

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
 Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
 Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
³Poliklinika "Bonifarm" ♦ Laginjina 16 ♦ 10000 Zagreb

OKSIKODON: JAKI OPIOID U LIJEČENJU REUMATSKIH BOLESNIKA

OXYCODONE: A STRONG OPIOID IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTHRITIS

Simeon Grazio¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Marinko Bilušić³

Sažetak

Smanjenje boli je vrlo važan dio liječenja reumatoloških bolesnika. Peroralni proizvodi s kontroliranim otpuštanjem omogućuju bolesnicima bolju kontrolu boli zbog pogodnijeg doziranja i održane koncentracije u krvi. U studijama je dokazano da je jaki opioid, oksikodon

učinkovit u smanjenju umjerene do jake perzistirajuće boli u bolesnika s degenerativnim i upalnim reumatskim bolestima. Osim značajne kontrole boli i bolje fizičke funkcije, oksikodon s kontroliranim otpuštanjem je boljšao podnošenje boli u bolesnika s osteoartritisom.

Ključne riječi

opioidi, oksikodon, osteoartritis, reumatoidni artritis

Summary

Reducing pain is a major goal in treating patients with arthritis. Oral controlled-release opioid products enable patients to better maintain pain control due to convenient dosing intervals and sustained blood concentration. Oxycodone is a strong opioid that has proved to be effi-

cient in analgesic studies of persistent moderate to severe pain in patients with degenerative and inflammatory rheumatic diseases. Beyond significant pain control and better physical function, controlled-release oxycodone improved coping with pain in patients with osteoarthritis.

Key words

opioids, oxycodone, osteoarthritis, rheumatoid arthritis

Uvod

Liječenje boli temelji se na multidimenzionalnoj ocjeni boli s interdisciplinarnim terapijskim pristupom. Osnovu liječenja uz fizioterapijske i psihološke postupke, čini farmakoterapijski pristup Godine 1992. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je preporučila trostupanjski algoritam liječenja boli poznat pod nazivom

"three step model". Opioidni analgetici se, ovisno o potentnosti, preporučuju za 2. i 3. stupanj liječenja boli (1). Prvotno predviđena za liječenje maligne boli, danas se trostupanjska ljestvica sve češće primjenjuje kao smjernica i kod nemaligne boli, pa tako i u liječenju bolesnika s reumatskim bolestima.

Farmakodinamika i farmakokinetika

Oksikodon je polusintetski opioidni analgetik, koji je po svojim karakteristikama sličan morfinu, dok se prema strukturnim osobinama radi o derivatu kodeina (dihydrocodeine). Oksikodon, kao i ostali agonisti, svoj analgetski učinak ostvaruje direktnim djelovanjem na opioidne receptore (κ , μ i δ) u mozgu i u leđnoj moždini. Za razliku od većine drugih centralnih analgeti-

ka, analgetski učinak opioidnih analgetika ispoljava se bez popratnog gubitka svijesti (2).

Bioraspoloživost oksikodona nakon oralne primjene je visoka i, za razliku od morfina koji ima apsolutnu bioraspoloživost od oko 30%, bioraspoloživost oksikodona doseže prema nekim autorima i 87%. Oslobođanje oksikodona iz OxyContin® tableta s kontroliranim oslo-

bađanjem je bifazično. Na taj način se omogućuje brz nastup djelovanja i produljen učinak. Hrana ne utječe bitnije na stupanj apsorpcije oksikodona. Oksikodon se u velikoj mjeri metabolizira u jetri (>80%) posredstvom citokroma P450 (CYP2D6). Izlučuje se pretežito putem bubrega (3,4). OxyContin® se pokazao vrlo uspješan u liječenju umjerene do jake maligne, ali i nemaligne kronične ili prolongirane boli različitog podrijetla: somatske, visceralne i neuropatske.

Preporučena početna doza OxyContina® za bolesnike koji ranije nisu uzimali opioide je 10 mg svakih 12 sati. U bolesnika koji su prethodno bili liječeni opioidnim analgeticima doza ovisi o jačini boli i o ranijoj potrebi za opioidnim analgeticima.

Oksikodon u liječenju osteoartritis

Osteoartritis (OA) je heterogena grupa stanja karakterizirana znakovima i simptomima povezanim s oštećenjima zglobove hrskavice i ispodpriležeće kosti u zglobovima i globalnim granicama. Bolesnici traže pomoć zbog bolova u zglobu i smanjenja (ili gubitka) funkcije (5). U OA, bol je bolji prediktor onesposobljenosti i utjecaja na svakodnevni život nego radiografske promjene (6). Liječenje OA je uglavnom simptomatsko, s glavnim ciljevima smanjenja boli, održanja/poboljšanja pokretljivosti i ograničenja funkcijskog oštećenja (7).

Oksikodon je pokazao analgetski učinak u bolesnika s umjerenom do jakom boli u OA (unatoč uzimanju NSAR) u dvije kratkotrajne kontrolirane kliničke studije (8,9). U studiji Caldwell i sur. uspoređena je učinkovitost i sigurnost oksikodona s kontroliranim opuštanjem u odnosu na kombinaciju oksikodona s brzim opuštanjem i paracetamola. Nije bilo značajne razlike između dvije aktivne grupe bolesnika, ali je njihov učinak na jačinu boli i kvalitetu sna bio značajno bolji u odnosu na placebo (8). U studiji Rotha i sur. oksikodon s kontroliranim otpuštanjem (titracija doze do 2x20 mg dnevno) je značajno više snizio bol u odnosu na placebo ($p < 0,05$), kao i utjecaj boli na raspoloženje, spavanje i uživanje u životu (9).

Dvije recentne studije su potvrdile učinkovitost oksikodona u liječenju bolesnika s OA. U dvostruko-slijepoj, randomiziranoj, placebo-kontroliranoj studiji Markenson i sur. su evaluirali funkcijski status, učinkovitost i sigurnost oksikodona s kontroliranim otpuštanjem u odnosu na placebo u bolesnika s OA koji su imali perzistentnu bol unatoč primjeni NSAR, paracetamola i/ili opioida kratkog djelovanja (10). Bio je dozvoljen nastavak uzimanja NSAR (ili paracetamola), a bez povišenja njihove doze, dok je u aktivnoj grupi početna doza oksikodona bila 2x10 mg s mogućnošću povisivanja do 120 mg dnevno. Instrumenti ocjene (15, 30, 45, 60, 90 dana) bili su: Brief Pain Inventory (BPI), Patient Generated Index (PGI), Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), stupanj zadovoljstva

Nuspojave oksikodona tipične su za jake opioidne agoniste. Najčešće su nuspojave od strane gastrointestinalnog i središnjeg živčanog sustava. Mučnina i konstipacija se javljaju u 23% bolesnika, povraćanje u njih 12%, a suhoća usta u oko 6% bolesnika.

Konstipacija, koja gotovo uvijek prati uzimanje opioida, zahtijeva dijetetsku ili medikamentoznu regulaciju stolice i to od samog početka terapije opioidima. Za razliku od konstipacije, mučnina i povraćanje su obično prolaznog karaktera i prisutni su samo tijekom početka terapije. Pospanost, nemir, svrbež, pojačano znojenje i ostale nuspojave karakteristične za opioide najčešće su prolazne i ne zahtijevaju prekid terapije, već je u najvećem broju slučajeva dovoljno samo reducirati dozu (2).

(0-10) i stupanj prihvatljivosti (1-6) prema ocjeni bolesnika. Nakon stabilizacije doze u odnosu na placebo oksikodon je značajno smanjio bol (mjereno BPI) ($5,1 \pm 0,3$ prema $6,0 \pm 0,3$; $p = 0,042$). Rezultati WOMAC indeksa (ukupno i podskale) nakon 30 i 60 dana pokazali su bolju učinkovitost oksikodona u odnosu na placebo. Prilagođene prosječne promjene (u mm) od početne vrijednosti prema onoj nakon 30 i 60 dana u grupi na oksikodonu su bile sljedeće: za bol -13,0 i -17,8, za zakočenost -15,8 i -21,7, za fizičku funkciju -12,4 i -17,1, za ukupni rezultat -13,8 i -18,9. To je bilo značajno više nego u placebo grupi u kojoj su vrijednosti bile: za bol -4,1 i -2,4, za zakočenost 0,3 i 0,1, za fizičku funkciju -3,2 i -3,8, za ukupni rezultat -2,4 i -2,1. Broj i postotak bolesnika koji su odustali od sudjelovanja u studiji zbog neučinkovitosti bili su značajno niži u grupi na oksikodonu (9 bolesnika, 16%) u odnosu na placebo-grupu (34 bolesnika, 67%) ($p < 0,001$). Stupanj boli i utjecaj na funkciju je bio niži, a smanjenje boli više u grupi bolesnika koji su uzimali oksikodon. U svim vizitama su srednja vrijednost za prosječnu bol, sadašnja bol i najjača bol bile značajno niže u grupi na oksikodonu u odnosu na placebo. Skoro 38% bolesnika na oksikodonu je, nakon 90 dana, postiglo najmanje 30% smanjenje boli u odnosu na 17,6% u placebo-grupi ($p = 0,031$). Broj potreban za liječenje da bi se postiglo najmanje 30%-tno smanjenje boli (NNT) je nakon 90 dana iznosio 5,0. Kao i u domeni boli i u ostalim komponentama WOMAC ljestvice oksikodon je postigao značajno bolji rezultat u odnosu na placebo. Tako su vrijednosti za zakočenost i poteškoće u fizičkoj funkciji u grupi na oksikodonu bile $48,7 \pm 3,2$ i $45,4 \pm 2,6$, a u placebo-grupi $68,9 \pm 3,5$ i $58,6 \pm 2,9$ (za sve $p < 0,001$). Na razlike između oksikodon i placebo grupe nije utjecala činjenica jesu li bolesnici u potpunosti dovršili studiju ili ne. Oksikodon s kontroliranim otpuštanjem je, na svim vizitama, statistički značajno snizio utjecaj boli na različite dnevne aktivnosti mjereno BPI subskalama interferencije. Značajno niže vrijednosti u grupi na

oksikodonu u odnosu na placebo su nađene za aktivnosti - općenito, raspoloženje i uživanje u životu. Vrijeme potrebno da bi se postigla stabilna doza je bilo kraće u grupi na oksikodonu (12 dana) u odnosu na placebo (30 dana) ($p < 0,001$), dok je više bolesnika na oksikodonu (68%) postiglo stabilnu dozu nakon 30 dana nego u grupi koji su uzimali placebo (31%) ($p < 0,001$). Nakon 90 dana nađena je statistički značajna razlika između dvije grupe u odnosu na prihvatljivost ($p = 0,002$) i zadovoljstvo ($p < 0,001$) s lijekom protiv boli. Česte nuspojave (incidencija $\geq 10\%$ bolesnika) u grupi bolesnika na oksikodonu su bile tipične za peroralne opioidne analgetike. Najčešći uzroci prekida uzimanja oksikodona su bili konstipacija, mučnina, somnolencija i vrtoglavice. Većina nuspojava u obje grupe je bila blaga do umjerena, prestale su prekidom sudjelovanja u studiji i nije bila potrebna uporaba lijekova. Prosječne doze oksikodona korištene u studiji su bile 57 mg dnevno (unatoč dopuštenoj dozi do 120 mg), što govori protiv razvoja tolerancije.

Kao kronična bolest karakterizirana bolovima, OA ima značajan utjecaj na kvalitetu života (11). Perzistirajuća umjerena i jaka bol može dovesti do psihološkog distresa s posljedičnim učincima na očekivanje ozdravljenja i uvjerenje dobrog nošenja s bolešću. Glavna manifestacija ovih negativnih kognitivnih promjena su osjećaj bespomoćnosti, gubitak sposobnosti da se bolesnik nosi s epizodama boli i smanjena očekivanja za buduće planove i nadanja (12). U dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj studiji bolesnika oba spola ($n = 104$) s OA, koji su imali umjerenu do jaku perzistentnu bol Zautra i sur. su evaluirali utjecaj oksikodona s kontroliranim otpušanjem

Oksikodon u liječenju upalnih reumatskih bolesti

Upalne reumatske bolesti su kronične bolesti, u glavnom progresivnog tijeka, koje su današnjim metodama liječanja neizlječive. Njihovo liječenje je kompleksan proces koji je u prvom redu usmjeren na kontrolu i smanjenje intenziteta upale što se postiže protuupalnim/immunosupresivnim lijekovima. No, uspješnost liječenja ogleđa se ne samo u zaustavljanju upalnog procesa, nego i u ostvarivanju zadovoljavajuće razine kvalitete života. Uklanjanje bolova nazaobilazni je korak u liječenju. Neosporno je da smanjenje upale rezultira manjim intenzitetom bolova. No, reduciranje upale zahtijeva određeno vrijeme, te je potrebno u liječenju primijeniti djelotvorne analgetike. Djelotvorna analgezija se često zanemaruje u liječenju bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima, a uloga čistih analgetika, uključujući opioidne, uglavnom je podcijenjena i donedavno je smatrana nepotrebnom i neprimjerenom (14,15). Nesumnjivo je da su socijalni i paramedicinski razlozi utjecali na ovakve stavove (16).

Većina studija koja se bavila učinkom opioida u reumatološkim indikacijama uglavnom je istraživala učinke kratkotrajne (2-4 tjedna) ili jednokratne primjene

na kognitivno-biheviorijalne indikatore uvjerenja učinkovitosti i nošenja s bolešću (13). Instrumenti ocjene (15, 30, 45, 60, 90 dana) bili su: dnevnik boli (ljestvica 0-10), ljestvica po Watsonu i sur. za pozitivne i negativne osjećaje, Vanderbilt Multidimensional Pain Coping Inventory za napore nošenja s bolešću, uz tri dodatna pitanja. Značajna razlika na početku i nakon već 15 dana nađena je između dvije grupe bolesnika u odnosu na bol, učinkovito nošenje s bolešću i bespomoćnost, uz graničnu značajnost za pasivno nošenje s bolešću. Višestupanjska analiza je pokazala značajno poboljšanje u grupi na oksikodonu u odnosu na placebo-grupu u većini promatranih varijabli. U daljnjoj se analizi željelo vidjeti jesu li smanjenje boli, pozitivni ili negativni osjećaji odgovorni za poboljšanje uočeno za učinkovitost, pasivno nošenje s bolešću i bespomoćnost. Analizom je utvrđeno da nije bilo razlike između grupa u pozitivnom ili negativnom osjećanju, pa oni nisu mogli biti medijatori učinka liječenja na varijable nošenja s bolešću. Međutim, bol je značajno utjecala na liječenje i nošenje s bolešću. Stoga je učinjena daljnja analiza kojom je utvrđeno da bol značajno utječe na učinkovitost nošenja s bolešću, te time posreduje u učinku liječenja na varijablu učinkovitosti. Bol je dijelom, ali statistički neznajčajno, utjecala i u učinku terapije na bespomoćnost i na pasivno nošenje s bolešću. Dakle, oksikodon s kontroliranim otpušanjem je pokazao pozitivan učinak na 3 od 4 glavne promatrane varijable povezane s vjerovanjem u učinkovitost i strategije nošenja s bolešću. Nalazi su ponudili novi put konceptualizacije poboljšanja za bolesnike s kroničnom boli.

(17-19). Rana studija provedena na 120 bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) pokazala da je da oko 50% bolesnika smatra uklanjanje bolova primarnim ciljem liječenja (17). Studija Ytterberga i suradnika bila je prva koja je jasno pokazala klinički jasan učinak opioidnih analgetika u bolesnika s definiranim reumatskim bolestima (20). Ova je studija usporedila učinke opioidne terapije u skupini bolesnika s definiranim bolestima (167 RA, 48 spondilartritis, 25 razne kolagenoze, 7 osteoartritis i 17 druge reumatske bolesti) s primjerenom kontrolnom skupinom bolesnika koji nisu primali opioide (ukupno 76 bolesnika). Opioidi su primijenjeni kratkoročno (< 3 mjeseca) u 153, a dugoročno u 137 bolesnika. U studiji su bili korišteni kodein, oksikodon te njihova kombinacija. Rezultati su pokazali da je kratkoročna primjena dovela do značajne redukcije bolova (u 85% bolesnika redukcija intenziteta bolova najmanje za 30%). Dugoročno primijenjeni opioidi također su statistički značajno reducirali bol (u 90% bolesnika redukcija intenziteta bolova najmanje za 30%). Učinak je postignut uz prihvatljivu stopu nuspojava koja se nije razlikovala u odnosu na ranije podatke poznate za kratkoročnu/dugoročnu pri-

mjenu opioida. Analizom pojedinačnih podataka iz medicinske dokumentacije ispitanika ustanovljeno je da je

promjena doziranja lijeka (povećanje doze) uglavnom bila povezana s pogoršanjem osnovne bolesti.

Zaključak

Oksikodon s kontroliranim otpuštanjem (OxyContin®) je pokazao značajno sniženje boli i poboljšanje funkcije u bolesnika s umjerenom do jakom boli zbog OA i RA. OxyContin® se pokazao učinkovitim i za više drugih dimenzija u bolesnika s OA. Indikacija za oksikodon u bolesnika s OA i upalnim reumatskim bolestima su nekontrolirana umjerena do jaka bol, koja perzistira unatoč primjeni paracetamola, NSAR ili slabih opioida

ili kad postoje kontraindikacije za njihovu primjenu. Rezultati studija definitivno su promijenili odnos prema primjeni opioida u reumatološkim indikacijama što se ogleda i u promjeni stava prema ovom obliku liječenja u suvremenim udžbenicima reumatologije (21,22). Naravno, liječenje OxyContin® tabletama mora biti uklopljeno u multidisciplinarni pristup liječenja bolesnika s reumatskim bolestima.

Literatura

1. Breivik H. The WHO Analgesic Ladder: Practical Guidelines for the Use of Opioids in the Management of Cancer Pain. U: *Cancer Pain Management*. Excerpta Medica. Medical Communications B.V. 1997:25-9.

2. Product Information. Oxycontin, controlled-release oxycodone. Purdue Pharma, Stamford, CT (PI revised 07/2001) reviewed 08/2001.

3. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B. i sur. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996;43:747-56.

4. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acts Anaesthesiol Scand* 1997;41:166-74.

5. Silman AJ, Hochberg MC. Osteoarthritis. U: Silman AJ, Hochberg MC, ur. *Epidemiology of rheumatic diseases*. Oxford University Press. 1993:257-88.

6. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:490-6.

7. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.

8. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE. i sur. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a double-blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9.

9. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX. 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.

10. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005;21:524-35.

11. Erdal KJ, Zautra AJ. Psychological impact of

illness downturns: a comparison of new chronic conditions. *Psychol Aging* 1995;10:570-7.

12. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. Self-efficacy and outcome expectancies: relationship to chronic pain coping strategies and adjustment. *Pain* 1991;44:263-9.

13. Zautra AJ, Smith BW. Impact of controlled-release oxycodone on efficacy beliefs and coping effort among osteoarthritis patients with moderate to severe pain. *Clin J Pain* 2005;21:471-7.

14. Bellamy N, Bradley LA. Workshop on chronic pain, pain control and patient outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:357-62.

15. Traycoff RB. Chronic joint and connective tissue pain. U: Tollison CD, Satterthwaite JR, Tollison JW, ur. *Handbook of pain management*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1994:523-38.

16. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1985;5:163-73.

17. Gibson T, Clark B. Use of simple analgesics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:27-9.

18. Hardin JG, Kirk KA. Comparative effectiveness of five analgesic for the pain of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1979;6:405-12.

19. Boissier C, Perpoint B, Laporte-Smitsidis S. i sur. Acceptability and efficacy of two associations of paracetamol with central analgesics (dextropropoxyphene or codeine): comparison in osteoarthritis. *J Clin Pharmacol* 1992;32:990-5.

20. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998;41:1603-12.

21. Ratiner B, Gramas DA, Lane NE. Osteoarthritis. U: Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, ur. *Treatment of rheumatic diseases*. 2 izd. Philadelphia: Saunders. 2001:464-5.

22. Mahowald ML. Chronic musculoskeletal pain. U: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS i sur, ur. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2001:987-91.