ grūtniecēm pirms kodeīna ārstēšanās kursa uzsākšanas ir jākonsultējas ar ārstu [34,35,36].

1.11. Kodeīna terapeitiskās devas

Latvijā kodeīna un tā sāļu terapeitiskās devas pieaugušam cilvēkam un bērniem, kuri vecāki par 12 gadiem ir 8 mg (analgētiskais efekts) pa 1-2 tabletēm ik pēc 6 stundām, ne vairāk kā 8 tabletes 24 stundu laikā. Savukārt, ja lieto medikamentu, kur kodeīna deva ir 30 mg, tad pieaugušam cilvēkam drīkst lietot pa 1-2 tabletēm līdz četrām reizēm dienā ar 6 stundu intervālu. Devu 2 tabletes drīkst lietot tikai tie indivīdi, kuru ķermeņa masa ir 60 kg un vairāk, protams, nepārsniedzot maksimālo dienas devu 8 tabletes. 12 līdz 18 gadus veci bērni - 1-2 tabletes četras reizes dienā ar 6 stundu intervālu. Deva atkarīga no ķermeņa masas (0,5-1 mg/kg). 2 tabletes var lietot tikai tie bērni, kuru ķermeņa masa ir 60 kg un vairāk. 60-120 mg lielas devas drīkst lietot pieaugušie un bērni no 12 gadu vecuma, pa tabletei ar 12 stundu intervālu. Gados vecākiem pacientiem devas būtu jāsamazina. Bērni, kuri ir jaunāki par 12 gadiem, kodeīnu nedrīkst lietot opioīdu toksicitātes riska dēļ.

Terapeitiskā pretklepus deva pieaugušajiem un bērniem, kuri vecāki par 12 gadiem, ir 15 mL sīrupa trīs reizes dienā, bet bērniem no 6 gadu vecuma - pa 5 mL trīs reizes dienā. Vienīgais Latvijā reģistrētais kodeīnu saturošais medikaments, kuru drīkst lietot bērni no 4 gadu vecuma ir Tusipīna pretklepus sīrups. Deva ir pa 5 mL sīrupa trīs reizes dienā [10].

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Kodeīnu saturošo, bezrecepšu un recepšu, medikamentu aprites analīze

Kodeīnu saturošo medikamentu aprite tika pētīta A/S Sentor Farm aptiekas, Rīgā, „Mēness aptiekā - 11” par 2011., 2012. un 2013. gadu. Analīzei tika ņemta informācija no pavadzīmēm par kodeīna saturošo medikamentu, bezrecepšu un recepšu, pasūtījumu katrā mēnesī. Tika apkopota informācija par skaitu un cenām.

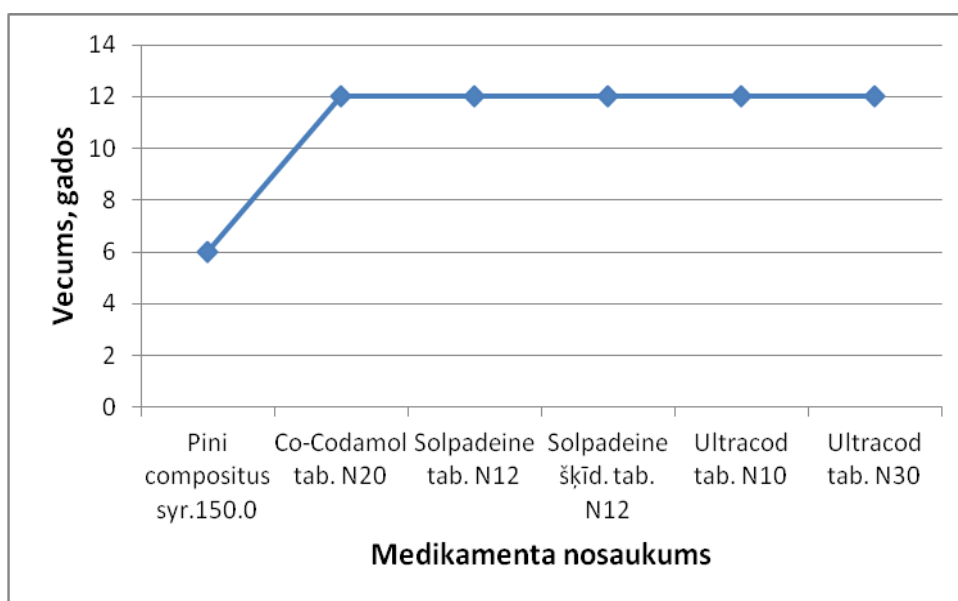
Iegūtie dati tika apstrādāti, izvērtēti un apkopoti datu apstrādes programmā MS Office Word un MS Office Excel 2007.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

3.1. Kodeīnu saturošo, bezrecepšu un recepšu, medikamentu salīdzinājums pēc to sastāva

3.1.1. Kodeīnu saturošo, bezrecepšu un recepšu, medikamentu salīdzinājums atkarībā no ieteicamās lietotāju vecuma grupas

Salīdzinot kodeīnu saturošo medikamentu, bezrecepšu un recepšu, vecuma grupas (3.1. att.), kurās ir atļauts lietot dotās zāles, var secināt, ka jau no 6 gadu vecuma var lietot pretklepus sīrupu, taču vecuma grupā no 6 līdz 12 gadiem šī preparāta lietošana ir rūpīgi jāizvērtē, jo var rasties nevēlami efekti dēļ mainīgā un neparedzamā kodeīna metabolisma līdz morfīnam. Var secināt, ka pārsvarā visi medikamenti ir lietojami no 12 gadu vecuma, tai skaitā arī recepšu medikaments *Ultracod*.

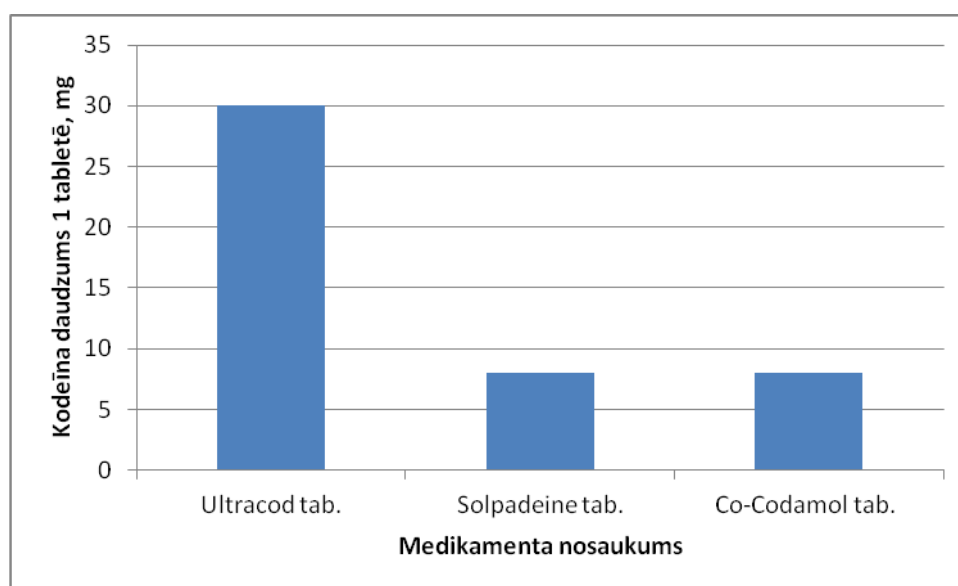


3.1. att. Bezrecepšu un recepšu medikamentu pielietojums pa vecuma grupām

3.1.2. Bezrecepšu un recepšu medikamentu sastāvs atkarībā no kodeīna devas

Analizējot kodeīna devas (skat. 3.2. att.), pretspēju medikamentos, kuri ir sastopami „Mēness - 11” aptiekā, tika noskaidrots, ka bezrecepšu medikamentu *Solpadeine* un *Co-Codamol* sastāvā ir vismazākais kodeīna daudzums 1 tabletē – 8 mg. Savukārt vislielākā deva ir recepšu zālēs *Ultracod* - 30 mg/tab. Tātad var secināt, ka recepšu medikamentos salīdzinājumā ar bezrecepšu ir 4 reizes augstāka kodeīna terapeitiskā deva. Līdz ar to pacientam nepareizi tos lietojot ir lielāka varbūtība pārdozēt kodeīnu. Kaut arī *Solpadeine* un *Co-Codamol* sastāvā ir tikai 8 mg, tomēr farmaceita pienākums ir brīdināt pacientu par lietošanu. Tas ir maksimāli 8 tabletes dienā un nelietot ilgstoši, jo var rasties atkarība.

Diagrammā netika iekļauts *Pini compositus syr.*, jo tas ir vienīgais aptiekā pieejamais pretklepus sīrups, kas satur kodeīnu - 3 mg/5mL. Pieaugušam cilvēkam diennakts deva ir 45 mL, kas atbilst 27 mg kodeīna, savukārt vienā lietošanas reizē (15 mL), tiek uzņemti 9 mg [10].



3.2. att. Bezrecepšu un recepšu medikamentu salīdzinājums atkarībā no kodeīna daudzuma 1 tabletē

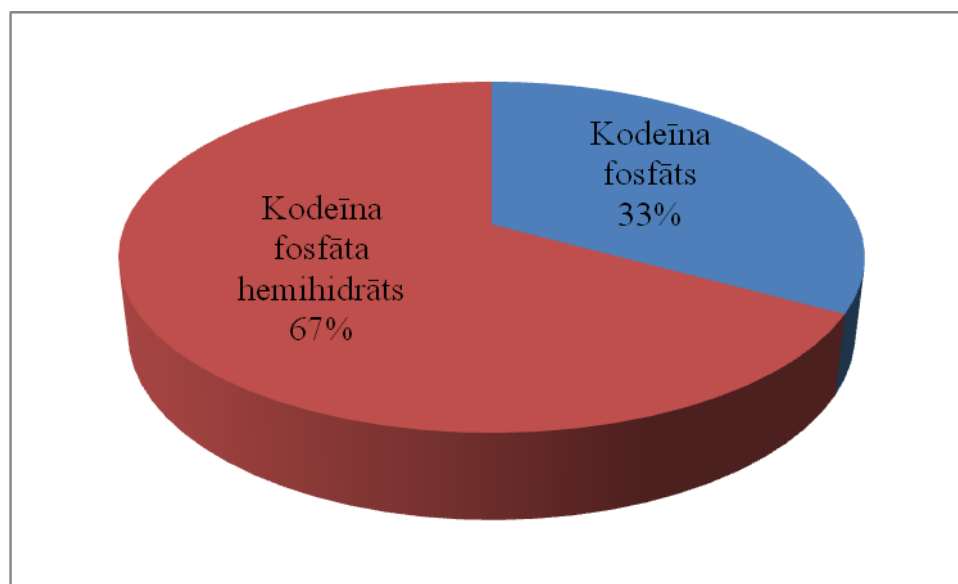
3.1.3. Bezrecepšu un recepšu medikamentu sastāvs atkarībā no kodeīna sāls veida tajā

Latvijas medicīniskajā praksē kodeīnu lieto fosfātu sāls veidā. Piemēram, kodeīna fosfāts, kodeīna fosfāta hemihidrāts, kā arī dihidrokodeīna tartrāts. „Mēness - 11” aptiekas veiktajā medikamentu aprites analizē, tika secināts, ka aptieka neiepērk, *DHC Continus 60/90/120 mg tab.*, jo to uzglabāšanai nav speciālas atļaujas.

Pēc Latvijas Zāļu reģistra datiem, šīs ir stingras uzskaites recepšu medikaments. Tās ir ilgstošas darbības tab., kuru sastāvā ir dihidrokodeīna tartrāts. To pretsāpju darbība ir lielāka nekā kodeīnam, bet mazāka kā morfīnam [10,11].

Analizējot „Mēness - 11” aptiekā esošos medikamentus, var secināt, ka visbiežāk sastopams ir kodeīna fosfāta hemihidrāts (skat. 3.3.att.), 67 % gadījumu. Tas ir indicēts pacientiem no 12 gadu vecuma. Sastopams gan bezrecepšu, piemēram, *Solpadeine tab. un šķīdināmās tab.*, *Co-Codamol tab.*, gan recepšu medikamentu sastāvā, piemēram, *Ultracod tab.*

Mazāk sastopams ir kodeīna fosfāts, kas ir 33 % (skat. 3.3. att.). To var lietot mazākās devās arī bērni, kas jaunāki par 12 gadiem. Tas ir atrodams *Pini compositus syr.* sastāvā.



3.3. att. Aktīvo vielu salīdzinājums

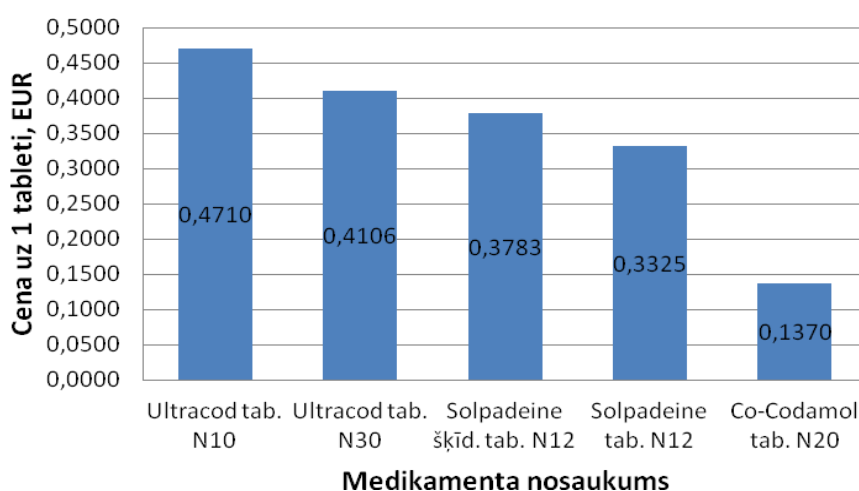
3.2. Bezrecepšu un recepšu tablešu cenu salīdzinājums par 1 tableti 2013. gadā

Analizējot bezrecepšu un recepšu tablešu cenas par 1 tableti, EUR (Ls) ar dažādu skaitu iepakojumā, tika secināts, ka vislētākās bezrecepšu zāles ir *Co-Codamol* N20 - 0,1370 EUR/tab. (0,0960 Ls), kā nākamās ir *Solpadeine tab.* N12 – 0,3325 EUR/tab. (0,2337 Ls) un šķīd. tab. N12 – 0,3783 EUR/tab. (0,2659 Ls). Visdārgākās ir recepšu zāles *Ultracod* N10 – 0,4710 EUR/tab. (0,3310 Ls). Savukārt šis pats medikaments ar N30 – 0,4106 EUR/tab. (0,2886 Ls), ir lētāks par N10, taču dārgāks nekā bezrecepšu pieejamie medikamenti (skat. 3.4. att.). Medikamentu oriģinālo iepakojumu cenas skat. 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Medikamentu cenas

Medikamenta nosaukums	Viena oriģināla cena, EUR (Ls)	Cena par 1 tableti, EUR (Ls)
Ultracod tab. N30	12,32 (8,66)	0,4106 (0,2886)
Ultracod tab. N10	4,71 (3,31)	0,4710 (0,3310)
Solpadeine tab. N12 (šķīd.)	4,54 (3,19)	0,3783 (0,2659)
Solpadeine tab. N12	3,99 (2,80)	0,3325 (0,2337)
Co-Codamol tab. N20	2,74 (1,93)	0,1370 (0,0960)



3.4. att. Bezrecepšu un recepšu medikamentu cena par 1 tableti

3.3. Kodeīnu saturošo medikamentu aprites analīze par 2013., 2012., 2011.gadu

3.3.1. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums pa mēnešiem 2013. gadā

3.2. tabula

Medikamentu oriģinālo iepakojumu aprīte 2013. gadā

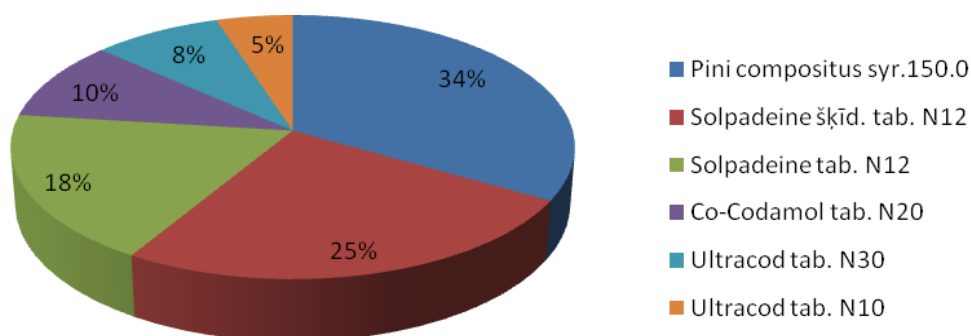
Medikamenta nosaukums Mēnesis	Co-Codamol tab.N20	Pini compositus syr.150 mL	Solpadeine tab.N12	Solpadeine tab.N12 (šķīst.)	Ultracod tab.N10	Ultracod tab.N30
Janvāris	19,50	86	24	20,33	14	12
Februāris	17	100	38	25,50	10	10,33
Marts	12,50	69	35	39,25	11	12,33
Aprīlis	15,50	57	27	23,50	5	11,67
Maijs	10	25	17	30,50	0	8,33
Jūnijs	13	20	10	22,83	7	9,33
Jūlijs	13	15	15	46,17	4	9,33
Augusts	9,50	15	29	34	3	9,67
Septembris	6,50	39	22	51,67	6	14
Oktobris	22	42	15	31,83	9	12,33
Novembris	8	33	31	41,17	9	11,67
Decembris	11,50	40	34	40,33	2	14
Kopā: 1618,07 (oriģināli)	158 (10%)	541 (34%)	297 (18%)	407,08 (25%)	80 (5%)	134,99 (8%)

Latvijas aptiekās ir sastopami gan bezrecepšu, gan recepšu kodeīnu saturoši medikamenti. To aprītei 2013. gadā tika apkopota informācija par pārdoto oriģinālo iepakojumu skaitu pa mēnešiem (skat. 3.2. tab.). Kopumā šajā gadā tika pārdoti 1618,07 oriģināli. Analizējot iegūto informāciju, tika secināts, ka, no bezrecepšu medikamentiem pieprasītākais ir pretklepus sīrups *Pini compositus*, kas atbilst 34% no pārdoto oriģinālo iepakojumu kopskaita. Aptiekas darbinieki ir novērojuši, ka aptiekā bieži vien iegriežas personas, kas šos preparātus nelieto atbilstoši indikācijām, bet gan varētu izmantot

ļauņprātīgiem nolūkiem. Kāds vīrietis katru nedēļu pirka *Pini compositus* pa 2 oriģināliem vienā reizē.

Starp bezrecepšu pretspāņu medikamentiem pārdotākās ir *Solpadeine šķīd. tab. N12* – 25% (407,08 oriģināli). Kā nākamās ir *Solpadeine tab. N12* – 18% (297 iepakojumi). To var izskaidrot ar ūdenī šķīdināmo tablešu ātrāku iedarbību un līdz ar to ātrāk tiks mazinātas sāpes. Vismazāk pārdotākās ir *Co-Codamol tab. N20* – 10% (158 oriģināli) (skat. 3.5. att.). Ienākot aptiekā, cilvēks šo medikamentu neredz, jo tas ir novietots skapītī. Pacienti parasti to iegādājas, kad to ir ieteicis ārsts vai farmaceits. *Co-Codamol* apriņi vairāk ietekmē ārsti un farmaceiti nekā paši cilvēki.

Starp recepšu medikamentiem aptiekā pārdotākais ir *Ultracod N30* – 8% (134,99 oriģināli). Mazāk pirktas ir *Ultracod N10* – 5% (80 iepakojumi) (skat. 3.5. att.). Tas ir tāpēc, ka *N30* ir izdevīgāks cenas dēļ, jo viena oriģinālā iepakojuma cena ir 12,32 EUR (8,66 Ls), bet viena tablete maksā 0,4106 EUR (0,2886 Ls). Savukārt *N10* viena tablete maksā 0,4710 EUR (0,3310 Ls) (skat. 3.1. tab.).



3.5. att. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījuma salīdzinājums 2013. gadā

3.3.2. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums pa mēnešiem par 2012. gadu

3.3. tabula

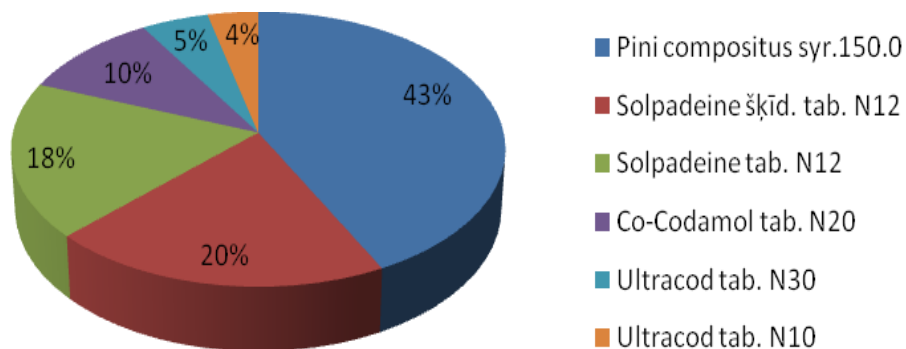
Medikamentu oriģinālo iepakojumu aprīte 2012. gadā

Medikamenta nosaukums Mēnesis	Co-Codamol tab.N20	Pini compositus syr.150.0	Solpadeine tab.N12	Solpadeine tab.N12 (šķīd.)	Ultracod tab.N10	Ultracod tab.N30
Janvāris	7,50	53	8	10,83	1	1
Februāris	11	54	10	15	2	1,33
Marts	4,50	37	27	17,17	2	0,67
Aprīlis	12	38	17	18,33	5	3
Maijs	9	28	9	9,67	4	3
Jūnijs	3	26	14	14,33	3	3
Jūlijs	8	25	15	20,67	2	2
Augusts	11	24	15	24	3	5
Septembris	5	45	26	24,33	2	8
Oktobris	18	43	25	18	8	11
Novembris	10	43	24	18	9	9
Decembris	22,50	85	26	45,92	3	11
Kopā 1176,75 (oriģināli)	121,50 (10%)	501 (43%)	216 (18%)	236,25 (20%)	44 (4%)	58 (5%)

Tika apkopota 2012. gada kodeīnu saturošo medikamentu aprīte laika posmā no 01.01.2012. līdz 31.12.2012. Kopumā par gadu tika pārdoti 1176,75 oriģināli (skat. 3.3. tab.). Analizējot iegūto informāciju, var secināt, ka *Pini compositus* ir pārdotākais kodeīnu saturošais medikaments – 43% (501 iepakojums).

Salīdzinot bezrecepšu pretsāpju medikamentus, pieprasītākās ir *Solpadeine šķīd. tab. N12* – 20% (236,25 oriģināli). Mazāk pieprasītas, bet arī ļoti labi pirktas ir *Solpadeine tab. N12* – 18% (216 iepakojumi). Tas ir par 20,25 oriģinālajiem iepakojumiem mazāk viena gada laikā. No bezrecepšu pretsāpju zālēm aptuveni uz pusi mazāk pārdotas ir *Co-Codamol tab. N20* – 121,50 oriģināli (10%), salīdzinājumā ar *Solpadeine šķīd. tab.* (skat. 3.6. att.).

Analizējot *Ultracod* pieprasījumu, pirtāks ir iepakojums pa N30 – 58 oriģināli (5%), bet mazāk pirtāks ir N10 – 44 iepakojumi (4%) (skat. 3.6. att.). 2012. gadā N10 tika pārdoti par 14 oriģināliem mazāk. Kodeīnu saturošo recepšu medikamentu apriti ietekmē ārsti.



3.6. att. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījuma salīdzinājums 2012. gadā

3.3.3. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums pa mēnešiem par 2011. gadu

3.4. tabula

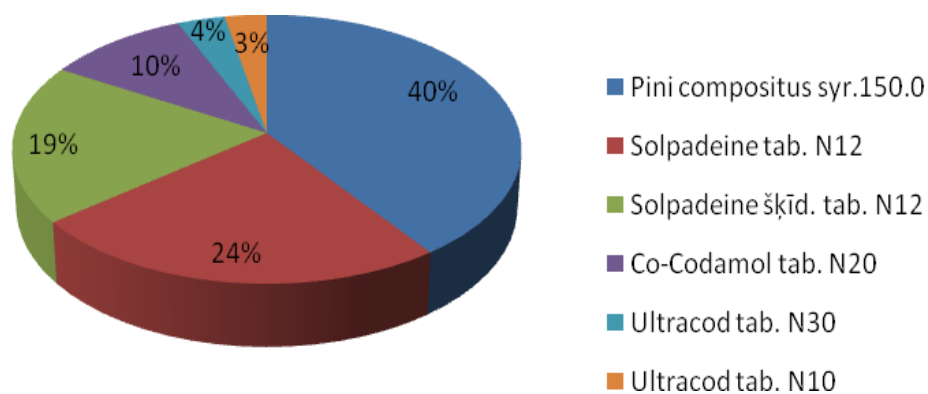
Medikamentu oriģinālo iepakojumu aprīte 2011. gadā

Medikamenta nosaukums Mēnesis	Co-Codamol tab.N20	Pini compositus syr.150.0	Solpadeine tab.N12	Solpadeine tab.N12 (šķīd.)	Ultracod tab.N10	Ultracod tab.N30
Janvāris	7,50	58	26	20,50	4	5
Februāris	11	30	17	19,67	1	2,67
Marts	12,50	32	22	18,92	2	2,67
Aprīlis	5,50	25	24	15,83	3	1
Maijs	10,50	29	29	18,17	2	1,67
Jūnijs	4	13	31	15,42	3	3
Jūlijs	2,50	13	23	23,83	0	2
Augusts	4	11	12	18,50	2	2,33
Septembris	10	47	22	12,67	4	3,67
Oktobris	15	52	1	5,67	3	4
Novembris	2	44	18	8,33	4	4,67
Decembris	17	47	17	14,17	2	1,33
Kopā 1000,19 (oriģināli)	101,50 (10%)	401 (40%)	242 (24%)	191,68 (19%)	30 (3%)	34,01 (4%)

Apkopojot 2011. gada kodeīnu saturošo medikamentu aprīti, iegūtie rezultāti rāda, ka gada laikā ir pārdoti 1000,19 oriģināli (skat. 3.4. tab.). Pieprasītākais medikaments ir *Pini compositus syr.* – 40% jeb 401 oriģināls.

Starp bezrecepšu pretšāpju medikamentiem vispārdotākās ir *Solpadeine tab. N12* – 24% (242 oriģināli). Mazāk pieprasītas ir *Solpadeine šķīd. tab. N12* – 19% (191,68 iepakojumi). Savukārt vismazāk pirtās ir *Co-Codamol tab. N20* – 10%, kas ir 101,50 oriģināli (skat. 3.7. att.).

Starp recepšu medikamentiem vispārdotākās ir *Ultracod tab. N30* – 34,01 oriģināls (4%), bet tās pašas zāles ar *N10* – 30 oriģināli (3%) (skat. 3.7. att.). Kā jau iepriekš rakstīts, šo zāļu apgrozījumu ietekmē ārsti.



3.7. att. **Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījuma salīdzinājums 2011. gadā**

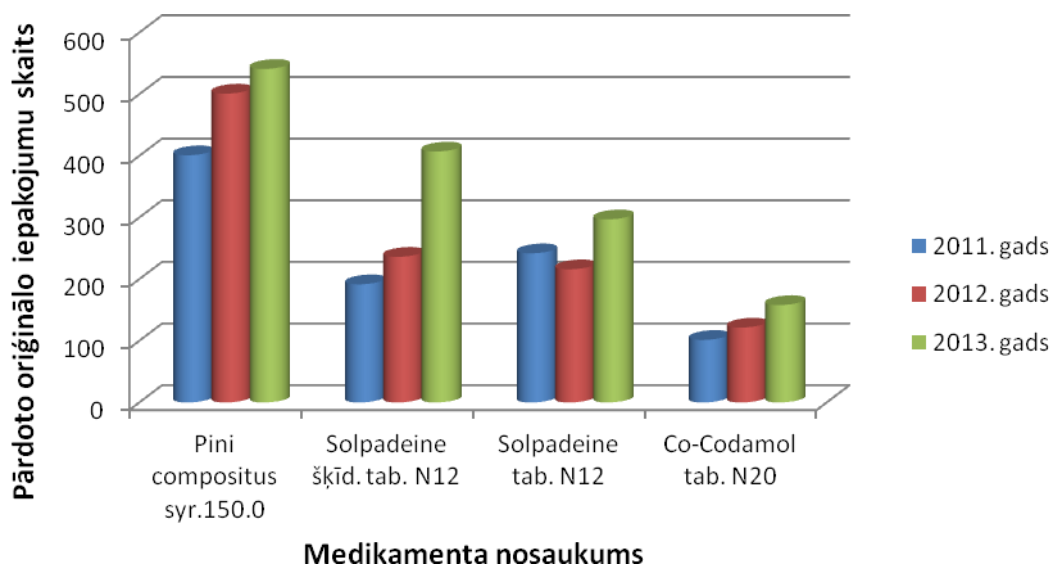
3.4. Kodeīnu saturošo medikamentu aprites salīdzinājums no 2011. līdz 2013. gadam

3.4.1. Kodeīnu saturošo bezrecepšu medikamentu aprite no 2011. līdz 2013. gadam

Analizējot iegūtos datus, var secināt, ka triju gadu laikā pārdotākais kodeīnu saturošais bezrecepšu medikaments ir sīrups *Pini compositus* (skat. 3.8. att.). Tā pārdotais iepakojumu skaits pa gadiem: 2011. – 401; 2012. – 501; 2013 – 541, tātad ar katru gadu pieprasījums pēc tā ir audzis. Šī tendence ir novērojama arī citiem bezrecepšu kodeīnu saturošiem medikamentiem, izņemot *Solpadeine tab. N12*, kad 2012. gadā salīdzinājumā ar 2011. gadu pieprasījums pēc tām ir samazinājies, taču 2013. gadā pārdoto iepakojumu skaits atkal ir palielinājies.

Samērā liels pieprasījuma pieaugums ir vērojams 2013. gadā pretsāpju medikamentam *Solpadeine šķīd. tab. N12*. Salīdzinājumā ar 2012. gadu tas ir palielinājies par 170,83 oriģināliem, bet 2011. gadu – 215,40 oriģināliem.

Iegūtie dati rāda, ka vismazāk pirktais pretsāpju medikaments ir *Co-Codamol tab.* 2011. gadā – 101,50, bet 2012. gadā – 121,50 un 2013. gadā – 158 oriģinālie iepakojumi.



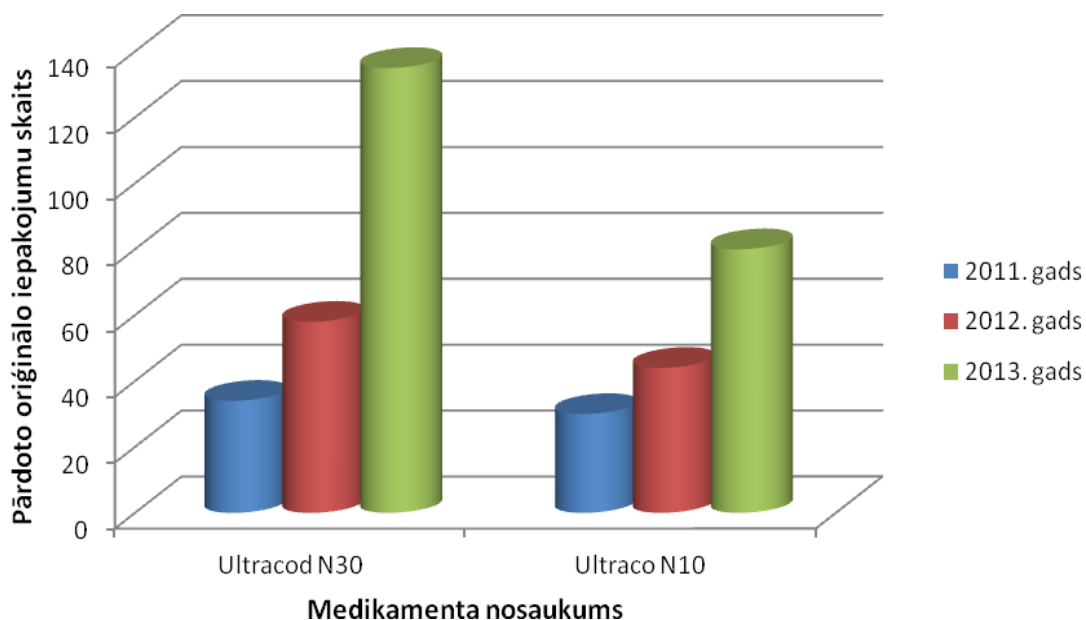
3.8. att. Bezrecepšu medikamentu aprites salīdzinājums

3.4.2. Kodeīnu saturošo recepšu medikamentu aprīte no 2011. līdz 2013. gadam

Vienīgais pieejamais no kodeīnu saturošiem recepšu medikamentiem „Mēness - 11” aptiekā ir *Ultracod*. Analizējot iegūto informāciju, var secināt, ka 2011., 2012., 2013. gadā pieprasītāks ir iepakojums, kas satur 30 tabletes nevis iepakojums, kurā ir 10 tabletes. Apskatot 3.9. att. ir redzams, ka laika posmā no 2011. gada līdz 2013. gadam pārdoto oriģinālu daudzums pieaug.

Vislielākais pieprasījums pēc N30 ir bijis 2013. gadā, kad tika pārdoti 134,99 oriģināli. Savukārt vismazākais pieprasījums bija 2011. gadā, kad „Mēness - 11” aptiekā tika realizēts 34,01 iepakojums, kas ir par 100,98 oriģināliem mazāk nekā 2013. gadā. Tātad pieprasījums ir pieaudzis aptuveni 4 reizes. 2012. gadā tika realizēti 58 oriģināli.

Ultracod N10 visvairāk tika pārdoti 2013. gadā – 80 iepakojumi. Savukārt 2,6 reizes mazāk 2011. gadā – 30 iepakojumi, bet 2012. gadā – 44 oriģināli. Tas ir tāpēc, ka N30 ir izdevīgāks nekā N10 cenas par vienu tableti dēļ (skat. 3.1. tab.).



3.9. att. Ultracod N30 un N10 aprītes salīdzinājums

3.4.3. Kodeīnu saturošo medikamentu pieprasījuma izmaiņas no 2011. līdz 2013. gadam

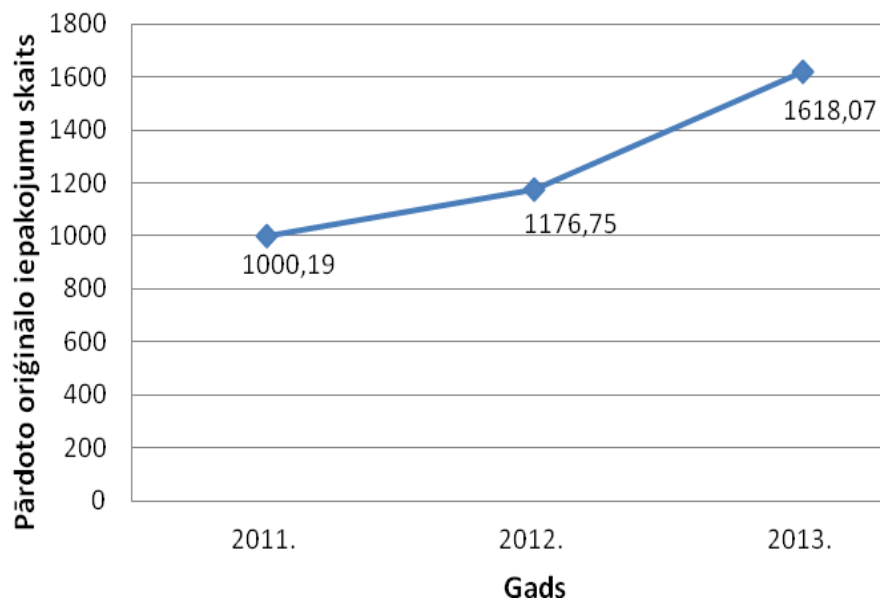
Laika posmā no 2011. līdz 2013. gadam ir pārdoti 3795,01 kodeīnu saturoši medikamenti (skat. 3.5. tab.). 2011. gadā tika pārdoti 1000,19 oriģināli. 2012. gadā pārdošanas apjoms pieauga par 176,56 iepakojumiem, tas ir 1176,75 oriģināli. Savukārt vēl lielāks kāpums notika 2013. gadā, jo tika realizēti 1618,07 kodeīnu saturoši medikamenti (skat. 3.10. att.).

Var secināt, ka triju gadu laikā kodeīnu saturošo medikamentu popularitāte pieaug. Pēc pārdotā apjoma var secināt, ka no medikamentu tirgus tie nepazudīs. Kā viens no iemesliem varētu būt narkomāni, kuri pērk bezrecepšu pretklepus sīrupu *Pini compositus*, lai iegūtu eiforijai līdzīgu stāvokli. Sīrups salīdzinājumā ar tabletēm ir salds un garšīgs.

3.5. tabula

Pārdoto kodeīnu saturošo medikamentu skaits no 2011. līdz 2013. gadam

Medikamenta nosaukums	2011. gads	2012. gads	2013. gads	Kopā (oriģināli)
Pini compositus syr. 150.0	401	501	541	1443
Solpadeine šķīd. tab. N12	191,68	236,25	407,08	835,01
Solpadeine tab. N12	242	216	297	755
Co-Codamol N20	101,50	121,50	158	381
Ultracod N30	34,01	58	134,99	227
Ultracod N10	30	44	80	154
Kopā (oriģināli)	1000,19	1176,75	1618,07	3795,01 (gadā)



3.10. att. Pārdoto kodeīnu saturošo medikamentu oriģinālu aprites salīdzinājums triju gadu laikā

SECINĀJUMI

1. Kodeīnu saturošo medikamentu apgrozījums aptiekā 2011. gadā ir 1000,19; 2012. gadā – 1176,75; 2013. gadā – 1618,07 oriģināli. Triju gadu laikā ir realizēti 3795,01 oriģināli.
2. Pieprasītākais kodeīnu saturošais medikaments triju gadu laikā ir *Pini compositus* pretklepus sīrups (1443 oriģināli). Tas ir vienīgais no kodeīnu saturošiem sīrupiem „Mēness - 11” aptiekā.
3. a) Bezrecepšu pretsāpju medikamentu grupā pieprasītākās ir *Solpadeine šķīd. tab.*, bet cenā par 1 tableti ir vienas no dārgākajām – 0,3783 EUR (0,2659 Ls). Tām ir ātrāka iedarbība nekā *Solpadeine tab.*
b) *Co-Codamol N20* ir vismazāk pieprasītais pretsāpju medikaments.
4. Starp recepšu medikamentiem pieprasītāks ir *Ultracod N30* nekā *N10* dēļ cenas par 1 tableti – 0,4106 EUR (0,2886 Ls).
5. Kodeīnu saturošo preparātu dinamikā triju gadu laikā ir novērojams pieaugums, 2014. gadā tam nevajadzētu samazināties.

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību bakalaura darba vadītājai Dr. farm Kristīnei Salenieci par padomu sniegšanu, sapratni un ieguldīto laiku. Kā arī pateicos „Mēness – 11” aptiekas vadītājai un kolektīvam.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. Opioid Chemistry Stats [tiešsaiste]. – [atsauce 09.04.14]. Pieejams: <http://www.heroinhelper.com/curious/chemistry/stats.shtml>
2. Compound Summary for: Codeine [tiešsaiste]. – [atsauce 09.04.14]. Pieejams: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/codeine>
3. Drugs.com: Codeine [tiešsaiste]. – [atsauce 09.04.14]. Pieejams: <http://www.drugs.com/codeine.html>
4. **Lide, D.R.** *CRC Handbook of Chemistry and Physics. 79th ed.* Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1998-1999., p. 8-56
5. **Sanggil, C., Suncheon, K., Chul, L., et al.** *Species identification of Papaver by metabolite profiling.* Forensic Science International. 2011, N 3, vol. 211, p. 51-60.
6. **Purviņš, I., Purviņa, S.** *Praktiskā farmakoloģija.* 4. izdevums. R.:Zāļu infocentrs, 2011, 204.-205. lpp.
7. **Skutelis, A.** *Farmakoterapija ikdienā.* Rīga, 1999, 132. lpp.
8. **Biksone, G.** *Medikamentozā ārstēšana un aprūpe.* 1. sējums. R.:KERENA, 2002, 69.-71. lpp.
9. **Frost, J., Helland, A., Nordrum, I.S., et al.** *Investigation of morphine and morphine glucuronide levels and cytochrome P450 isoenzyme 2D6 genotype in codeine- related deaths.* Forensic International. 2012, N 3, vol. 220, p. 6-11.
10. Kodeīna saturošo preperātu apraksts zāļu reģistrā, Valsts Zāļu Aģentūra [atsauce 14.04.14]. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/>
11. Zāļu Valsts Aģentūra. Latvijas zāļu reģistrs. Codeini [tiešsaiste]. – [atsauce 09.04.14]. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Codein&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on>
12. **Armstrong, S.C., Cozza, K.L.** *Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II.* Psychosomatics. 2003, N 44, vol. 6, p. 515-20.
13. **Stamer, U.M., Zhang, L., Stüber, F.** *Personalized Therapy in Pain Management: Where do we Stand.* Pharmacogenomics. 2010, N 11, vol. 6, p. 843-864.
14. **Thorn, C.F., Klein, T.E., Altman, R.B.** *Codeine and morphine pathway.* Pharmacogenetics and Genomics. 2009, N 7, vol. 19, p. 556-558.

15. **Gudin, J.** *Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions.* Journal of Pain and Symptom Management. 2012, N 6, vol. 44, p. 4-14.
16. **Vree, T.B., van Dongen, R.T., Koopman-Kimenai, P.M.** *Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine.* Int J Clin Pract. 2000, N 54, vol. 6, p. 395-8.
17. **Fernandes, L.C., Kilicarslan, T., Kaplan, H.L., et al.** *Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6.* J Clin Psychopharmacol. 2002, N 22, vol. 3, p. 326-9.
18. **Kathiramalainathan K., Kaplan H.L., Romach M.K., et al.** *Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability.* J Clin Psychopharmacol. 2000, N 20, vol. 4, p. 435-44.
19. **Dart, C., R.** *Medical Toxicology* (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; pp. 761-762.
20. **The, L.K., Bertilsson, L.** *Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance.* Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2012, N 1, vol. 27, p. 55-67.
21. **Crews, K.R., Gaedigk, A., Dunnenberger H.M., et al.** *Clinical Pharmacogenetics Implementatio Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype.* Clin Pharmacol Ther. 2012, N 2, vol. 91, p. 321-326.
22. **Gasche, Y., Daali, Y., Fathi, M., et al.** *Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism.* N. Engl. J. Med. 2004, N 27, vol. 351, p. 2827-31.
23. **Susce, T.M., Murray-Carmichael, E., Leon, J.** *Response to hydrocodone, codeine and oxycodone in a CYP2D6 poor metabolizer.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006, N 7, vol. 30, p. 1356-1358.
24. **Willmann, S., Edginton, A.N., Coboeken, K., et al.** *Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study.* Clin Pharmacol Ther. 2009, N 6, vol. 86, p. 634-43.
25. **Chang, B.L., Huang M.K.** *Urinary excretion of codeine and morphine following the administration of codeine-containing cold syrup.* J Anal Toxicol. 2000, N 2, vol. 24, p. 133-9.
26. Noteikumi par Latvijā kontrolējamo narkotisko vielu, psihotropo vielu un prekursoru II sarakstu. MK noteikumi Nr. 847, 01.06.2011, Rīga: Ministru cabinet [atsauce 11.04.14]. Pieejams: <http://likumi.lv>
27. **Машковский, М.Д.** *Лекарственные средства.* Харьков: Торсинг, 1997, Издание 13, 148.-149. стр.

28. **Lam, J., Woodall, K.L., Solbeck, P., et al.** *Codeine-related deaths: The role of pharmacogenetics and drug interactions*. Forensic Science International. 2014, vol. 239, p. 50-56.
29. **Baselt, R.** *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* (8th ed.). Foster City CA: Biomedical Publications, 2008; pp. 355–360.
30. **Barnett, V., Twycross, R., Mihalyo, M., et al.** *Opioid Antagonists*. Journal of Pain and Symptom Management. 2014, N 2, vol. 47, p. 341-352.
31. **Chew, M., White, M.J., Somogyi, A.A., et al.** *Precipitated withdrawal following codeine administration is dependent on CYP genotype*. Eur. J. Pharmacol. 2001, N 3, vol. 425, p. 159-164.
32. **Mittal, R., Patil, P.A., Torgal, S.S.** *Screening of codeine, dextromethorphan & dextropropoxyphene for their genotoxicity in Swiss albino mice*. Medical Research. 2009, N 6, vol. 129, p. 676-80.
33. **Brambilla, G., Martelli, A.** *Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals*. Mutation Research. 2009, N 2, vol. 681, p. 209-229.
34. **Koren, G., Cairns, J., Chitayat, D., et al.** *Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother*. Lancet. 2006, N 19, p. 704.
35. **Madadi, P., Koren, G., Cairns, J., et al.** *Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine*. Can Fam Physician. 2007, N 1, vol. 53, p. 33-5.
36. Use of Codeine Products in Nursing Mothers- Questions and Answers [tiešsaiste]. – [atsauce 13.04.14]. Pieejams: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118113.htm>

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „Kodeīnu saturošo medikamentu aprīte Mēness aptiekā - 11” izstrādāts LU medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Solvita Dzene

Rekomendēju darba aizstāvēšanai

Vadītāja: Dr. farm Kristīne Saleniece

Recenzents: docents Jānis Ventīņš

Darbs iesniegts Medicīnas fakultātē

Dekāna pilnvarotā persona: metodiķe Juta Bārtule

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Komisijas sekretāre: