

Sprječavanje pogrešne primjene i zlouporabe kodeina

Pogačić, Andrea; Radovanović, Tessa; Mucalo, Iva; Mirošević Skvrce, Nikica

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2017, 73, 499 - 518**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:786828>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

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



Sprječavanje pogrešne primjene i zlouporabe kodeina

ANDREA POGAČIĆ¹, TESSA RADOVANOVIĆ¹,
IVA MUCALO¹, NIKICA MIROŠEVIĆ SKVRCE²

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,

Centar za primijenjenu farmaciju, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

²Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb

UVOD

Pogrešna uporaba i zlouporaba opioidnih analgetika globalni je javnozdravstveni problem sa značajnim epidemiološkim, ekonomskim i socijalnim posljedicama (1, 2, 3, 4). Kodein je kratkodjelujući opioidni analgetik koji pri produljenom korištenju može izazvati razvoj tolerancije i ovisnost te ima visok potencijal pogrešne uporabe i zlouporabe (5). Zbog široke dostupnosti i različitih razloga uporabe, vrlo je teško procijeniti razmjere njegove zlouporabe i shodno tome intervenirati. Problem široke dostupnosti bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom sve je vidljiviji zbog rastućeg broja dokaza o pogrešnoj uporabi, zlouporabi, ovisnosti i nuspojavama takvih lijekova, čemu pridonosi i nedostatak dokaza o njihovom povoljnom analgetičkom učinku. Laka dostupnost bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom, neinformiranost pacijenata o mogućim rizicima i nuspojavama, nedostatan medicinski nadzor pri uporabi tih lijekova te nestandardizirane ljekarničke intervencije pri njihovom izdavanju razlozi su koji upućuju na potrebu za uvođenjem preventivnih mjera koje bi ljekarnicima omogućile ograničavanje pogrešne uporabe i zlouporabe bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom. Cilj ovog stručnog pregleda je ukazati na neizostavnu ulogu ljekarnika u sprječavanju pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina te predložiti mjere koje bi ljekarnicima mogle omogućiti sprječavanje razvoja kodeinske ovisnosti i nuspojava koje nastaju primjenom izvan odobrenih uvjeta, kako kodeina tako posljedično i drugih djelatnih tvari u multikomponentnim lijekovima (paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatna kiselina, propifenazon).

KODEIN

Kodein je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem koji se primjenjuje u liječenju blage do umjerene boli, a učinak postiže putem μ -opioidnih receptora. Spada u skupinu fenantrenskih derivata te se može sintetizirati metilacijom morfina ili direktnom

ekstrakcijom iz opija (6). Kao jedan od derivata opija dobio je ime po grčkoj riječi za glavicu maka (*kodēia*) (6). Analgetska svojstva kodeina temelje se na njegovoj konverziji u morfin i morfin-6-glukuronid jer je afinitet kodeina za μ -opioidne receptore 200 puta slabiji od afiniteta morfina. Indiciran je za liječenje blage i umjereno teške boli te simptomatsko liječenje neproduktivnog kašlja. Lijekovi s djelatnom tvari kodein indicirani su za liječenje akutne umjerene boli za koju se smatra da ne može biti uklonjena drugim analgeticima kao što je monokomponentni paracetamol ili ibuprofen (7). Preporučena doza kodeina u lijekovima u kojima je kodein jedina djelatna tvar iznosi 30–60 mg svakih 6 sati, prema potrebi, do maksimalne doze od 240 mg kodeina dnevno. Povećanje doze iznad 60 mg, zbog ‘ceiling’ učinka, neće povećati kodeinsku učinkovitost budući da se taj učinak javlja pri dnevnoj dozi od 240 mg (8). U lijekovima koji sadrže više djelatnih tvari preporučena pojedinačna doza kodeina iznosi 10–20 mg, a maksimalna dnevna doza 60 mg. Važno je naglasiti da kodein može uzrokovati ovisnost ako se uzima kontinuirano dulje od 3 dana te se savjetuje izdavanje količine lijeka koja odgovara količini dostatnoj za 3 dana liječenja (7).

Farmakokinetika kodeina

Kodein se najčešće primjenjuje oralnim putem te se dobro apsorbira iz probavnog sustava. Nakon oralne primjene bioraspoloživost mu iznosi 30–40 %, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 1–2 sata. Vrijeme polueliminacije u plazmi iznosi 2,5–3,5 sata, dok analgetički učinak traje 4–6 sati. Ne vezuje se za proteine plazme i ne akumulira u tkivima te prolazi krvno-moždanu barijeru.

Metabolizira se u jetrima i u manjem obimu u mozgu, pretvarajući se u polarne metabolite koji se zatim izlučuju bubregom. Glavni metabolički put predstavlja glukuronidacija u kodein-6-glukuronid pomoću UGT2B7 (50–70 % metabolita kodeina), te N- i O-demetilacija. N-demetilacijom nastaje norkodein (10–15 % ukupnog metabolizma kodeina) putem CYP3A4, a O-demetilacijom glavni aktivni metabolit morfin, putem CYP2D6. Premda je to minorni metabolički put kodeina, vrlo je važan za njegove analgetske učinke. Drugi metaboliti detektirani u ljudi uključuju norkodein-6-glukuronid, normorfin, morfin-6-glukuronid i morfin-3-glukuronid. Čini se da centralni živčani učinci kodeina nisu samo rezultat djelovanja morfina budući da neki klinički učinci kodeina perzistiraju neovisno o stvaranju morfina. Dodatnu aktivnost ima najvjerojatnije kodein-6-glukuronid uz mogući doprinos i norkodeina te osnovnog lijeka. Stoga ne treba zanemariti metabolizam putem CYP3A4 budući da isti može rezultirati stvaranjem aktivnih metabolita koji posjeduju analgetska svojstva. Dodatno, taj glavni metabolički put može biti i pod utjecajem CYP3A4 inhibitora koji mogu pojačati toksične učinke.

Količina morfina nastalog O-demetilacijom kodeina putem CYP2D6 vrlo je varijabilna i može iznositi 0–15 % ukupne biotransformacije kodeina te je pod značajnim genetičkim utjecajem. Upravo stoga važno je obratiti pažnju na genetski polimorfizam

enzima CYP2D6. Tako će u nekih pacijenata, tzv. sporih odnosno slabih metabolizatora učinak biti ograničen te neće iskusiti analgetski učinak kodeina, dok će brzi i vrlo brzi metabolizatori iskusiti intenzivan odgovor na metabolizirani kodein zbog njegove povećane konverzije u morfin. Pri primjeni istih doza kodeina uočene su značajno više koncentracije morfina u vrlo brzih metabolizatora u odnosu na brze metabolizatore. Tako se navodi povećanje izloženosti i za 1,5 puta u vrlo brzih metabolizatora; drugim riječima za vrlo brze metabolizatore doza od 30 mg kodeina imat će iste učinke kao i doza od 45 mg u sporih metabolizatora.

Globalna raspodjela vrlo brzih metabolizatora varira 0,5–1 % u kineskoj i japanskoj populaciji do 29 % u etiopijskoj. U bjelačkoj populaciji učestalost iznosi 1–10 %. Za europske populacije ta je učestalost 1–2 % u sjevernoeuropskim zemljama do 10 % u zemljama mediteranskog područja. U Republici Hrvatskoj ustanovljena je učestalost vrlo brzih metabolizatora od približno 4 % i sporih metabolizatora od približno 3,5 % (9). Učestalost sporih metabolizatora u drugim populacijama iznosi i do 10 %.

Kodein se izlučuje uglavnom urinom kao konjugirani kodein (oko 70 %), kao norkodein ili morfin koji mogu biti u slobodnom ili konjugiranom obliku, normorfin i hidrokodon. Sasvim mali postotak kodeina i njegovih metabolita zamijećeni su u fecesu. Vrijeme polueliminacije iznosi 2–4 sata.

Nuspojave kodeina

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, a uključuje reakcije koje nastaju primjenom lijeka unutar odobrenih uvjeta, kao i one koje nastaju primjenom lijeka izvan odobrenih uvjeta, što obuhvaća medikacijske pogreške, predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije (»off-label«), pogrešnu primjenu i zlouporabu te profesionalnu izloženost (10, 11). Kada je riječ o kodeinu, njegove nuspojave rezultat su djelovanja samog lijeka i njegovih metabolita na opioidne receptore. Budući da je za analgetski učinak kodeina zaslužan njegov metabolit morfin, smatra se da je upravo on odgovoran za nuspojave kodeina. No, postoje dokazi koji upućuju na činjenicu da su neke nuspojave vezane isključivo uz kodein i njegove ostale metabolite (12, 13). Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina, konstipacija, povraćanje, somnolencija i glavobolja (14, 15, 16). Opioidni analgetici, naime, mogu aktivirati kemoreceptor-sku okidačku zonu u mozgu i na taj način dovesti do pojave mučnine i povraćanja (17). Mučnina i povraćanje su nuspojave srednjeg intenziteta, ali i kratkog trajanja zbog brzog razvoja tolerancije te su česte pri oralnim dozama od 30–60 mg (18, 19). S druge strane, konstipacija je dugotrajna nuspojava primjene opioida, a kod redovne uporabe kodeina javlja se već pri dozama 8–16 mg (8, 20). Od ostalih nuspojava ovisnih o dozi navode se promjene raspoloženja, zbunjenost, poremećaji vida, ovisnost, svrbež, mioza, suha usta, bradikardija, retencija urina, seksualna disfunkcija, euforija, disforija, konvulzije, respiratorna depresija, halucinacije, urtikarija i pruritus (21, 22, 23, 24). S ponovljenom primjenom opioida javlja se tolerancija na navedene

učinke. No, postoje izuzetci od pravila pa se tako na neke nuspojave ne razvija tolerancija ili je ona minimalna. Te nuspojave uključuju miozu, konstipaciju i konvulzije. Treba istaknuti miozu, koja je iznimno važna kod prepoznavanja opioidnog predoziranja (17). Najozbiljnija nuspojava primjene kodeina je respiracijska depresija čija je incidencija češća u opioid – naivnih bolesnika kod primjene viših doza opioida (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Stoga je potreban poseban oprez kod istodobne primjene kodeina i alkohola, kao i ostalih depresora središnjeg živčanog sustava, budući da takva interakcija može dovesti do povećanog rizika respiratorne depresije i ostalih nuspojava srednjeg živčanog sustava.

Kodein se često koristi kod liječenja glavobolje i migrene, pogotovo u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim analgeticima i/ili paracetamolom koji se nalaze u bezreceptnom statusu. Pri ponovljenoj dnevnoj uporabi duljoj od 3 dana glavobolje i migrene se mogu pogoršati, odnosno javlja se glavobolja uzrokovana prekomjernom, produljenom i pogrešnom uporabom lijeka. Pri produljenom korištenju viših doza kodeina može doći do razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti (6). Sedacija, osjećaj zadovoljstva, opuštenost, mišićna relaksacija i euforija učinci su kodeina na središnji živčani sustav koji potenciraju pogrešnu uporabu i zlouporabu (21).

Tolerancija

Pri učestaloj primjeni terapijskih doza kodeina postupno dolazi do smanjenja učinkovitosti lijeka, što nazivamo *tolerancijom*, te da bi se postigao početni odgovor, moraju se primjenjivati sve veće doze lijeka. Tolerancija na kodein rezultat je brojnih mehanizama koji uključuju fiziološke prilagodbe receptora, smanjeni afinitet lijeka za opioidne receptore i postupno smanjenje broja receptora na površini stanica (prilagodba naniže; engl. *down-regulation*). To znači da će pacijenti koji su razvili toleranciju na kodein za učinkovitu analgeziju morati uzimati sve više doze lijeka. Isto tako, razvoj tolerancije omogućit će uzimanje viših doza bez opasnosti od razvoja respiratorne depresije koja bi se razvila kod netolerantnih pacijenata (6).

Fizička ovisnost

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

Indiferentnost prema raznim podražajima, sedacija i euforija, koje obično uzrokuju kodein, pridonose njegovoj kompulzivnoj uporabi u sve višim dozama i vremenskom razdoblju duljem od onog koje je medicinski opravdano. Rizik od stvaranja ovisnosti važan je čimbenik kojeg treba uzeti u obzir pri terapijskoj uporabi kodeina. Liječenje ovisnosti o kodeinu mora se provoditi pod medicinskim nadzorom te je slično liječenju ovisnosti o heroinu. Terapijski režimi liječenja opioidne ovisnosti temelje se na potpori pacijenata ovisnih o opioidima te uključuju dugotrajnu opioidima potpomognutu terapiju (eng. *opioid assisted treatment*, OAT), detoksifikaciju, prevenciju relapsa i psihosocijalne intervencije (32). Uporaba nekoliko različitih terapijskih tvari dostupna je u liječenju, stabilizaciji i detoksifikaciji te skupine pacijenata te uključuje oralnu primjenu buprenorfina, kombinaciju buprenorfina i naloksone, lofeksidina i/ili sedativa (benzodiazepina) (32, 33, 34). Potrebno je naglasiti kako je za pozitivan rezultat liječenja kodeinske ovisnosti iznimno bitna i psihosocijalna pomoć te redovita kontrola po završetku liječenja (35, 36).

Za informacije i pomoć vezanu uz zaštitu mentalnog zdravlja, zlorabu psihoaktivnih tvari, prevenciju i liječenje ovisnosti moguće se obratiti Službama za prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti i mentalno zdravlje pri županijskim zavodima za javno zdravstvo (Službe). Popis nadležnih Služba moguće je naći na stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (37). Ljekarnici mogu i izravno uputiti pacijente Službama jer nije potrebna uputnica i liječenje je u potpunosti anonimno.

Zloraba i pogrešna uporaba kodeina

Termini zloraba i pogrešna uporaba često se koriste kao sinonimi, no važno je razlikovati pogrešnu uporabu koja pojednostavljeno predstavlja neispravno korištenje lijeka od zlorabe koja često uključuje korištenje lijeka s ciljem izazivanja određenih učinaka (primjerice euforični učinak izazvan kodeinom). *Pogrešna uporaba* (engl. *misuse*) lijeka uključuje neispravno, ali korištenje lijeka u svrhu liječenja. Takva uporaba implicira korištenje lijeka izvan prihvatljivih smjernica za samoliječenje, u smislu korištenja viših doza i/ili duljeg vremenskog perioda od preporučenog ili neodobrene indikacije. Lijekovi najčešće povezani s visokim rizikom pogrešne uporabe uključuju uglavnom analgetike, antihistaminike, benzodiazepine i Z-lijekove, antipsihotike, antikonvulzive, stabilizatore raspoloženja i opioide. *Zloraba lijeka* (engl. *abuse*), s druge strane, je trajna ili povremena hotimična pretjerana uporaba lijeka koja je praćena štetnim fizičkim i/ili psihičkim učinkom (10). Stoga, zloraba i pogrešna uporaba kodeina obuhvaćaju problematično korištenje lijeka koji sadrži kodein gdje rizici i nuspojave te negativne posljedice nadilaze korisne učinke. Motivi koji potiču pacijente na pogrešnu uporabu lijeka su različiti, a najčešće su povezani sa samoliječenjem fizičke boli koja se javlja učestalo te željom za psihičkim olakšanjem koje donosi prestanak bolova. Isto tako, kodein se često zlorabuje kao rekreacijska droga zbog euforičnog učinka. Pacijenti koji zlorabuju ili pogrešno koriste kodein u receptnom ili bezreceptnom statusu najčešće sebe ne smatraju ovisnicima

zbog određenog stupnja sigurnosti koje nudi odobravanje lijeka od strane liječnika koji ga je propisao ili ljekarnika koji ga može izdati bez recepta za određene indikacije (7). Nuspojave koje nastaju zbog pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina uključuju povećan morbiditet i mortalitet te utječu na zdravstveni sustav neizravno povećavajući troškove zdravstvene skrbi (38). Posljedica dugotrajne pogrešne uporabe i zlouporabe je razvoj ovisnosti i tolerancije pa pacijent uzima sve veće doze lijeka kako bi postigao isti učinak. Štetni učinci koji se razvijaju daljnjom uporabom lijekova s kodeinom uključuju smanjenu kognitivnu i motoričku sposobnost, povećanu sklonost ozljedama, psihičke smetnje, psihozu i vrlo često kronične glavobolje (39). Primjena lijeka izvan odobrenja nosi rizik od nuspojava kodeina, ali posljedično i vrlo ozbiljnih nuspojava drugih djelatnih tvari koje se nalaze u multikomponentnim lijekovima (paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, propifenazon). Prijavljene su sljedeće izuzetno ozbiljne nuspojave kao posljedica zlouporabe i pogrešne uporabe bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom: krvarenja u probavnom sustavu, nefrotoksičnost, hipokalemija, akutni hemoragični nekrotizirajući pankreatitis, hepatoksičnost i hematološke nuspojave (40–54).

Nuspojave kodeina prijavljene u Republici Hrvatskoj

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprimila je do sada ukupno 28 prijava nuspojava na bezreceptne kombinirane analgetike s kodeinom. Najveći broj prijava odnosio se na reakcije preosjetljivost ($n=16$) i ovisnost ($n=10$), dok su se preostale dvije prijave odnosile na dispepsiju ($n=1$) i plućnu emboliju ($n=1$). Prijavljene reakcije preosjetljivosti uključivale su osip, crvenilo, svrbež, osjećaj gušenja, urtikariju, angioedem i anafilaksiju. U pet slučajeva ovisnosti, ovisnost je bila jedina prijavljena nuspojava, u tri slučaja je uz ovisnost prijavljena i glavobolja kao posljedica uzimanja lijeka, u jednom slučaju ovisnost je za posljedicu imala gastroezofagealni refluks i povišen krvni tlak, dok je u jednom uzrokovala smrt zbog višestruke toksičnosti (54). HALMED je do sada zaprimio samo jednu prijavu nuspojava na lijek koji sadrži kodein, a nalazi se u receptnom statusu. Navedena prijava uključivala je konstipaciju, retenciju urina, hematoma i povraćanje. Iznimno malen broj zaprimljenih nuspojava na djelatnu tvar kodein svjedoči o niskoj razini svijesti zdravstvenih radnika o problemu pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina te o potrebi za edukacijom ljekarnika i liječnika o ovom rastućem problemu, ali i o važnosti prijavljivanja već i sumnje na ovisnost kako bi se stručna javnost osvijestila i primjereno intervenirala.

Potrošnja kodeina u Republici Hrvatskoj

Potrošnja receptnih lijekova u kojima je kodein jedina djelatna tvar, indiciranih u liječenju kašlja i bolova, je niska. Potrošnja lijekova u kojima su niske doze kodeina kombinirane s drugim djelatnim tvarima je visoka i nešto je manja od potrošnje paracetamola (55).

Regulatorni status kodeina

Farmaceutski oblici

Kodein dolazi u obliku slobodne baze ili u obliku brojnih soli od kojih se najčešće koristi kodein fosfat koji može postojati u različitim hidratnim oblicima, najčešće bijelom kristaliničnom prašku lako topljivom u vodi. Glavni farmaceutski oblik kodeina su tablete (60 %), a dolazi još u obliku kapsula, efervescentnih tableta, sirupa, supozitorija i otopina. Kodein u lijeku može biti jedina djelatna tvar, no češće se kombinira s drugim djelatnim tvarima od kojih su najčešći ibuprofen, acetilsalicilatna kiselina ili paracetamol s ciljem postizanja sinergističkog analgetskog učinka (6).

Regulatorni status kodeina u svijetu

Regulatorni status kodeina razlikuje se između pojedinih država svijeta te ovisno o regulativi pojedine zemlje, kodein se nalazi u receptnom i/ili bezreceptnom statusu (tablica 1.). U prosjeku, pripravci koji sadrže više od 30 mg kodeina po jediničnom farmaceutskom obliku lijeka nalaze se isključivo u receptnom statusu, dok bezreceptni status imaju oblici koji sadrže između 8 i 15 mg kodeina po jediničnom farmaceutskom obliku lijeka i najčešće su kombinirani lijekovi koji uz kodein sadrže druge djelatne tvari. Lista bezreceptnih i receptnih lijekova kodeina u različitim državama svijeta nalazi se u tablici 1. (6).

Tablica 1. Regulatorni status lijekova koji sadrže kodein u različitim državama svijeta

Država	Bezreceptni kombinirani analgetici s kodeinom dostupni u ljekarnama	Lijekovi s kodeinom dostupni samo na recept u ljekarnama
Australija	Lijekovi koji sadrže manje od 12,5 mg kodeina i ne smiju se koristiti dulje od 5 dana.	Lijekovi koji sadrže više od 12 mg kodeina ili pakiranje lijeka koje pokriva razdoblje terapije dulje od 5 dana.
Austrija	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Belgija	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Bugarska	Kombinirani lijekovi kodeina dostupni su u bezreceptnom statusu.	Na liječnički recept se izdaju kombinirani lijekovi koji sadrže više doze kodeina (oko 30 mg). Kodein kao zaseban lijekoviti oblik nije dostupan.
Češka	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.

Država	Bezreceptni kombinirani analgetici s kodeinom dostupni u ljekarnama	Lijekovi s kodeinom dostupni samo na recept u ljekarnama
Danska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 9,6 mg kodeina.	Lijekovi koji sadrže više od 9,6 mg kodeina izdaju se isključivo na liječnički recept.
Estonija	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 8 mg kodeina.	Na liječnički recept izdaju se lijekovi koji sadrže više od 8 mg kodeina.
Finska	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Francuska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 20 mg kodeina.	Lijekovi koji sadrže više od 20 mg kodeina izdaju se na liječnički recept.
Grčka	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Kodein je klasificiran kao ilegalna droga u Grčkoj. Na liječnički recept su dostupna dva kombinirana analgetika koji sadrže kodein.
Hrvatska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 10 mg kodeina.	Lijekovi koji sadrže više od 10 mg kodeina i lijekovi koji su namijenjeni za dulje korištenje izdaju se na liječnički recept.
Indija	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Irska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže 8 mg i 12,5 mg kodeina. Lijekovi koji sadrže kodein ne smiju biti izloženi na vidljivom mjestu pacijentima.	Lijekovi koji sadrže više doze (15 mg, 30 mg) kodeina izdaju se na liječnički recept.
Island	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Italija	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Svi lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Južnoafrička Republika	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 10 mg kodeina. Prodaja lijeka koji sadrži kodein mora se evidentirati u ljekarni.	Lijekovi koji sadrže više od 10 mg kodeina izdaju se isključivo na liječnički recept.
Kanada	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 8 mg kodeina. Lijekovi koji sadrže kodein ne smiju biti izloženi na vidljivom mjestu pacijentima.	Na liječnički recept izdaju se lijekovi koji sadrže više od 8 mg kodeina.

Država	Bezreceptni kombinirani analgetici s kodeinom dostupni u ljekarnama	Lijekovi s kodeinom dostupni samo na recept u ljekarnama
Kina	U bezreceptnom statusu dostupan je kodein za supresiju kašlja u koncentraciji do 0,1%.	Lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Latvija	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 8 mg kodeina.	Na liječnički recept izdaju se lijekovi koji sadrže više od 8 mg kodeina.
Mađarska	U bezreceptnom statusu dostupan je samo jedan kombinirani analgetik s kodeinom u obliku sirupa za supresiju kašlja.	Ostali lijekovi koji sadrže kodein izdaju se na liječnički recept.
Malta	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 10 mg kodeina.	Na liječnički recept izdaju se lijekovi koji sadrže više od 10 mg kodeina.
Nizozemska	U bezreceptnom statusu dostupan je samo jedan kombinirani analgetik s kodeinom za supresiju kašlja.	Ostali lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Norveška	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Novi Zeland	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 15 mg kodeina.	Lijekovi koji sadrže više od 15 mg kodeina izdaju se isključivo na liječnički recept.
Njemačka	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Lijekovi koji sadrže kodein izdaju se na liječnički recept.
Poljska	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 20 mg kodeina.	Lijekovi koji sadrže više od 20 mg kodeina izdaju se na liječnički recept.
Rusija	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
SAD	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže kodein.	Velika većina lijekova koji sadrže kodein izdaje se isključivo na liječnički recept.
Španjolska	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Švedska	Lijekovi koji sadrže kodein nisu dostupni u bezreceptnom statusu.	Lijekovi koji sadrže kodein izdaju se isključivo na liječnički recept.
Ujedinjeno Kraljevstvo	U bezreceptnom statusu dostupni su kombinirani lijekovi koji sadrže do 12,8 mg kodeina.	Lijekovi koji sadrže više od 12,8 mg kodeina izdaju se na liječnički recept. Zabranjeno je korištenje lijekova koji sadrže kodein osobama mlađim od 18 godina.

Prema rezultatima istraživanja provedenog 2014. godine, 14 zemalja članica Europske unije ne dozvoljava bezreceptni status lijekovima koji sadrže djelatnu tvar kodein. Bugarska je jedina zemlja Europske unije koja je u bezreceptnom statusu odobrila 30 mg kodeina po tableti što ujedno predstavlja i najveću dozu kodeina po tableti, dok jedino Danska dopušta prodaju bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom izvan ljekarne u pakiranjima koja sadrže manje od 10 tableta.

Regulatorni status kodeina u Republici Hrvatskoj

U RH lijekovi u kojima je kodein jedina djelatna tvar izdaju se isključivo na liječnički recept, dok se u kombiniranim lijekovima nalazi u receptnom i bezreceptnom statusu ovisno o sadržaju i količini djelatnih tvari. U tablici 2. navedeni su lijekovi koji sadrže kodein dostupni u RH (56).

Tablica 2. Lijekovi koji sadrže kodein dostupni u Republici Hrvatskoj

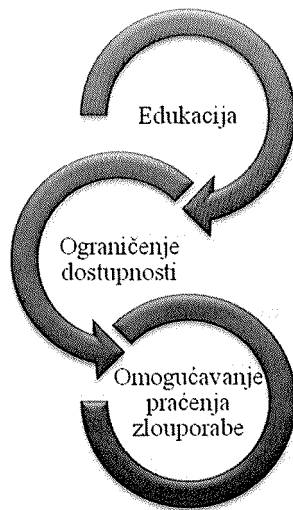
Naziv lijeka	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Pakiranje	Sastav	Način izdavanja
Caffetin tablete	paracetamolum, propyphenazonum, coffeinum, codeini phosphas sesquihydricus	tableta	6 (1×6) tableta u strip pakiranju, u kutiji; 12 (2×6) tableta u strip pakiranju, u kutiji	jedna tableta sadrži 250 mg paracetamola, 210 mg propifenazona, 50 mg kofeina i 10 mg kodeinfosfata seskvihidrata	bez recepta, u ljekarni
Codeini phosphatis Alkaloid 30 mg tablete	codeini phosphas sesquihydricus	tableta	10 (1×10) tableta u strip pakiranju, u kutiji	jedna tableta sadrži 30 mg kodeinfosfat seskvihidrata	na recept, u ljekarni
Plivadon tablete	paracetamolum, propyphenazonum, coffeinum, codeini phosphas hemihydricus	tableta	10 (1×10) tableta u narančastom blisteru, u kutiji	jedna tableta sadrži 210 mg paracetamola, 250 mg propifenazona, 25 mg kofeina i 10 mg kodein-fosfat hemihidrata	bez recepta, u ljekarni

Pri odobravanju lijekova, HALMED određuje način izdavanja lijeka, odnosno hoće li se lijek izdavati bez recepta ili na recept (57). Lijekovi se izdaju na liječnički recept samo ukoliko postoji mogućnost da bi mogli predstavljati opasnost, izravno ili neizravno, čak i kada se primjenjuju pravilno, a koriste se bez nadzora liječnika; ako se često i u velikim razmjerima primjenjuju nepravilno te bi tako mogli predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost za zdravlje ljudi; ako sadrže tvari ili njihove lijekova čije je djelovanje i/ili nuspojave potrebno dodatno istražiti ili ako ih obično propisuje liječnik za parenteralnu primjenu (10). Izdavanjem lijeka bez recepta pacijentima se osigurava brža i lakša dostupnost lijeka jer ga mogu kupiti u slobodnoj prodaji bez prethodnog posjeta liječniku, ali pod uvjetom da lijek zadovoljava stroge uvjete za takav način izdavanja i uz nužnu stručnu procjenu magistra farmacije koji može uskratiti izdavanje bezreceptnog lijeka ako stručno procjeni da bi time mogao ugroziti zdravlje pacijenta (57, 58).

Korištenje bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom s ciljem samoliječenja ima najveći rizik od pogrešnog korištenja i stvaranja ovisnosti zbog nedostatka medicinskog nadzora, a često i nedostatka medicinske dijagnoze. Nedavna istraživanja pokazuju da je trenutno praćenje i kontrola izdavanja lijekova koji sadrže kodein nedovoljna te je iskazana potreba za dodatnim farmakovigilancijskim aktivnostima lijekova koji sadrže kodein (6).

Mjere sprječavanja pogrešne uporabe i zlouporabe kodeina

Cilj ovog rada bio je prikazati mjere koje bi ljekarnicima mogle omogućiti sprječavanje razvoja kodeinske ovisnosti te ukazati na neizostavnu ulogu ljekarnika u sprječavanju pogrešne primjene i zlouporabe kodeina. Temeljem pregleda postojeće literature razvidno je kako je problem zlouporabe i pogrešne uporabe kodeina iznimno složen i slojevit te ukoliko ga se želi riješiti potrebno je istodobno djelovati na više razina. Sveobuhvatna edukacija zdravstvenih djelatnika i pacijenata, ograničenje njegove dostupnosti kao jedna od regulatornih mjera minimizacije rizika te praćenje pacijenata koji koriste lijekove s kodeinom predstavljaju ključne mjere čijom bi se implementacijom problem ovisnosti o kodeinu mogao smanjiti (slika 1.), a u skladu su s preporukama FP7 (*European Community's Seventh Framework Programme*) projekta (39). Dodatno, autori smatraju da primjenom samo jedne od spomenutih mjera sprječavanje pogrešne primjene i zlouporabe



Slika 1. Ključne mjere za sprječavanje razvoja kodeinske ovisnosti

kodeina ne bi urodilo plodom te da je cjelovit pristup neophodan, odnosno istovremeno ciljano djelovanje s više strana. Koja je aktivna uloga ljekarnika u sprječavanju pogrešne primjene i zlorabe kodeina, odnosno na koje se načine mogu uključiti u rješavanje takvog problema?

Edukacija

Veliki broj dokaza svjedoči o tome da značajan broj pacijenata nije upoznat s djelatnim tvarima, u smislu indikacija, nuspojava, interakcija i dr., kako bezreceptnih tako ni receptnih lijekova koje koriste (6). Stoga je nužno promijeniti percepciju pacijenata o sigurnosti napose bezreceptnih lijekova, pogotovo onih koji sadrže kodein s obzirom na njihov potencijal razvoja tolerancije i ovisnosti. Važno je da ljekarnici educiraju pacijente o lijeku koji sadrži kodein, indikacijama za njegovu uporabu, ispravnoj primjeni, vremenskom ograničenju uporabe i mogućim nuspojavama. Potrebno je povećati obujam edukacije onih pacijenata koji pogrešno koriste lijekove ili se ne pridržavaju uputa o korištenju lijeka s naglaskom na rizike koje donosi istodobna uporaba drugih lijekova, alkohola ili opojnih droga. Često je takve pacijente teško prepoznati, a posebice one koji bi tek mogli razviti ovisnost.

U prilog tome govori i pismo upućeno zdravstvenim radnicima od strane HALMED-a u kojem se upozorava ljekarnike na povećanje nadzora nad izdavanjem lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein zbog opasnosti od razvoja ovisnosti (7). Detalji pisma zdravstvenim radnicima prikazani su u tablici 3.

Također, važno je i podizanje svijesti pacijenata o riziku pri vožnji i upravljanju strojevima i istodobnom korištenju lijekova s kodeinom. Posebno treba educirati

Tablica 3. Upute o izdavanju i primjeni lijekova koji sadrže kodein (www.halmed.hr)

Upute za ljekarnike

- Izdavati bezreceptne lijekove koje sadrže kodein samo u odobrenim indikacijama
- Izdavati količinu lijeka koja odgovara odobrenoj (za kratkotrajno liječenje do 3 dana)
- Upozoravati pacijente o potrebi kratkotrajne primjene zbog mogućeg nastanka ovisnosti
- Pacijente za koje se sumnja da su razvili ovisnost, uputiti liječniku

Upute za pacijente

- Ovaj lijek se smije upotrebljavati samo kod kratkotrajnog liječenja akutne, umjerene boli koja se ne smanjuje primjenom samog paracetamola, ibuprofena ili acetilsalicilatne kiseline
 - Ovaj lijek smijete uzimati samo tijekom 3 dana. Ako Vam se simptomi ne smanjuju, morate se obratiti liječniku ili ljekarniku
 - Lijek koji sadrži kodein može uzrokovati ovisnost ako ga uzimate kontinuirano dulje od 3 dana. Stoga možete imati simptome ustezanja kada prestanete uzimati lijek
 - Ako uzimate ovaj lijek zbog glavobolje dulje od 3 dana uzastopce, glavobolje se mogu pogoršati
-

roditelje da lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 18 godina zbog potencijalne respiratorne depresije, kao i dojilje zbog zabilježenih fatalnih slučajeva intoksikacije do kojih može doći prekomjernom biotransformacijom u aktivni metabolit. Stoga, ljekarnici imaju ključnu ulogu pri educiranju pacijenata te mogu bitno utjecati na smanjenje pogrešnog korištenja i zlouporabe lijekova koji sadrže kodein (59). Osim edukacije pacijenata, važno je i provođenje stručne edukacije ljekarnika i drugih zdravstvenih stručnjaka kako bi uspješno prepoznali i pravovremeno otkrili znakove pogrešne uporabe, zlouporabe, razvoja ovisnosti i simptoma ustezanja uzrokovanih uporabom kodeinskih pripravaka te kako bi bili u toku s najnovijim spoznajama o lijekovima s kodeinom. Kako bi se minimizirali štetni učinci pogrešnog korištenja i zlouporabe bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom ljekarnici trebaju biti upoznati s profilom pacijenata koji pogrešno koriste ili zloupotrebljavaju lijekove s kodeinom te poznavati karakteristične obrasce ponašanja tih pacijenata prilikom kupnje tih lijekova. Pacijenti koji zloupotrebljavaju kodein imaju prepoznatljiv obrazac ponašanja. Neki od ključnih obrazaca sumnjivog ponašanja pacijenata su zahtijevanje točno određenog lijeka po trgovačkom imenu lijeka, česta kupovina istog lijeka s kodeinom, anksioznost pri razgovoru s ljekarnikom o kodeinu ili prijedlogu promjene lijeka te obrambeni stav prilikom upita o korištenju lijekova s kodeinom. Dodatni čimbenici koji upućuju na problem s ovisnošću su kronična konstipacija, depresija, stres, pritužbe na nesanimiranu kroničnu bol, kašalj ili kronična glavobolja te problemi sa zlouporabom drugih tvari i alkohola (6). Uz tipične obrasce ponašanja, ljekarnik treba biti upoznat sa svim nuspojavama kodeinskih lijekova koje se javljaju pri zlouporabi i prekomjernom korištenju te ih uspješno prepoznati u razgovoru s pacijentom, odnosno prepoznati simptome vidljive na pacijentu koji upućuju na razvoj tolerancije i ovisnosti. Nakon što ljekarnik uoči pogrešnu uporabu ili zlouporabu bilo bi uputno povesti razgovor s pacijentom, educirati ga o rizicima nastavka takve primjene lijekova te ga uputiti liječniku obiteljske medicine ili liječniku specijalisti, što je u praksi često teško provedivo. Od mnogobrojnih rizičnih čimbenika koji ukazuju da bi određeni pacijent mogao potencijalno pogrešno koristiti ili zloupotrebljavati kodeinske lijekove važno je izdvojiti povijest konzumiranja alkohola i opojnih droga, kroničnu bol, korištenje bezreceptnih lijekova kao nadopunu propisanoj terapiji za određenu indikaciju, korištenje lijekova od drugih pacijenata itd. Razlozi pogrešne uporabe bezreceptnih kombiniranih analgetika s kodeinom su brojni, a najčešće se započinje samoliječenjem različitih vrsta fizičke ili čak emocionalne boli. Rezultati istraživanja provedenog u Irskoj na pacijentima koji su pogrešno koristili ili zloupotrebljavali lijekove s kodeinom ukazali su na manjak svjesnosti o razvoju tolerancije i ovisnosti koja nastaje duljom primjenom kodeina te manjak informacija o štetnim učincima konzumacije povećanih doza ibuprofena i paracetamola koji najčešće dolaze u kombiniranim lijekovima s kodeinom te se većina pacijenata složila da je potrebna povećana edukacija o upotrebi i rizicima pogrešne uporabe lijekova koji sadrže kodein (38). Razlog inicijalne uporabe lijekova s kodeinom u ovome uzorku

najčešće je bila fizička bol (glavobolja, zubobolja, bol u leđima, menstrualna bol, bol u zglobovima, postoperativna bol, postporođajna bol).

Najveći izazov ljekarnicima prilikom interveniranja predstavlja ispravno prepoznavanje pacijenata koji prekomjerno koriste lijekove s kodeinom. Još jedan važan aspekt predstavlja i vrijeme kada će ljekarnik intervenirati pri prodaji bezreceptnog kombiniranog analgetika s kodeinom. Prema istraživanjima, ljekarnici su intervenirali tek kada su uočili obrasce česte kupnje, odnosno kada su bili sigurni da pacijent prekomjerno koristi lijek s kodeinom te kada su za to imali vremena (60). Važno bi bilo intervenirati pri svakom izdavanju bezreceptnog kombiniranog analgetika s kodeinom, pružiti pacijentu sve informacije o ispravnom korištenju te podići svijest o mogućim štetnim učincima i na taj način pokušati prevenirati moguću pogrešnu uporabu i zlorabu. Stoga je velika odgovornost na nama ljekarnicima da se aktivno uključimo u suzbijanje ovog problema kroz informirano savjetovanje pacijenata koji od nas traže bezreceptne kombinirane analgetike s kodeinom.

Regulatorne mjere minimizacije rizika

Mjere minimizacije rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein u zemljama Europske unije uključuju izdavanje pod nadzorom ljekarnika, zabranu oglašavanja, ograničavanje količine lijeka koja može biti izdana, upozorenje na pakiranju, obvezu savjetovanja pacijenta pri izdavanju i dobno ograničenje (61). U RH bezreceptni lijekovi koji sadrže djelatnu tvar kodein imaju zabranu oglašavanja prema stanovništvu te je izdavanje dozvoljeno samo u ljekarnama. Agencija za lijekove i medicinske proizvode je u ožujku 2011. provela dodatne mjere minimizacije rizika koje su uključile ograničenje indikacije (kratkotrajno liječenje akutne boli samo kada drugi analgetici ne djeluju), uvrštavanje novih upozorenja u informacije o lijeku i na vanjsko pakiranje, ograničavanje količine koja može biti izdana i obvezu savjetovanja pri izdavanju, upućivanje pacijenta liječniku u slučaju sumnje na razvoj ovisnosti te slanje pisma ljekarnicima (7).

Nedvojbeno je da ograničavanje dostupnosti, kao izolirana mjera, nije dostatna u suzbijanju kodeinske ovisnosti te da je sustavni nadzor nad prodajom kodeinskih bezreceptnih lijekova dopunjen aktivnom edukacijom neophodan.

Sustav nadzora nad prodajom kodeinskih lijekova

Mnoga provedena istraživanja upućuju na potrebu za razvojem sustava nadzora nad prodajom kodeinskih lijekova u svrhu sprječavanja pogrešne uporabe, zlorabe, razvoja ovisnosti i tolerancije (6, 60, 62). Sustavni nadzor nad prodajom kodeinskih lijekova i evidencija pacijenata u određenoj mjeri mogu pridonijeti smanjenju prekomjernog korištenja kodeinskih lijekova o čemu već svjedoče primjeri nekih zemalja.

Australsko farmaceutsko društvo (*The Pharmacy Guild of Australia*) je razvilo i od ožujka 2016. u ljekarnama pokrenulo program nadzora prodaje kodeinskih lijekova

(MedsASSIST) (63). Svrha tog sustava je osigurati sigurnost uporabe kodeinskih lijekova te pronaći sigurniju alternativu za pacijente bez potrebe za odlaskom liječniku obiteljske medicine po recept. Sustav se bazira na ljekarnikovoj procjeni je li kodeinski lijek pacijentu potreban, te ukoliko je, prije prodaje lijeka ljekarnik u sustav bilježi osobni identifikacijski broj pacijenta te ime i količinu kodeinskog lijeka koja mu je prodana. U slučaju da pacijent uskrati davanje svojih podataka, ljekarnik mu može odbiti prodaju bezreceptnog lijeka budući da sa sigurnošću ne može utvrditi je li lijek za pacijenta siguran. S obzirom da su sve ljekarne koje imaju taj sustav implementiran povezane, ljekarnik ima uvid u sve prijašnje kupnje bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein što mu omogućava informirano donošenje odluke o narednim prodajama lijekova određenom pacijentu (64). Prema posljednjim podacima iz 2016., MedsASSIST je u manje od godinu dana uspio detektirati 40 000 slučajeva ovisnosti o kodeinu. Valja istaknuti da sustav nije obvezan za sve ljekarne u Australiji te da se još uvijek bazira na dobrovoljnom sudjelovanju.

Nadalje, potaknuta izrazito visokom potrošnjom kodeina, Južnoafrička Republika je u siječnju 2014. pokrenula projekt (*Codeine Care Initiative*) usmjeren na praćenje prodaje kodeinskih lijekova i pacijenata koji ih kupuju. Ovaj sustav nadzora prodaje kodeinskih lijekova također se bazira na osobnom identifikacijskom broju pacijenata te je povezan s nacionalnom bazom podataka čime je ljekarnicima omogućen uvid u potrošnju kodeinskih lijekova. Farmaceutsko društvo Južnoafričke Republike, pokretač *Codeine Care Initiative* projekta, je dobivanje osobnog identifikacijskog broja od pacijenata na uvid istaknulo kao jedan od najvećih izazova. Dodatno treba istaknuti da su na pakiranjima kodeinskih lijekova otisnuti 2D barkodovi koji se očitavaju pomoću mobilne aplikacije koju je potrebno instalirati na mobilni aparat te da ista pacijentima pruža informacije o lijeku, poput doze, nuspojava i interakcija s drugim lijekovima, a ljekarnicima omogućava praćenje pacijenata i njihove potrošnje kodeinskih lijekova (64).

Omogućavanje praćenja pogrešne uporabe i zlouporabe kodeinskih lijekova jedna je od ključnih mjera koja može pridonijeti smanjenju kodeinske ovisnosti o čemu i svjedoče primjeri ranije navedenih zemalja. U RH je od 1. rujna 2016. u probni rad krenuo eKarton, središnji elektronički zdravstveni zapis pacijenta. eKarton predstavlja objedinjen i strukturiran skup osobnih zdravstvenih podataka o pacijentu, prikupljenih i pohranjenih u Centralni informacijski zdravstveni sustav – CEZIH, a pristup mu za sada imaju samo ovlašteni liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti pod uvjetom da je pacijent za uvid u podatke dao pristanak. Digitalna razmjena cjelovite informacije o pacijentima među autoriziranim liječnicima svakako će podići kvalitetu zdravstvene skrbi i sigurnost pacijenata, ali i olakšati rad liječnicima i drugim autoriziranim korisnicima. Ljekarnici bi pristupom eKartonu dobili uvid u relevantne medicinske informacije nužne za cjelovito pružanje ljekarničke skrbi, poput medicinske povijesti, povijesti bolesti, laboratorijskih nalaza, cijepljenja, alergija itd. Za

razliku od ranije spomenutih sustava nadzora nad prodajom kodeinskih lijekova (*Meds-ASSIST, Codeine Care Initiative*), eKarton kao nacionalni elektronički zapis osobnih podataka o pacijentu, omogućio bi ljekarniku, osim uvida u potrošnju bezreceptnih lijekova (pa tako i onih koji sadrže kodein), uvid u cjelokupni zdravstveni status pacijenta. To će rješenje osigurati jedinstveni repozitorij podataka sa sveobuhvatnim pogledom na zdravlje pacijenata te je za vjerovati da će se, ukoliko se pristup omogući i drugim zdravstvenim radnicima-ljekarnicima, olakšati informirano donošenje odluka i interveniranje u svrhu postizanja boljih terapijskih ishoda. eKarton bi mogao biti jedan od ključnih čimbenika u sprječavanju prekomjernog korištenja kodeinskih lijekova i sprječavanju razvoja ovisnosti i tolerancije te pogrešne uporabe i zlorabe.

ZAKLJUČAK

Pogrešna uporaba i zloraba opioidnih analgetika predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Kodein je jedan od opioidnih analgetika koji pri produljenom korištenju može izazvati razvoj tolerancije i ovisnosti, a budući da se nalazi i u bezreceptnom statusu, problem njegove široke dostupnosti u sve je većem porastu. Stoga, sveobuhvatna edukacija zdravstvenih djelatnika i pacijenata, ograničenje njegove dostupnosti kao jedna od regulatornih mjera minimizacije rizika te praćenje pacijenata koji koriste pripravke s kodeinom, predstavljaju ključne mjere čijom bi se implementacijom problem ovisnosti o kodeinu mogao smanjiti. Odgovornost je na ljekarnicima da prepoznaju taj problem te se aktivno uključe u njegovo suzbijanje kroz informirano savjetovanje pacijenata, prepoznavanje rizičnih skupina pacijenata, implementiranje regulatornih mjera minimizacije rizika te upućivanje ovisnika nadležnim liječnicima.

Prevention of codeine misuse and abuse

A. Pogačić, T. Radovanović, I. Mucalo, N. Mirošević Skvrce

Abstract

Misuse and abuse of opioid analgesics is considered as an emergent global public health challenge throughout the world with significant epidemiological, economic and social consequences. Codeine, a weak opiate, widely available and accessible in over the counter (OTC) preparations, carries an abuse potential and thus constitutes a major concern for health care providers. Estimation and management of its misuse and abuse are precluded due to its easy availability, heterogeneous nature of misuse, dependence and associated harm. Therefore, preventive measures for detection and reduction of risk of codeine misuse and dependence entail comprehensive education of both health-care providers and patients, switching to a prescription status as one of the risk minimisation measures and implementing real-time monitoring systems.

1. Fischer B, Argento E. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain Physician*. 2012; 15:191–203.
2. Fischer B, Bibby M, Bouchard M. The Global Diversion of Pharmaceutical Drugs? Non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: A review of sourcing routes and control measures. *Addiction*. 2010; 105(12):2062–2070.
3. Lessenger JE, Feinberg SD. Abuse of prescription and over-the-counter medications. *J Am Board Fam Med*. 2008; 21(1):45–54.
4. United Nations Office on Drugs and Crime. The non-medical use of prescription drugs, policy direction issues, 2010. Available from: <https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/nonmedical-use-prescription-drugs.pdf>, datum pristupa: 20.3.2017.
5. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012; 125(1–2):8–18.
6. Van Hout MC, Bergin M, Foley M, Rich E, Rapca A, Harris R, et al. A scoping review of codeine use, misuse and dependence, final report. CODEMISUSED Project European Commission 7th Framework Programme. Brussels, 2014.
7. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Pismo ljekarnicima o povećanom nadzoru nad izdavanjem lijekova koji sadrže djelatnu tvar koden zbog opasnosti razvoja ovisnosti, 2011. Available from: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2011/Pismo-ljekarnicima-o-povecanom-nadzoru-nad-izdavanjem-lijekova-koji-sadrze-djelatnu-tvar-kodein-zbog-opasnosti-razvoja-ovisnosti/500/>, datum pristupa: 28.5.2016.
8. Campbell W. Appropriate drug treatment of mild-to-moderate pain. *Prescriber*. 2006; 17(18):28–38.
9. Božina N, Granić P, Lalić Z, Tramisak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. *Croat Med J*. 2003; 44(4):425–428.
10. Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13)
11. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 83 (NN/83/13)
12. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Pharmacology*. 4. ed. London: Churchill Livingstone, 1999.
13. Bachs L, Skurtveit S, Morland J. Codeine and clinical impairment in samples in which morphine is not detected. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 58(12):785–789.
14. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Sažetak opisa svojstava lijeka – Caffetin tablete, 2012. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Caffetin-tablete/7847/>, datum pristupa: 17.4.2016.
15. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Sažetak opisa svojstava lijeka – Plivadon tablete, 2012. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Plivadon-tablete/8142/>, datum pristupa: 17.4.2016.
16. National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-cancer Pain, 2010. Available from: http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf, datum pristupa: 19.3.2017.
17. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb, Medicinska naklada, 2015.
18. Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. *Pain*. 1998; 74(1):5–9.

19. Han PKJ, Arnold R, Bond G, Janson D, Abu-Elmagd K. Myoclonus secondary to withdrawal from transdermal fentanyl: Case report and literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 23(1):66–72.
20. Furlan AD, Reardon R, Wepler C. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ.* 2010; 182(9):923–930.
21. Iedema J. Cautions with codeine. *Aust Prescr.* 2011; 34:133–135.
22. McDonough MA. Misuse of codeine-containing combination analgesics. *Med J Aust.* 2011; 194(9):486.
23. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2006; 26(6):742–746.
24. Williams D. Medication overuse headache. *Aust Prescr.* 2005; 28:143–145.
25. Moore P, Dimsdale JE. Opioids, sleep, and cancer-related fatigue. *Med Hypotheses.* 2002; 58:77–82.
26. Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, Irving GA. The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs.* 2004; 5(2):75–93.
27. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011; 365(6):527–36.
28. Jansen JP, Lorch D, Langan J, Lasko B, Hermanns K, Kleoudis CS, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain.* 2011; 12(2):185–193.
29. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain.* 2011; 12(2):157–66.
30. Candiotti KA, Gitling MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution?. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26:1677–84.
31. Jonsson T, Christrup LL, Højsted J, Villesen HH, Albjerg TH, Ravn-Nielsen LV, et al. Symptoms and side effects in chronic non-cancer pain: patient report vs. systematic assessment. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55:69–74.
32. Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: An overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 73(3):219–226.
33. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection, 2011. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004145.pub4/abstract;jsessionid=46E266F6140C0FFBF63FB2FC4BEB677D.f04t01>, datum pristupa: 20.3.2017.
34. Riksheim M, Gossop M, Clausen T. From methadone to buprenorphine: Changes during a 10 year period within a national opioid maintenance treatment programme. *J Subst Abuse Treat.* 2014; 46(3):291–294.
35. Backmund M, Meyer K, Eichenlaub D, Schutz CG. Predictors for completing an inpatient detoxification program among intravenous heroin users, methadone substituted and codeine substituted patients. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 64(2):173–180.
36. Otto C, Crackau B, Lohrman I, Zahradnik A, Bischof G, John U, et al. Brief intervention in general hospital for problematic prescription drug use: 12-Month outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 105(3):221–226.

37. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Službe za zaštitu mentalnog zdravlja i prevenciju ovisnosti. Available from: <http://javno-zdravlje.hr/sluzbe-za-zastitu-mentalnog-zdravlja-i-prevenciju-ovisnosti/>, datum pristupa: 09.6.2017.
38. Van Hout MC, Horan A, Santlal K, Rich E, Bergin M. Codeine is my companion: misuse and dependence on codeine containing medicines in Ireland. *Ir J Psychol Med.* 2015.
39. CODEMISUSED project. Available from: <http://codemisused.org/>, datum pristupa: 15.4.2016.
40. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP.* 2011; 12(6):581–585.
41. Chetty R, Baoku Y, Mildner R. Severe hypokalaemia and weakness due to Nurofen® misuse. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40:422–423.
42. Dutch MJ. Nurofen Plus misuse: An emerging cause of perforated gastric ulcer. *Med J Aust.* 2008; 188(1):56–57.
43. Dyer BT, Martin JL, Mitchell JL, Sauven NC, Gazzard B. Hypokalaemia in ibuprofen and codeine phosphate abuse. *Int J Clin Pract.* 2004; 58(11):1061–1062.
44. Ernest D, Chia M, Corallo CE. Profound hypokalaemia due to Nurofen Plus and Red Bull misuse. *Crit Care Resusc.* 2010; 12(2):109–110.
45. Evans C, Chalmers-Watson TA, Garry RB. Combination NSAID-codeine preparations and gastrointestinal toxicity. *N Z Med J.* 2010; 123(1324):92–93.46. Ford C, Good B. Over the counter drugs can be highly addictive. *BMJ.* 2007; 334(7600):917–918.
47. Frei MY, Nielsen S, Dobbin MD, Tobin CL. Serious morbidity associated with misuse of over-the-counter codeine-ibuprofen analgesics: A series of 27 cases. *Med J Aust.* 2010; 193(5):294–296.
48. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, Demuth N, Dumas, R, Demarquay JF, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(11):3295–3298.
49. Hou H, Yin S, Jia S, Hu S, Sun T, Chen Q, et al. Decreased striatal dopamine transporters in codeine-containing cough syrup abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 118:148–151.
50. Lambert AP, Close C. Life-threatening hypokalaemia from abuse of Nurofen Plus. *J R Soc Med.* 2005; 98:21–21.
51. McAvoy BR, Dobbin MDH, Tobin CL. Over-the-counter codeine analgesic misuse and harm: Characteristics of cases in Australia and New Zealand. *N Z Med J.* 2011; 124(1346):29–33.
52. Ng J, Morgan D, Loh N, Gan S, Coleman P, Ong G, et al. Life-threatening hypokalaemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust.* 2011; 194(6):313–316.
53. Tormey WP, Sabah M, Moore T. Methadone, codeine and acute haemorrhagic necrotising pancreatitis: Which came first?. *Forensic Sci Int.* 2013; 226(1–3):52–53.
54. Petrovečki V, Čarapina M, Strinović D, Kovačić Z, Nestić M, et al. Dental discoloration and erosion resulting from addiction to compound analgesics. *Acta Stomatol Croat.* 2011; 45:287–294.
55. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. Available from: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/>, datum pristupa: 17.2.2017.

56. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, datum pristupa: 17.4.2016.
57. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Informacije i lijekovima. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/>, datum pristupa: 17.4.2016.
58. Zakon o ljekarništvu, 2003, Zagreb, Narodne novine, broj 121 (NN/121/03).
59. Van Hout MC. Doctor shopping and pharmacy hopping: practice innovations relating to codeine. *Drugs and Alcohol Today*. 2014; 14(4):219–234.
60. Nielsen S, Cameron J, Pahokia S. Opportunities and challenges: Over-the-counter codeine supply from the codeine consumer's perspective. *Int J Pharm Pract*. 2013; 21: 161–168.
61. Foley M, Harris R, Rich E, Rspca A, Bergin M, Norman I, Van Hout MC. The availability of over the counter codeine medicines across the European Union. *Public Health*. 2015; 129(11):1465–1470.
62. Fleming GF, McElnay JC, Hughes CM. Development of a community pharmacy-based model to identify and treat OTC drug abuse/misuse: A pilot study. *Pharm World Sci*. 2004; 26:282–288.
63. The Pharmacy Guild of Australia. MedASSIST. Available from: <https://www.guild.org.au/services-programs/medsassist/>, datum pristupa: 2.8.2016.
64. Self-Medication Manufacturers Association of South Africa. Codeine care initiative. Available from: <http://selfcare247.co.za/247-codeine-care-initiative/>, datum pristupa: 31.8.2016.

Primljeno 27. ožujka 2017.