

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.03.2014 • Poprawiono/Corrected: 18.03.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 19.03.2014

© Akademia Medycyny

Miejsce oksykodonu w leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów

The place of oxycodone in the management of osteoarthritis pain

Monika Wielgus, Barbara Lisowska

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Adama Grucy, Otwock



Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa (ChZS) jest najczęściej występującą chorobą stawów przyczyniającą się do powstania przewlekłego bólu, istotnie pogarsza jakość życia pacjentów. Dlatego jednym z podstawowych celów farmakoterapii jest uzyskanie dobrej kontroli bólu. Opioidy mogą być realną opcją terapeutyczną u pacjentów z silnym bólem, kiedy inne analgetyki i metody są nieskuteczne lub przeciwwskazane. W ostatnich latach skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego z zastosowaniem oksykodonu były oceniane w licznych badaniach. W świetle tych doniesień oksykodon wydaje się być opioidem pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłego silnego bólu. Celem pracy była prezentacja miejsca oksykodonu w leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, z uwzględnieniem jego skuteczności i profilu objawów niepożądanych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 100-105.*

Słowa kluczowe: oksykodon, ból przewlekły, choroba zwyrodnieniowa stawów

Abstract

Osteoarthritis is the most common form of joint disease and the leading cause of chronic pain. Good control of chronic pain is a primary goal of therapy for these patients because of the negative effect of patient's quality of life. Opioids may be a viable treatment option if patients suffer from severe pain or if other analgesics and methods are ineffective or contraindicated. In recent years, the efficacy and safety of oxycodone in the treatment of chronic, non-cancer pain has been investigated in a number of clinical studies. Oxycodone seemed to be a first-line opioid for the treatment of chronic, severe non-cancer pain. The aim of this review was to present the place of oxycodone in the management of osteoarthritis pain including its efficacy and adverse event profiles. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 100-105.*

Keywords: oxycodone, chronic pain, osteoarthritis

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęściej występującą formą stanu zapalnego stawu, dotyczącą głównie osób w wieku powyżej 45. roku życia. Natomiast w populacji pacjentów z ChZS powyżej 60. roku kobiety stanowią znacząco większy odsetek

[1,2]. Wśród osób powyżej 65. roku życia, u co czwartej stwierdzono dolegliwości związane z chorobą zwyrodnieniową, w której zmiany w 27% dotyczą stawów rąk i stawów biodrowych a w około 14% kolanowych [1]. Ponadto równie często zmiany chorobowe dotyczą

kręgosłupa w odcinkach lędźwiowym i szyjnym.

Radiologiczne objawy choroby zwyrodnieniowej stawów obserwuje się u większości osób w populacji > 65. roku życia. Natomiast u osób powyżej 75. lat odsetek ten wynosi już 80%, co wskazuje na znaczącą wagę problemu w wymiarze organizacyjnym i ekonomicznym opieki medycznej [3]. Należy jednak podkreślić, że na częstsze obecnie rozpoznanie zmian stawowych wpływ ma nie tylko zwiększony odsetek przypadków choroby, ale również intensywny rozwój i dostępność diagnostyki obrazowej.

W złożonym mechanizmie patogenetycznym choroby zwyrodnieniowej stawów za dominujący czynnik ryzyka należy uznać wiek, z narastaniem którego pogarsza się wytrzymałość chrząstki stawowej i okołostawowych elementów kostnych. Do kolejnych czynników należy dołączyć płeć (kobiety), rasę (czarna) i otyłość [4].

W klasyfikacji wg Altmana i wsp. choroba zwyrodnieniowa stawów może występować w postaci pierwotnej (uogólnionej/zlokalizowanej) oraz wtórnej. Występowanie pierwotnej choroby zwyrodnieniowej u osób spokrewnionych potwierdza znaczenie predyspozycji genetycznych w postaci mutacji genów odpowiedzialnych za jakość chrząstki stawowej warunkującej jej wytrzymałość. Wtórna choroba zwyrodnieniowa może rozwijać się w obecności chorób metabolicznych (choroba Wilsona, Gauchera), zaburzeń hormonalnych (choroby przytarczyc, akromegalia, cukrzyca), obecności wad wrodzonych (dysplazja stawów biodrowych) i hemofilii [5,6]. Znaczącymi czynnikami przyspieszającymi rozwój choroby są również urazy stawów i stany powodujące ich nadmierne i długotrwałe obciążenie [7].

Niezależnie od postaci, zaawansowany proces choroby obejmuje wszystkie struktury stawowe (więzadła, błona maziowa, przyczepy ścięgien, mięśnie) oraz naczynia i nerwy, co znajduje odzwierciedlenie w obrazie klinicznym pod postacią bólu, tkliwości i obrzęku stawu, z postępującym ograniczeniem jego ruchomości. Na pierwszy plan zmian zwyrodnieniowych wysuwają się zaburzenia między procesami regeneracji i destrukcji chrząstki stawowej. W procesach inicjujących odpowiedź zapalną w uszkodzeniu chrząstki stawowej istotną rolę odgrywają prozapalne cytokiny uwalniane z makrofagów i limfocytów B i T. Postępująca degradacja kolagenu i proteoglikanów w chondrocytach prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia powierzchni stawowych w postaci nadżerek.

W chondrocytach uszkodzonej chrząstki dochodzi do stymulacji stresu oksydacyjnego i uwalniania reaktywnych form tlenu, które na poziomie mitochondrialnym pobudzają syntezę cytokin prozapalnych. Osłabienie procesów regeneracyjnych i inicjacja apoptozy są związane z uszkodzeniem mitochondrialnego DNA [8,9].

Opisane zmiany najczęściej występują w stawach biodrowych i kolanowych a wobec ich nieodwracalności jedynym skutecznym leczeniem pozostają operacje aloplastyczne stawów. Dominującym objawem uszkodzonych stawów jest ból, który na początku nasila się podczas ruchu i obciążenia, a w miarę progresji zmian występuje również w spoczynku. Nasilenie bólu może być różne, ale najczęściej jest opisywane przez pacjentów jako silne albo bardzo silne i znacznie ograniczające ruch. Bezpośrednią przyczyną bólu są zmiany w strukturach kostno-stawowych, co potwierdzono obserwowanym powiązaniem między nasileniem odczuwalnego bólu a zmianami radiologicznymi [10]. Wielopostaciowość czynników uszkodzających przyczynia się do rozwoju sensytyzacji obwodowej z uaktywnieniem włókien i receptorów „uśpionych” pod wpływem mediatorów zapalnych uwalnianych w strukturach wewnątrz- i okołostawowych. Długotrwała obwodowa stymulacja nocycyptywna przyczynia się do zwiększonej wrażliwości i pobudliwości komórek centralnego układu nerwowego na bodźce obwodowe określanych sensytyzacją ośrodkową.

W ból nocycyptywny często wpleciony jest element neuropatyczny spowodowany uszkodzeniem włókien nerwowych, który niestety charakteryzuje się mniejszą wrażliwością w stosunku do agonistów receptorów opioidowych.

Ból w istotny sposób pogarsza fizyczny i psychosocjalny stan pacjenta (wpływa na nastrój, sen, zdolność do pracy i codzienną aktywność). Postępujące ograniczenie sprawności fizycznej oraz ciągły ból, uniemożliwiający wykonywanie codziennych czynności, przyczyniają się do rozwoju depresji, pogorszenia jakości życia oraz do częstszego korzystania z usług medycznych, co znajduje odzwierciedlenie w stale rosnących kosztach związanych z leczeniem i absencją chorobową. Bardzo ważne jest, by w chorobie zwyrodnieniowej stawów do leczenia bólu pacjenta podejść wielokierunkowo. W celu zmniejszenia bólu i polepszenia jakości życia pacjenta powinno się zastosować leczenie nefarmakologiczne, równoległe z terapią farmakologiczną [11].

Biorąc pod uwagę komponentę zapalną występu-

jąca w etiopatogenezie choroby, główną grupą leków stosowanych w ChZS są NLPZ zalecane pacjentom zarówno w monoterapii, jak i w powiązaniu z paracetamolem lub słabymi opioidami oraz koanalgetykami. Jednak przewlekłe stosowanie NLPZ może wiązać się z ryzykiem krwawienia z strony przewodu pokarmowego, uszkodzenia nerek oraz z poważnymi powikłaniami ze strony układu krążenia w postaci incydentów zatorowo-zakrzepowych [12].

Słabymi opioidami wpisanymi w drugi stopień drabiny analgetycznej są kodeina, dihydrokodeina i tramadol. W dawkach terapeutycznych nie hamują ośrodka oddechowego i mają niski potencjał rozwoju tolerancji. Istotną rzeczą, na jaką należy zwrócić uwagę jest możliwość ich interakcji z koanalgetykami, działającymi ośrodkowo.

Silne opioidy znajdują zastosowanie w grupie chorych, u których NLPZ i słabe opioidy nie przynoszą oczekiwanego efektu analgetycznego. W tej grupie przeważają chorzy z bólem ciągłym o dużym nasileniu i/lub chorzy, u których wystąpiło znaczne okresowe nasilenie bólu, uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności i zaburzające sen.

Czas stosowania opioidów zależy od uzyskanego efektu analgetycznego i tolerancji pacjenta. Krótki kilkutygodniowy okres podażu opioidów najczęściej przynosi oczekiwaną ulgę, podczas gdy długoterminowe leczenie opioidami może okazać się mniej korzystne dla pacjenta, zwłaszcza przy nasileniu objawów ubocznych i pogorszeniu tolerancji. Nie mniej jednak u pacjentów z bólem przewlekłym, którego natężenie podczas stosowanej terapii innymi dostępnymi metodami oceniane jest w skali VAS > 5, decyzja o przewlekłym leczeniu silnymi opioidami może okazać się koniecznością.

Znaczne ograniczenie dolegliwości bólowych, zwłaszcza w początkowym okresie, umożliwiające uruchomienie i rehabilitację ruchową wspólnie z poprawą jakości życia chorego należą do niewątpliwych zalet związanych z zastosowaniem opioidów.

Do wad terapii opioidowej należą rozwijająca się tolerancja, ryzyko uzależnienia psychicznego i fizycznego oraz wystąpienia zaburzeń ze strony innych układów, których nasilenie może uniemożliwić kontynuację leczenia [13,14].

Kissin w swojej pracy przedstawił wyniki badań dotyczących skuteczności przewlekłej analgezji opioidowej w grupie pacjentów z bólem nienowotworowym [15].

W swojej pracy Autor postawił dwa pytania. 1. Czy w opisanych badaniach naukowych znajdują się silne

dowody przemawiające na korzyść długoterminowej terapii opioidami u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym? 2. Czy problem ryzyka uzależnienia nie został zaniedbany?

Oceny dokonano na podstawie publikacji z lat 1983-2012 znalezionych w NLM PubMed. Na podstawie określonych ram wyszukano 2356 publikacji, z czego do ostatecznej analizy użyto 250. Na podstawie dokonanej analizy nie udało się uzyskać silnych dowodów na skuteczność stosowania opioidów w leczeniu bólu przewlekłego, ponadto w części ocenianych badań autor wykazał brak zwrócenia należytej uwagi na problem ryzyka uzależnienia. Zdaniem autora wśród powodów uzyskania takich wyników należy wymienić szeroki margines czasowy dla wybranych publikacji oraz brak precyzyjnego określenia przewlekłego bólu nienowotworowego w wielu publikacjach. Na podkreślenie zasługuje natomiast fakt coraz częstszego monitorowania ryzyka uzależnienia w opisanych po 2003 roku projektach badawczych.

Zasadniczym celem farmakoterapii przeciwbólowej powinna być jej skuteczność przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. W odniesieniu do silnych opioidów ograniczenie objawów niepożądanych, przy uzyskaniu zadowolającej pacjenta skuteczności, jest trudne i nadal stanowi impuls do badań nad postaciami nowych leków z tej grupy. W pracy prowadzonej przez Noble i wsp. oceniano przeprowadzone w grupie 4873 pacjentów wyniki 26 badań dotyczących efektywności i bezpieczeństwa terapii opioidowej prowadzonej ponad 6 miesięcy [16]. Otrzymane wyniki potwierdziły skuteczność opioidów w leczeniu nienowotworowego bólu przewlekłego. U około 20% pacjentów odnotowano złą tolerancję leków przyjmowanych doustnie, związaną przede wszystkim z niepożądanymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, których występowanie, razem ze słabym efektem analgetycznym, stanowiło częsty powód przerwania leczenia. W związku z tym skupiono się na poszukiwaniu rozwiązań, które umożliwiłyby uzyskanie jak najlepszego efektu przeciwbólowego z minimalizacją ryzyka i częstości występowania powikłań. Jedną z propozycji jest optymalizacja postępowania terapeutycznego w oparciu o określenie indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniających jego genetyczne i osobnicze predyspozycje [17].

Dobór spełniającego oczekiwania pacjenta zestawu leków, który przyniesie mu długotrwałe korzyści bez istotnych działań niepożądanych należy do kluczo-

wych decyzji, zwłaszcza w grupie pacjentów, u których leczenie operacyjne jest ograniczone dużym ryzykiem powikłań. Przykładem leku mogącego spełnić powyższe oczekiwania jest oksykodon (14-hydroksy-7,8-dihydrokodeina), który do użytku klinicznego został na polski rynek wprowadzony w 2010 roku. Z początku był stosowany w postaci tabletek o powolnym uwalnianiu w leczeniu bólu nowotworowego oraz w podaży dożylnego leczenia bólu trzewnego po operacjach brzusznych. Oksykodon jest przykładem półsyntetycznego opioidu z powinowactwem do receptorów μ , κ , δ [18]. Związanie oksykodonu z receptorem opioidowym, poprzez aktywację białka G (białko wiążące nukleotydy guanidynowe), powoduje otwarcie błonowych kanałów potasowych i zablokowanie kanałów wapniowych, co osłabia pobudliwość komórek nerwowych [19].

Metabolity oksykodonu w postaci noroksykodonu i oksymorfonu nie mają istotnego znaczenia analgetycznego, ponieważ działanie przeciwbólowe jednego jest słabe, a drugi - o silniejszym działaniu przeciwbólowym - występuje w niewielkim stężeniu [20].

W podaży doustnej oksykodon, w porównaniu do morfiny, wykazuje dwukrotnie silniejsze działanie powiązane z wyższą biodostępnością. Przy zastosowaniu parenteralnym działanie obu opioidów jest porównywalne - współczynnik dawek ekwiwalentnych morfina: oksykodon wynosi 1:0,7 [19]. Silniejsze działanie i brak efektu pułapowego przemawiają na korzyść oksykodonu, zwłaszcza w aspekcie jego zastosowania w leczeniu bólu przewlekłego towarzyszącego chorobom narządu ruchu.

W odniesieniu do pacjentów w podeszłym wieku wymagane jest zmniejszenie dawki oksykodonu, ponieważ okres półtrwania leku wzrasta z wiekiem z 3,8 do 4,6 godzin między 25. a 85. rokiem życia [21].

Oksykodon został szeroko przebadany pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu na jakość życia pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym i nie-nowotworowym. W badaniach prowadzonych przez Friedmanna i wsp., na grupie 828 pacjentów z bólem przewlekłym spowodowanym zmianami zwyrodnieniowymi stawów, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo w długotrwałej (6 i 12 miesięcy) terapii oksykodonom podawanym doustnie w dawce 5-80 mg 2 x dziennie [22]. Otrzymane wyniki badań potwierdziły skuteczność zastosowanego leczenia. W badanej grupie pacjentów uzyskano zmniejszenie natężenia bólu średnio o 2,4 pkt w skali NRS, przy wyjściowym poziomie natężenia bólu pkt 6,4. Należy podkreślić,

że po 6 miesiącach 62%, a po 12 mies. 64% pacjentów pozytywnie oceniło terapię oksykodonom. Gorzej na tym tle wypadła ocena terapii uwzględniająca występowanie objawów ubocznych, z których najczęstsze dotyczyły takich objawów jak: zaparcie (37%), nudności (28%) i senność (11%). Uciążliwość objawów ubocznych była u 21% pacjentów przyczyną przerwania leczenia, a u 16% zmniejszenia dawki leku. Nie mniej jednak, w ocenie autorów, leczenie analgetyczne oksykodonom było bezpieczne i skuteczne a możliwość zastosowania dawek w dużym zakresie pozwoliła na dostosowanie leczenia do potrzeb i tolerancji pacjenta.

Podobne wyniki, pozwalające na pozytywną ocenę efektu analgetycznego oksykodonu CR, uzyskali Garjia i wsp., którzy w czasie 6-tygodniowego randomizowanego badania wieloosrodkowego porównywali oksykodon CR (tabletki o kontrolnym uwalnianiu) z hydromorfonem u 124 pacjentów z przewlekłym bólem stawów biodrowych i kolanowych [23]. W swojej pracy autorzy, posługując się badaniem jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQOL), wysoko ocenili efektywność analgetyczną obu leków, ponieważ uzyskane w ich badaniach wyniki potwierdziły poprawę jakości życia i zmniejszenie zaburzeń snu. U badanych pacjentów uzyskano redukcję bólu ocenianego z użyciem 5-stopniowej skali werbalnej. Podobne wyniki zaobserwowali Hale i wsp. w badaniu wśród 138 pacjentów [24]. Skuteczność przeciwbólowa była porównywalna dla oksykodonu i hydromorfonu, podobnie jak częstość występowania objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego i senność, aczkolwiek większe nasilenie objawów stwierdzono po zastosowaniu hydromorfonu.

Anastassopoulos i wsp. przeprowadzili badania na grupie 608 pacjentów, u których obserwowano zależność między efektem analgetycznym, częstością występowania działań niepożądanych i jakością życia ocenianą wartościami opisującymi funkcjonowanie fizyczne (PCS Physical Component Summary) i psychiczne (MCS Mental Component Summary). Na podstawie otrzymanych wyników autorzy potwierdzili zależność między wymienionymi czynnikami. U pacjentów, u których zniesienie bólu było poniżej 50% natężenia wyjściowego pogarszała się jakość życia. Występowanie objawów ubocznych, spośród których senność i zaparcie notowano najczęściej, stwierdzono u 80% badanych [25].

Bardzo dobrą efektywność leczenia oksykodonom CR u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową potwier-

dzili również Roth i wsp. oraz Markenson i wsp., którzy oceniali efekt analgetyczny oksykodonu *versus* placebo u pacjentów z bólem przewlekłym [3,26]. W czasie długoterminowej terapii leczenie oksykodonom w dawce średniej 40 mg/dobę pozostawało skuteczne, bez konieczności zwiększania dawki. W badaniach oceniano również wpływ stosowanego leczenia na fizyczne funkcjonowanie pacjentów: nastrój, jakość snu i zadowolenie z życia oraz codzienną aktywność, zdolność do poruszania się, zdolność do pracy i relacje interpersonalne. Stwierdzono poprawę w ocenianych zakresach.

W badaniu z 2005 roku Zaruta i wsp. ocenili wpływ analgetyczny oksykodonu w powiązaniu z aspektem psychologicznym opisanym jako umiejętność radzenia sobie z bólem przewlekłym [27]. Badaniem objęto 104 chorych z przewlekłym bólem o natężeniu umiarkowanym do silnego w przebiegu ChZS. Wykazano, że zastosowanie oksykodonu w dawce 10-120 mg/dobę zmniejszyło natężenie odczuwalnego bólu i poprawiło stan psychiczny pacjentów przez obniżenie poczucia bezsilności i wzmocnienie wiary we własne możliwości radzenia sobie z chorobą. Również dobre wyniki w ocenie efektywności leczenia bólu w chorobie zwyrodnieniowej przedstawiili badacze, którzy oceniali zastosowanie oksykodonu w połączeniu z paracetamolem [12] albo oksykodonu z naloksonem [28,29]. Oksykodon podany w monoterapii wykazał się silniejszym efektem analgetycznym, ale z częściej występującymi działaniami niepożądanymi, podczas gdy w grupie pacjentów przyjmujących dwa analgetyki (oksykodon plus paracetamol) działania niepożądane występowały rzadziej, a efekt przeciwbólowy pozostawał satysfakcjonujący. Z kolei zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem w jednej tabletkie (preparat Targin®) pozwoliło na ograniczenie niepożądanych objawów ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia) przy utrzymaniu dobrego efektu analgetycznego. Połączenie opioidowego leku przeciwbólowego z antagonistą receptorów opioido-

wych pozwala na wykorzystanie efektu analgetycznego oksykodonu przy jednoczesnej blokadzie receptorów opioidowych, rozmieszczonych w jelitowym układzie nerwowym, przez nalokson. Nalokson podany doustnie osiąga wysokie stężenie miejscowe w obszarze przewodu pokarmowego, ponieważ w przeciwieństwie do oksykodonu ulega prawie całkowitej eliminacji w wątrobie. Zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem pozwala na zmniejszenie najczęstszego działania niepożądanego opioidów, jakim jest zaparcie poopiodowe, wobec którego nie wykazano obecności tolerancji ani tendencji do ustępowania wraz z czasem terapii, jak to ma miejsce w przypadku senności, nudności i wymiotów [30]. Istotne jest jednocześnie zastosowanie obu leków w stosunku dawek 2:1. Przedstawione wyniki badań pozwalają na pozytywną ocenę terapii oksykodonom pod względem efektu analgetycznego u pacjentów z bólem przewlekłym narządu ruchu. Wadą pozostaje relatywnie częste występowanie działań niepożądanych o zróżnicowanej skali nasilenia. Obecność objawów niepożądanych, zwłaszcza o znacznym nasileniu, może stanowić przyczynę przerywania leczenia. Jednym z rozwiązań może być wielokierunkowe i indywidualne, uwzględniające potrzeby i oczekiwania pacjenta, postępowanie terapeutyczne polegające na połączeniu podaży leków o różnym mechanizmie działania z rehabilitacją.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Monika Wielgus

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny

im. prof. Adama Grucy

ul. Konarskiego 13; 05-400 Otwock

☎ (+48 22) 779 40 31

✉ monikawielgus@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Taylor RE Jr, Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Controlled release formulation of oxycodone in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis: a critical review of the literature. *J Pain Res* 2012;(5):77-87.
2. Cadwell JR, Hale ME, Boyd R, Hague J, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination plus acetaminophen added to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo

- controlled trial. *J Rheumat* 1999;26(4):862-9.
3. Roth SH, Roy Fleischmumi R, Bui-ch F, Dietz F. Around-the-Clock, Controlled-Release Oxycodone Therapy for Osteoarthritis-Related Pain Placebo-Controlled Trial and Long-term Evaluation. *Arch Intern Med* 2000;16:853-8.
 4. Loeser RF. Aging and Osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):492-6.
 5. Istrati J. Ból w chorobie zwyrodnieniowej stawów-postępowanie według medycyny opartej na faktach. *Ból* 2012;13(2):32-6.
 6. Zimmermann-Górska I. Choroba zwyrodnieniowa stawów – nowe spojrzenie? *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(Suppl).
 7. Haq SA, Davatchi F. Osteoarthritis of the knees in the COPCORD world. *Int J Rheum Dis* 2011;14(2):122-9.
 8. Martin JA, Brown T, Heiner A, Buckwalter JA. Post-traumatic osteoarthritis: the role of accelerated chondrocyte senescence. *Biorheology* 2004;41(3-4):479-91.
 9. Brandl A, Hartmann A, Bechmann V, Graf B, Nerlich M, Angele P. Oxidative stress induces senescence in chondrocytes. *J Orthop Res* 2011;29(7):1114-20.
 10. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:116.
 11. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics* 2009;64(10):20-9.
 12. Marshall D, Strauss M, Pericak D. Economic evaluation of controlled-release oxycodone vs oxycodone-acetaminophen for osteoarthritis pain of the hip or knee. *Am J Manag Care* 2006;12:205-14.
 13. Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Sak-Rutkowska L. Zastosowanie opioidów w leczeniu bólu w chorobach reumatycznych. *Reumatologia* 2007;45(1):1-4.
 14. Ćwiek R, Gasik R, Lisowska B. Rola silnych opioidów w leczeniu bólu przewlekłego towarzyszącego chorobom narządu ruchu. *Pol Merk Lek* 2008;144:552-5.
 15. Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res* 2013;6:513-29.
 16. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006605.
 17. Bruehl S, Vania Apkarian A, Ballantyne CJ. Personalized Medicine and Opioid Analgesic Prescribing for Chronic Pain: Opportunities and Challenges. *J Pain* 2013;2:103-13.
 18. Ordóñez GA, González BM, Espinosa AE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;5:298-307.
 19. Woron J, Filipczak-Bryniarska, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon trafny wybór w farmakoterapii bólu. *AnestRatow* 2011;5:468-72.
 20. Misiólek H, Białka S, Kucewicz-Czech E. Oksykodon – nowa alternatywa w terapii bólu pooperacyjnego w kardiochirurgii i torakochirurgii. *Kardiochir Torakochir Pol* 2012;1:69-72.
 21. Saari TI, Ihmsen H, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Schwilden H. Oxycodone clearance is markedly reduced with advancing age: a population pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2012;3:491-8.
 22. Friedmann N, KlutzaritzV, Webster L. Long-term safety of Remoxy® (extended-release oxycodone) in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain. *Pain Med* 2011;12:755-60.
 23. Gajria K, Kosinski M, Schein J, Kaxxinnagh S, Dominique Dubois D. Health-Related Quality-of-Life Outcomes in Patients Treated with Push-Pull OROS Hydromorphone versus Extended-Release Oxycodone for Chronic Hip or Knee Osteoarthritis Pain: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study. *Patient* 2008;3:223-36.
 24. Hale M, Tudor C, Khanna S, Thippahawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007;5:874-88.
 25. Anastassopoulos KP, Chow W, Ackerman SJ, Tapia C, Benson C, Kim MS. Oxycodone-related side effects: impact on degree of bother, adherence, pain relief, satisfaction, and quality of life. *J Opioid Manag* 2011;3:203-15.
 26. Markenson M, Croft J, Zhang G, 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.
 27. Zaruta A, Smith BW. Impact of controlled-release oxycodone on efficacy beliefs and coping efforts among osteoarthritis patients with moderate to severe pain. *Clin J Pain* 2005;6:471-7.
 28. Davis M, Goforth HW, Gamier P. Oxycodone combined with opioid receptor antagonists: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2013;3:389-402.
 29. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux E, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *Clin Pharmacol* 2010;10:12. Published online 2010 September 29.
 30. Dzierżanowski T. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. *Medycyna Paliatywna* 2012;2:57-66