

Preliminarno izvješće

Preliminary report

# OXSİKODON S KONTROLIRANIM OTPUŠTANJEM AKTIVNE TVARI U LIJEČENJU KRONIČNE MIŠIĆNO-KOŠTANE BOLI – PRELIMINARNA ISKUSTVA JEDNOGA REUMATOLOŠKOG CENTRA

## CONTROLLED-RELEASE OXYCODONE IN THE TREATMENT OF CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN: A PRELIMINARY EXPERIENCE OF A RHEUMATOLOGY CENTER

Simeon Grazio<sup>1</sup>, Frane Grubišić<sup>1</sup>, Vladimir Knež<sup>2</sup>, Hana Skala Kavanagh<sup>1</sup>, Tomislav Nemčić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice, Varaždinske Toplice, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske

Centar obuke Europskog odbora za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Vinogradska 29, 10000 ZAGREB, Hrvatska

tel. +385 1 3787-248

mob. +385 99 3787020

faks. +385 1 3787-395

e-mail: [simeon.grazio@zg.t-com.hr](mailto:simeon.grazio@zg.t-com.hr),

[simeon.grazio@kbcsm.hr](mailto:simeon.grazio@kbcsm.hr)

Primljeno: 11. 01. 2016.

Prihvaćeno: 21. 04. 2016.

**KLJUČNE RIJEČI:** Mišićnokoštana bol – etiologija, farmakoterapija; Kronična bol – etiologija, farmakoterapija; Oksikodon – terapijska primjena, doziranje; Opioidni analgetici – terapijska primjena, doziranje; Lijekovi s usporenim djelovanjem – terapijska primjena; Procjena boli; Kvaliteta života; Prospektivne studije

**SAŽETAK.** U etiologiji nemaligne boli znatan udio bolesnika ima boli podrijetla mišićno-koštanog sustava. Uporaba jakih opioida u liječenju nemaligne boli još je prijeporna. Stoga je cilj istraživanja bio utvrditi učinkovitost i podnošljivost oksikodona s postupnim otpuštanjem aktivne tvari (CR) u liječenju bolesnika s nedovoljno kontroliranom boli mišićno-koštanog podrijetla, a u ovom radu iznose se preliminarni rezultati.

U ovome prospektivnom, otvorenom, opservacijskom istraživanju jednoga reumatološkog centra tercijarne zaštite konsektivno su bili uključeni bolesnici s različitim bolestima mišićno-koštanog podrijetla koji su unatoč primjeni lijekova protiv boli osjećali umjerenu do jaku bol. Bolesnici su bili prebačeni na terapiju oksikodonom CR i praćeni 14 dana. Početna doza lijeka bila je 10 mg na dan, a potom je doza ovisno o potrebi povišavana. Primarni cilj bio je ispitati učinkovitost oksikodona na intenzitet boli, a sekundarni cilj istraživanja bio je ispitati učinkovitost na opće zdravlje bolesnika (oboje na vizualno-analognj skali, VAS 0 – 10).

U studiju je bilo uključeno 15 bolesnika (12 žena, 3 muškarca) prosječne dobi  $61 \pm 12$  godina, s dijagnozama osteoartritisa, lumbosialgije i upalnih artritisa. Bol je trajala  $41 \pm 12$  mjeseci. Prije početka liječenja oksikodonom CR jačina boli bila je  $7,87 \pm 2,28$  (raspon 7 – 10), a na kraju praćenja  $5,92 \pm 2,43$  (raspon 4 – 9) ( $p = 0,069$ ). Također, opće zdravstveno stanje bilo je ocijenjeno  $7,27 \pm 2,14$  (raspon 3 – 10) prije početka, a  $6,00 \pm 1,53$  (raspon 3 – 9) na kraju praćenja ( $p = 0,028$ ). Dva su bolesnika tijekom istraživanja prekinula primjenu lijeka; jedan zbog nuspojava (mučnina i vrtoglavica), a drugi zbog straha i mišljenja da mu lijek nakon 2 dana primjene nedovoljno smanjuje bol. Profil nuspojava oksikodona bio je očekivan.

Rezultati našeg preliminarnog istraživanja pokazuju da je u bolesnika s kroničnom nemalignom boli mišićno-koštanog podrijetla, u kojih bol nije dobro kontrolirana jednostavnim analgeticima, nesteroidnim antireumaticima i

slabim opijanima, liječenje oksikodonom s kontroliranim otpuštanjem aktivne tvari znatno smanjilo razinu boli i poboljšalo opće zdravlje bolesnika.

**KEYWORDS:** Musculoskeletal pain – etiology, drug therapy; Chronic pain – etiology, drug therapy; Oxycodone – therapeutic use, administration and dosage; Analgesics, opioid – therapeutic use, administration and dosage; Delayed-action preparations – therapeutic use; Pain measurement; Quality of life; Prospective studies

**ABSTRACT.** In the etiology of non-malignant pain, a significant proportion is constituted by patients with pain originating in the musculoskeletal system. The use of strong opioids in the treatment of non-malignant pain is still controversial. Therefore, the aim of this study was to establish the efficacy and safety of oxycodone with a controlled release of the active substance (CR) in the treatment of patients with chronic, not well-controlled musculoskeletal pain. Here we present our preliminary results.

In this prospective, open, single-center study conducted at a rheumatology center we enrolled consecutive patients with musculoskeletal pain due to a variety of musculoskeletal diseases (osteoarthritis, pain in the lower back, spondyloarthritis), who suffered from moderate to severe pain despite previous analgesic therapy (with NSAIDs, weak opioids, or a fixed combination of paracetamol and weak opioids). Patients were switched to therapy with oxycodone CR and followed for 14 days. The starting dose of oxycodone CR was 10 mg, and later the dose was adapted as necessary. The primary endpoint was to assess the effectiveness of oxycodone CR on pain intensity, and the secondary goal was to assess the efficiency on the general health of the patient (both on a horizontal visual analogue scale, VAS 0 = best, 10 = worst). Fifteen patients (12 women, 3 men), with a mean age of  $61 \pm 12$  years and a diagnosis of osteoarthritis, pain in the lower back, or inflammatory arthritis, were included in the study. The duration of pain was  $41 \pm 12$  months. The average intensity of pain before oxycodone CR treatment was  $7.87 \pm 2.28$  (range 7-10), and at the end of the study it was  $5.92 \pm 2.43$  (range 4-9) ( $p=0.069$ ). General health was rated  $7.27 \pm 2.14$  (range 3-10) before the start and  $6.00 \pm 1.53$  (range 3-9) at the end of the study ( $p=0.028$ ). In one patient the treatment was discontinued due to dizziness and nausea, and one patient voluntarily left the study because of fear and the subjective impression of no adequate pain control after 2 days of treatment. The oxycodone side-effect profile was as expected.

Results of our preliminary study show that in patients with chronic non-malignant pain which is not well controlled by simple analgesics, NSAIDs, and weak opioids, treatment with oxycodone CR contributed to a significant reduction in the level of pain and improved the general health of the subjects.

## Uvod

Nemaligna bol važan je zdravstveni problem, a zahvaća čak do trećine stanovništva u razvijenim zemljama.<sup>1</sup> Prema klasičnoj trostupanjskoj ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije, jaki opioidi indicirani su u bolesnika s umjerenom do jakom boli u kojih su se slabiji analgetici pokazali nedovoljno učinkovitim.<sup>2</sup> Ta je ljestvica prvotno bila osmišljena za bolesnike s malignom boli, a poslije prihvaćena i u drugim indikacijama. Oksikodon je polusintetski opioid, sintetiziran iz tebaina, opioidnog alkaloida, koji ima afinitet za opioidne receptore ( $\kappa$ ,  $\mu$  i  $\delta$ ) u mozgu, leđnoj moždini i perifernim organima. Stoga je njegov terapijski učinak uglavnom analgetski i sedativni.<sup>3</sup> Provedeno je više studija s oksikodonom u liječenju bolesnika s postoperativnom boli, malignom boli, boli povezanom s osteoartritisom i neuropatskom boli kod postherpetične neuralgije i dijabetičke neuropatije, a općenito, rezultati su pokazali pozitivne ishode.<sup>4</sup> Od uvođenja formulacije primjene na usta oksikodon s kontroliranim otpuštanjem rabi se i u liječenju nemaligne boli. Ipak, još postoje kontroverze oko liječenja nemaligne boli jakim opioidima, pa tako i oksikodonom.<sup>1</sup> Stoga je cilj ovog istraživanja bio evaluirati učinkovitost i podnošljivost oksikodona s kontroliranim otpuštanjem aktivne tvari (OxyContin CR) u bolesnika sa srednje ja-

kom do jakom boli uzrokovanom različitim reumatskim bolestima i stanjima u kojima bol nije bila dobro kontrolirana drugim, slabijim analgeticima, u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

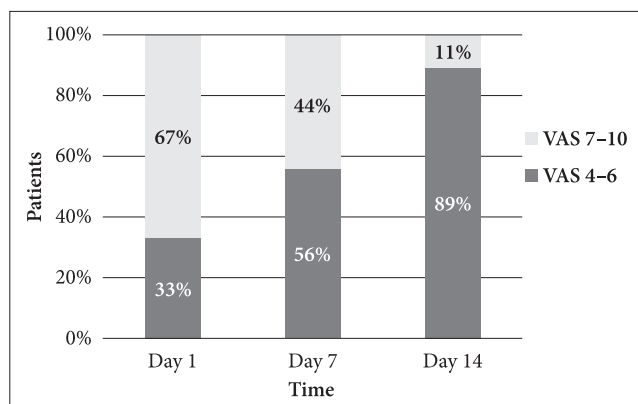
## Materijali i metode

U ovome prospektivnom, otvorenom, opservacijskom istraživanju jednoga reumatološkog centra tercijarne zaštite konsektivno su uključeni bolesnici s različitim bolestima mišićno-koštano-zglobnog podrijetla koji su unatoč prethodnoj primjeni lijekova protiv boli (jednostavnih analgetika, nesteroidnih antireumatika, slabih opioida ili njihove kombinacije) imali umjerenu do jaku bol. Bolesnici su prebačeni na terapiju oksikodonom HCl s kontroliranim otpuštanjem aktivne tvari i praćeni tijekom 14 dana. Početna doza oksikodona bila je 10 mg, a potom je doza prema potrebi povišavana. Primarni cilj bio je ispitati učinkovitost oksikodona na intenzitet boli, a sekundarni cilj učinkovitost na opće zdravlje bolesnika (oboje na vizualnoj analognoj ljestvici, VAS 0 – 10), a podaci su bilježeni svakodnevno. U statističkoj je analizi uz deskriptivne metode, s obzirom na malen uzorak i nenormalnu raspodjelu rezultata upotrijebljen Kolmogorov-Smirnovljevi neparametrijski test. Značajnost je određena na  $p < 0,05$ . Nuspojave su praćene također svakodnevno,

prema osnovnim simptomima. Prije početka istraživanja informirani ispitanici potpisali su pristanak na istraživanje koje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i načelima dobre kliničke prakse.

## Rezultati

Petnaest konsektivnih bolesnika (12 žena, 3 muškarca) prosječne dobi  $61 \pm 12$  godina i intenziteta boli 4 i više (na vizualnoj analognoj ljestvici 0 – 10) uključeno je u studiju. Bolesnici su imali različite reumatske bolesti/stanja (5 osteoartritis koljena, 4 spondiloartritis, 3 lumbosialgiju, 2 cervikobrahijalni sindrom i jedan nediferencirani poliartritis). Trajanje boli u tih bolesnika bilo je  $41 \pm 12$  mjeseci. U svakodnevnom praćenju nakon početka liječenja oksikodonom CR bolesnici su izvijestili o kontinuiranom padu jačine boli, tako da je prosječni intenzitet boli prije početka terapije oksikodonom bio  $7,87 \pm 2,28$  (raspon 7 – 10), a na kraju praćenja  $5,92 \pm 2,43$  (raspon 4 – 9) ( $p = 0,069$ ). Također, na početku ispitivanja 67% bolesnika imalo je jake boli, dok je na kraju praćenja takve boli imalo 11% ispitanika (slika 1.). Opće zdravstveno stanje ocijenjeno je  $7,27 \pm 2,14$  (raspon 3 – 10) prije početka, a  $6,00 \pm 1,53$  (raspon 3 – 9) na kraju praćenja ( $p = 0,028$ ). Prosječna doza lijeka na kraju praćenja bila je 25 mg na dan, a maksimalna 60 mg na dan.



SLIKA 1. Postotci ispitanika sa srednje jakom i jakom boli tijekom ispitivanja (N = 15)

FIGURE 1 Percentage of subjects with medium and severe pain during the study (N=15).

Potrebno je napomenuti da je krajnji rezultat praćenja bolesnika temeljen na rezultatima 13 pacijenata, jer je jedan bolesnik tijekom istraživanja prekinuo primjenu lijeka zbog nuspojava (mučnina i vrtoglavica), a drugi je prekinuo uzimanje lijeka zbog straha i mišljenja da mu lijek nakon 2 dana primjene nedovoljno smanjuje bol. Sveukupno je 5 bolesnika prijavilo nuspojave (pospanost – 1, vrtoglavica i mučnina – 1, opća slabost i mučnina – 2, svrbež – 1).

## Rasprava

Trenutačne mogućnosti liječenja kronične mišićno-koštane boli uključuju farmakološke i nefarmakološke pri-

stupu. Učinkovitost i sigurnost jakih opioida u liječenju kronične nemaligne boli utvrđene su u kliničkim studijama, u kojima je pokazano da oni smanjuju bol, a u nekim slučajevima dovode i do poboljšanja kvalitete života u usporedbi s placebom.<sup>5,6</sup>

Rezultati ovoga malenog otvorenog ispitivanja pokazali su izvedivost kratkotrajnog liječenja oksikodonom CR u pacijenata koji pate od kronične nemaligne boli (uglavnom osteoartritis) nakon neuspješnog liječenja slabijim analgeticima. Iako statistička značajnost smanjenja boli nije dosegnuta, trend smanjenja boli bio je vidljiv, a glavni razlog ovakvog rezultata jest u malenom uzorku ispitanika i nedovoljnoj prosječnoj dozi primijenjenog oksikodona CR. Opće zdravstveno stanje prema ocjenama bolesnikâ bilo je statistički značajno, što upućuje na sveukupni povoljan učinak liječenja. Nuspojave su očekivane i slične kao i u drugih jakih opioida.

Glede oksikodona više je studija pokazalo njegovu učinkovitost u liječenju bolesnika s nemalignom i specifičnom mišićno-koštanom boli. Roth i suradnici su 2000. godine objavili rezultate istraživanja nazvanog „Around-the-clock“, u kojem su ispitivali oksikodon u liječenju bolesnika s osteoartritisom te su dokazali da je lijek učinkovit i siguran u liječenju bolesnika s osteoartritisom koji imaju umjerene do teške boli.<sup>7</sup> U otvorenoj studiji, uporabom podataka iz registra u 3-godišnjem praćenju pokazana je izvedivost dugotrajnog liječenja oksikodonom CR u bolesnika koji boluju od kronične nemaligne boli,<sup>8</sup> dok su Ferrarese i suradnici pokazali da se liječenjem visokim dozama oksikodona CR može postići brza i učinkovita kontrola umjerene do teške maligne i nemaligne boli s minimalnim nuspojavama.<sup>9</sup> Gatti i suradnici istraživali su učinak primjene kombinacije oksikodona CR i pregabalina u bolesnika s umjerenom do jakom neuropatskom boli te su preliminarno zaključili da kombinirana terapija smanjuje bol i poboljšava kvalitetu života i da takvo kombinirano liječenje dopušta primjenu nižih doza obaju lijekova, što je i sigurnija terapija.<sup>10</sup> Barrera-Chacon i suradnici ispitivali su liječenje oksikodonom, uglavnom u kombinaciji s antikonvulzivima, u bolesnika s ozljedom kralježnične moždine (OKM), i to nakon prethodnoga neuspješnog liječenja refraktorne neuropatske boli antikonvulzivima. Rezultati su pokazali da oksikodon u tih bolesnika smanjuje intenzitet boli i sukladno tomu poboljšava kvalitetu zdravstvenog života (procijenjeno primjenom upitnika EQ-5D) te smanjuje utjecaj boli na fizičke aktivnosti i spavanje. Kao glavna nuspojava navodi se konstipacija, koja bi se mogla bolje kontrolirati primjenom novijih laksativa.<sup>11</sup> Tessaro i suradnici proveli su istraživanje kojim su dokazali djelotvornost i podnošljivost oksikodona CR u bolesnika s umjerenim do teškim bolima raznih etiologija i potvrdili izvedivost i učinkovitost novije paradigme liječenja prelaskom sa stupnja I direktno na stupanj III prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, tj. primjenom oksikodona već nakon neuspjele terapije nesteroidnim antireumaticima.<sup>12</sup>

Rezultati znanstvenih istraživanja glede dugotrajne primjene opioida u liječenju kroničnih nemalighnih boli proturječni su, ponajprije s obzirom na omjer koristi i rizika. Neke su studije povezale uporabu opioida s funkcionalnim oštećenjem, pojačanjem boli, toksičnim učinkom na središnji živčani sustav (SZS) i razvojem ovisnosti o lijeku.<sup>9,13</sup> Druge su studije, međutim, pokazale povoljna iskustva uporabom opioida, uključujući i nepostojanje većih toksičnih učinaka na SZS, u nekim slučajevima poboljšanje funkcionalnih performanca, a u rijetkim slučajevima i razvoj ovisnosti o lijeku, i to najčešće u uvjetima u kojima su opioidni analgetici dio sveobuhvatnog liječenja boli, tj. kada se provodi individualizirano upravljanje programom za liječenje boli.<sup>14,15</sup> Stoga općenito i dalje traju rasprave o optimalnim farmakološkim modalitetima liječenja kronične mišićno-koštane boli.

Glavna snaga ove studije jesu „real-life“ uvjeti, odnosno prikaz kliničkog iskustva stečenog u primjeni oksikodona s kontroliranim otpuštanjem aktivne tvari u liječenju kronične nemalighne, u ovom slučaju mišićno-koštane boli. Glavno je ograničenje relativno malen broj uključenih pacijenata. Drugo je ograničenje kratko trajanje praćenja i zapravo se postavlja pitanje kada postoji potreba za liječenjem tih bolesnika na duže vrijeme. Mislimo da je učinak oksikodona mogao biti još i bolji da je doza lijeka bila viša. Relativno niska doza primijenjenog oksikodona vjerojatno odražava naš oprez u primjeni jakih opioida u indikaciji nemalighne kronične mišićno-koštane boli. Osim toga, radi jednostavnosti, u obzir smo uzeli malen broj varijabla čime smo htjeli reflektirati mogućnosti njihova praćenja u svakodnevnom kliničkom radu, dok bi za potpuniju sliku bilo dobro istražiti učinak lijeka primjenom složenijih validiranih upitnika za bol i kvalitetu života.

### Zaključak

Rezultati ove malene otvorene studije pokazuju da u bolesnika s umjerenom do jakom kroničnom mišićno-koštanom boli, a u kojih ona nije dobro kontrolirana jednostavnim analgeticima, nesteroidnim antireumaticima i slabim opijatima, liječenje oksikodonom s postupnim otpuštanjem aktivne tvari dovodi do smanjenja razine boli i poboljšanja globalne ocjene bolesnika. Kliničari bi trebali uzeti u obzir pojedinačne potrebe svakog pacijenta pri odabiru i primjeni opioida u liječenju umjerene do teške kronične nemalighne boli mišićno-koštanog podrijetla. Ovo istraživanje upućuje na učinkovitost oksikodona u smanjenju boli mišićno-koštanog podrijetla te se, uz poznata ograničenja, može primijeniti u svakodnevnom radu. Radi njegove još potpunije evaluacije potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku bolesnika, dužeg praćenja i uz upotrebu složenih instrumenata.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Simeon Grazio dobio je honorare za predavanja koja je održao za tvrtku Medis d. o. o., distributera lijeka OxyContin CR® za Hrvatsku. Ostali

autori izjavljuju da vezano za ovaj rad nemaju nikakav sukob interesa.

### LITERATURA

- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174:1589–94.
- Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesic in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7:93–6.
- Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode. OxyContin 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem; c2016. Datum pristupa: 14. 3. 2016. Dostupno na: <http://www.almp.hr/?ln=en&w=lijekovi&d=opsirnije&id=10773>.
- Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5 Suppl): S47–56.
- Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008;16:405–16.
- Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine*. 2014;39:556–63.
- Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapport RJ i sur. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med*. 2000;160:853–60.
- Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, Cleeland CS, Yang K, Friedman M i sur. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain*. 2007;23:287–99.
- Finlayson RE, Maruta T, Morse RM, Martin MA. Substance dependence and chronic pain: experience with treatment and follow-up results. *Pain*. 1986;26:175–80.
- Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol*. 2009;61:129–37.
- Barrera-Chacon JM, Mendez-Suarez JL, Jáuregui-Abrisqueta ML, Palazon R, Barbara-Bataller E, García-Obrero I. Oxycodone improves pain control and quality of life in anticonvulsant-pretreated spinal cord-injured patients with neuropathic pain. *Spinal Cord*. 2011;49:36–42.
- Tessaro L, Bandieri E, Costa G, Fornasier G, Iorno V, Pizza C, Pastacaldi G, Micheletto G. Use of oxycodone controlled-release immediately after NSAIDs: a new approach to obtain good pain control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14: 113–21.
- Schofferman J. Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin. *J Pain Symptom Manage*. 1993;8:279–88.
- Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7:69–77.
- Tennant FS Jr, Robinson D, Sagherian A, Seecof R. Chronic opioid treatment of intractable nonmalignant pain. *NIDA Res Monogr*. 1988;81:174–80.