

ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI KRONIČNI VNETNI REVMATIČNI BOLEZNI

TREATMENT OF CHRONIC PAIN in INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE

prim. dr. Dušan Logar, dr. med.
Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni Klinični Center, Ljubljana

Izvleček

Kronična bolečina pri vnetni sklepni revmatični bolezni zmanjša kakovost življenja bolnikov in zveča pogostost obiskov pri zdravniku. V povprečju se kar pri 40 % teh bolnikov bolečina ne zmanjša dovolj, kar 38 % bolnikov pa ni zadovoljno z zdravnikom, ki zdravi njihovo bolečino. Ker sta bolečina in vnetje medsebojno povezana in soodvisna, z zdravljenjem vnetja vplivamo na bolečino in obratno. Zdravljenje bolečine teh bolezni je najučinkovitejše ob hkratnem zdravljenju z zdravili in z nefarmakološkimi ukrepi. Ker je zdravljenje z zdravili dolgotrajno, je pomembna ne samo njihova učinkovitost, temveč tudi varnost in prenašanje uporabljenih zdravil. Strategija zdravljenja revmatoidnega artritisa (RA) je v čim popolnejšem obvladovanju sklepnega vnetja s pravilno uporabo zdravil, ki spreminjajo naravni potek bolezni (DMAR), ali bioloških zdravil in zdravljenje bolečine z analgetiki, glukokortikoidi, vbrižganimi v sklep ali mišico, in nesteroidnimi antirevmatikami (NSAR) ali opioidi v najnižjih učinkovitih odmerkih krajši čas.

Ključne besede:

kronična vnetna revmatična bolezen, bolečina, zdravljenje z zdravili

Abstract

Musculoskeletal pain in chronic inflammatory rheumatic disease reduces the quality of life and increases health-care utilization. Overall, 40 % of patients are not satisfied with their pain control and 38 % are less than satisfied with the doctor who is treating their pain. The fact that pain and inflammation are inherently linked indicates that interventions that relieve the symptoms of arthritis may also moderate the severity of underlying disease and vice versa. A combination of both pharmacological and non-pharmacological approaches offers the best opportunity for therapeutic success. The main strategy for pain management in rheumatoid arthritis (RA) is to control synovitis either with better use of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologic therapy, and pain control using analgesics, intra-articular or intramuscular steroid injections and nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAIDs) or opioids in the lowest possible dose for the shortest possible time.

Key Words:

chronic inflammatory rheumatic disease, pain, medicinal management

UVOD

Kronična mišično-skeletna bolečina je bolečina, ki traja dalj kot tri mesece. Znanih je več kot sto kroničnih revmatičnih bolezni, ki so vnetne, kot na primer: sistemske bolezni veziva, revmatoidni artritis, serološko negativni artritis/spondilitične bolezni in s kristali povzročeni artritis, ali degenerativne, pri katerih je vnetje lahko, vendar v manjši meri, vzrok za okvaro sklepov in/ali hrbtenice (artroza, spondiloza, spondilartroza). Med starostniki je bolečina najpogostejši bolezenski simptom. V raziskavi, v kateri so

naključno izbrali 325 oskrbovancev iz desetih domov za starostnike v Los Angelesu, ZDA, je bila kar pri 70 odstotkih oskrbovancev razlog za bolečino sklepna revmatična bolezen (artroza, artritis) (1). Pri 85 odstotkih oskrbovancev iz domov za starostnike v ZDA poročajo o nezadostnem zdravljenju bolečine (2). Kronična bolečina pomembno poslabšuje duševno in telesno zdravje posameznika in vpliva na njegov socialni in ekonomski položaj, socialni in ekonomski položaj njegove družine in na stroške sistema zdravstvenega varstva. Mednarodna raziskava Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) (3), ki je zajela več kot 3000 bolnikov, zdravljenih v osnovnem zdravstvu v 14 državah, je pokazala, da le 51 odstotkov bolnikov z bolečino, ki traja dalj kot 6 tednov, ozdravi po 12 mesecih, kar 8,8 odstotkov tistih, pri katerih

je bila bolečina sprva le občasna, pa ima po 12 mesecih kronično persistirajočo bolečino. Bolečina, ki je že na začetku kronična persistirajoča, je povezana z večjo pojavnostjo občutkov tesnobe in depresije (3).

Obravnava bolnika s kronično bolečino zajema ne samo skrbno anamnezo o značilnostih bolečine, temveč tudi presojo zdravstvenega stanja bolnika v celoti, vključno s psihološkim in socialno-ekonomskim ozadjem bolezenskih težav (tabela 1). Po tem, ko zberemo anamnestične podatke in po kliničnem pregledu bolnika, sestavimo delovno diagnozo in se odločamo o potrebnih dodatnih preiskavah. Ker sta akutna in kronična bolečina različni klinični entiteti, moramo najprej opredeliti trajanje bolečine. Za kakovost bolnikovega življenja pa je pomembna tista najmanjša sprememba jakosti bolečine, ki že povzroči spremembo bolnikovega zadovoljstva s svojim zdravjem (MCIC-minimal clinical important change), ki je 0,5 enote VAS (4). Za 75 odstotkov bolnikov z RA, ki so zelo zadovoljni s svojim zdravjem, je še sprejemljiva bolečina ocenjena z Vidno analogno lestvico (Visual Analogue Scale – VAS) med 0,5-2,0 (4).

Razumevanje patofiziologije nastanka bolečine pri revmatoidnem artritisu

Vnetna bolečina (nevropastična bolečina) je posledica normalnega odgovora na dalj časa trajajočo tkivno okvaro. Revmatično bolečino lahko delimo na akutno, ki jo povzroči akutno vnetje, in kronično, ki je posledica razgradnje tkiv in mehanskih sprememb hrustanca, kosti in ob sklepnih mehkih tkiv. Bolečina pri akutno vnetem sklepu je predvsem posledica učinka množice vnetnih mediatorjev in citokinov na bolečinske receptorje. Za kronično bolečino vnetne revmatične bolezni je značilna čezmerna periferna

in centralna vzdražljivost živčevja (5). Čezmerno periferno vzdražljivost povzroče tako številni mediatorji vnetja, citokini, kot tudi biokemične spremembe sinovijske tekočine, zvečan znotraj sklepni in intraosalni tlak in preplet delovanja živčevja in imunskega sistema (6). Čezmerna centralna vzdražljivost pa je posledica dolgotrajne čezmerne periferne vzdražljivosti, delovanja nevrogljijskih celic in cirkadianega ritma sproščanja številnih hormonov. Revmatoidni artritis (RA) je prototip bolezni s kronično vnetno bolečino, ki je povzročena z draženjem bolečinskih receptorjev v sklepni kapsuli, ligamentih, meniskusih, pokostnici, subhondralni kosti in okolnih mehkih tkivih. Snovi, ki vzdražijo bolečinske receptorje, so: neuropeptidi (na primer snov P), eikozanoidi, aktivin, ki je predstavnik družine transformirajočega rastnega faktorja β (TGF β), citokini, kot je dejavnik tumorske nekroze (TNF), kemokini, histamin, serotonin, sproščen iz mastocitov, bradikinin, regulatorne beljakovine, kot so prokinetiki, vnetne proteaze, kot sta triptaza mastocitov in tripsini, rastni faktor živcev in dušikov oksid (6). Te snovi vzdražijo živčne končiče, posledica tega pa je, da na primer mehanski dražljaji nizke jakosti (kot je na primer že običajen gib), ki sicer ne bi povzročili občutka bolečine, povzročijo bolečino (alodinija). Osrednja citokina, ki spodbujata vnetje, sta tumorski nekrozni faktor alfa (TNF- α) in interleukin-1 beta (IL-1 β), ki spodbudita tudi tvorbo drugih citokinov (IL-6, IL-8), ki so udeleženi pri vnetju in razgradnji sklepa (6). Oba citokina spodbujata tvorbo metaloproteinaz v medceličju, ki imajo pri razgradnji sklepa pomembno vlogo. IL-1 β aktivira bolečinske receptorje neposredno z aktiviranjem znotrajcelične kinaze, posredno pa s spodbujanjem tvorbe kininov in prostanooidov (6). TNF- α aktivira čutilne nevrone neposredno preko receptorjev TNFR1 in TNFR2. Ti dejavniki spodbujajo tudi centralno čezmerno vzdražljivost (7). Ob tkivni okvari se zmanjša prag za nastanek akcijskega potenciala in zveča odgovor perifernih bolečinskih receptor-

Tabela 1: Standariziran pregled bolnika s kronično bolečino.

Anamneza o bolečini	Začetek, trajanje, pogostnost, lokalizacija, jakost [VAS], sprožilni dejavniki, dejavniki, ki bolečino olajšajo, poškodbe, zdravljenje
Anamneza pridruženih bolezni in poškodb	Poizvedba o vseh organskih sistemih
Duševno stanje	Razpoloženje, spanec, depresija, pomnenje, utrudljivost, razmerja
Telesna aktivnost	Gibalna aktivnost, delovne obremenitve doma in zaposlitvene, rekreacija-šport
Zloraba snovi	Alkohol, droge, zdravila, tobak, kofein, jemanje pripravkov iz zelene lekarne
Družinska anamneza	Kronična bolečina, zloraba snovi, telesna/spolna zloraba, bolezni
Fizikalni pregled	Pregled celotnega telesa z natančnim pregledom gibal, nevrološki pregled, ocena duševnosti, telesna teža
Laboratorijske preiskave	Hemogram, jetrni testi, alkalna fosfataza, kreatinin, seč, ustrezne usmerjene imunoserološke preiskave, TSH
Slikovne preiskave	RTG posnetek dela uda, ki boli, po potrebi CT, MR, angiografija
Druge potrebne preiskave	EMG, biopsije
Delovna diagnoza	Verjetni razlog bolečine, mehanizem nastanka, sočasne pridružene bolezni
Načrt zdravljenja	Paracetamol, nesteroidni antirevmatiki, temeljna zdravila, opioidi, gibalne vaje, fizikalna terapija
Ocenjevanje uspeha zdravljenja	VAS-bolečina, HAQ, stranski učinki zdravil, pojav tolerance, zasvojenosti

jev primarnih čutilnih nevronov – pojav, ki ga imenujemo periferna čezmerna vzdražljivost (senzitizacija) s posledično hiperalgizijo. K temu pa prispevata tudi zvišan znotraj sklepni in intraosalni tlak. Žile v sinoviji postanejo ob vnetju namreč močno propustne za beljakovine plazme, zaradi česar se zviša onkotski tlak v sklepu in precejanje tekočine, kar poviša intraartikularni tlak. Povišanje tlaka je strmo zaradi zadebeljene sinovije in slabo raztezne sklepne kapsule, kar aktivira bolečinske receptorje (7). Zaradi edema kostnega mozga se zviša intraosalni tlak ob zmanjšani venski drenaži. Posledica je kopičenje razgradnih produktov, pospešena apoptoza osteoblastov in povečana aktivnost osteoklastov, kar ob vneti sinoviji prispeva k nastanku kostnih erozij (5). Kostni mozeg je bogato oživčen in zvišan intraosalni tlak poveča številčnost bolečinskih dražljajev (5). Biokemična značilnost RA je tudi acidifikacija sinovijske tekočine (8). V prenos bolečine pri revmatoidnem artritisu so vpleteni ionski kanali bolečinskih receptorjev, ki zaznavajo acidifikacijo – sproščanje protonov iz okvarjenih celic (acid-sensing ion channels – ASIC), taki, ki zaznavajo spremembo toplote v sklepu (transient receptor potential ion channels – TRP), in tisti, ki so napetostno uravnani s spremembo koncentracije natrijevih in kalcijevih ionov v okolju (voltage-gated ion channels). Poleg napetostno uravnanih ionskih kanalov se aktivirajo tudi mehansko uravnani ionski kanali, ki se konformacijsko spremenijo ob spremembi strižnih sil v celični membrani živčnega vlakna. Ko postanejo gibi vnetega, oteklega sklepa boleči, so izvedeni z večjo silo, ob tem se odpro mehansko uravnani ionski kanali, sledi depolarizacija in prevajanje vse številčnejših bolečinskih dražljajev (8).

Dokazali so tudi neposredno sodelovanje celic vnetic pri nastanku nevrogenega vnetja in bolečine pri RA. Številni neuropeptidi čutilnih živcev aktivirajo mastocite in nevrofilce, kar povzroči takojšnjo degranulacijo in sprostitve vnetnih mediatorjev v lokalno mikro okolje (9, 10).

Pri bolnikih z RA je bolečina, sklepna okorelost in zmanjšanje funkcijskih sposobnosti največje zgodaj zjutraj. Cirkadiani ritem izločanja hormonov je pri bolnikih z revmatoidnim artritisom spremenjen. Visoka raven melatonina in prolaktina v času, ko je raven kortizola nizka (okoli dveh zjutraj), vzpostavlja okolje, ki podpira razvoj vnetja. Oba hormona namreč spodbujata TH1 imunski odziv in s tem celični odziv (11). Periferno vnetje povzroči tudi povečano vzdražljivost membran nevronov zadnjih rogov hrbtenjače in s tem centralno čezmerno vzdražljivost. Čezmerna vzdražljivost osrednjega živčevja povzroči zvečan odziv ascendentnih nevronov zadnjih rogov hrbtenjačnega mozga, z okrepljenim bolečinskim odzivom (hiperalgizija) in širitvijo občutenja bolečine na neprizadete predele. Pomembna značilnost čezmerne vzdražljivosti osrednjega živčevja, ki nastane z intenzivno in dolgotrajno bolečinsko stimulacijo, je sprememba načina ekspresije genov, katere posledica je sprememba fenotipa nevronov, kot so nevroni A β . Ti zato začnejo prevajati bolečinske dražljaje. Zmanjšana je tudi

aktivnost descendentnih inhibicijskih nevronov (12). S citokini sproženo aktiviranje ciklooksigenaze-2 (COX-2) v nevrogljijskih celicah (mikroglija, astrociti, DRG, sate-litske celice, Schwanove celice), astrociti in endotelijskih celicah prispeva k okrepitvi bolečinskega signala, saj te celice dodatno razširijo področje vzdražljivosti možganov. Nevrogljijske celice izločajo tudi številne mediatorje (NO, nevrofine, IL-1 β , TNF- α , proste radikale), nekateri izmed njih povzročajo sinaptogenezo, povezani pa so tudi z degeneracijo nevronov in izginjanjem inhibicijskih inter-nevronov (13).

Pristop k obravnavi bolnika z bolečino pri kronični vnetni revmatični bolezn

Bolnikove navedbe moramo skrbno pretehtati. Oceniti moramo poštenost bolnikovih odgovorov, ki lahko svoje težave tudi precenjuje ali podcenjuje. Njegovi odgovori si lahko nasprotujejo ali pa so povsem neustrezni. S poudarjanjem svojih težav lahko poskuša doseči ugodnosti (stalež, priznanje invalidnosti). Včasih je čezmerno poudarjanje težav »krik« bolnika po pozornosti in resni obravnavi. Bolnik, pri katerem nobeno zdravljenje ni učinkovito, lahko tudi namerno izkrivljeno podaja anamnestične podatke.

Pri pregledu med bolnikovo hojo dvajsetih korakov opazujemo krivine njegove hrbtenice, nagib medenice, opazujemo hojo po prstih, petah, vstajanje s stola brez opor za roki, 10-krat (običajno je to izvedljivo v 11-14 sekundah) (14). Potrebna je groba ocena duševnosti: vprašamo po imenu, prostoru, letu, datumu, o trenutnih dogodkih, o vsiljenih mislih, glasovih. Pri skrbnem pregledu mišičja in okostja lahko odkrijemo rdečino in toploto sklepa, bolečnost na pritisk, obseg gibljivosti sklepov in hrbtenice, krepitacijo, sklepno nestabilnost, otekline burze in mišično moč. Nato presodimo klinični vtis o tem, ali je bolečina telesna ali ne. Če je telesna, moramo presoditi, ali je bolečina nociceptivna, nevropatska ali mešana z elementi nociceptivne in nevropatske bolečine (tabela 1). Pogosto pri revmatičnem bolniku s kronično bolečino ugotovimo vse tri sestavine bolečine: nociceptivno, nevropatsko in psihogeno. Običajno za oceno jakosti bolečine uporabljamo VAS. V raziskavi Herra in sodelavcev so ugotovili, da govorna opisna lestvica (Verbal Descriptor Scale – VDS) (14) najbolj občutljivo loči različno jakost bolečine pri starostniku (tabela 2).

Tabela 2: Govorna opisna lestvica bolečine.

Stopnje bolečine
<ul style="list-style-type: none"> • najhujša bolečina kot si jo lahko predstavljate • zelo huda bolečina • huda bolečina • zmerna bolečina • blaga bolečina • brez bolečine

Zdravljenje bolečine pri RA

K zmanjševanju bolečine pri RA lahko pripomorejo poučitev bolnika o naravi bolezni, o potrebi po spremembi življenjskega sloga, kot je zmanjšanje telesne teže, gibalna vadba (15). Bolečino lahko zmanjšajo tudi vaje za krepitev grobe mišične moči, vaje za povečanje obsega giba, površinsko protibolečinsko električno draženje – TENS, tudi ortoze in različni pripomočki za lažje izvajanje opravil, kot so: pripomočki za česanje, zapenjanje gumbov in podobno. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih je posledica kronične vnetne bolezni njihovo spremenjeno vedenje, pa je koristna spoznavno-vedenjska terapija. Pri težjih destruktivnih okvarah sklepov je potrebno bolniku vstaviti umetne sklepne endoproteze, ki mu povrnejo sklepno funkcijo in zmanjšajo bolečino. Temelj zdravljenja bolečine pa so seveda zdravila tako protibolečinska kot tudi imunomodulirajoča protivnetna zdravila.

Zdravljenje z zdravili

Paracetamol

Paracetamol lahko uporabimo za zdravljenje blage do zmerne bolečine pri RA. Protibolečinsko verjetno deluje z inhibicijskim učinkom na ciklooksigenazo-3 (COX-3) v osrednjem živčevju, z inhibicijo aktivnosti receptorjev NMDA in stimulacijo descendentnih inhibicijskih poti (16). Deluje tudi z inhibicijo COX-2, ki je ključna za tvorbo prostaglandinov E. Z učinkom IL-1 in drugih citokinov, ki podpirajo vnetje, je aktivnost COX-2 pri RA spodbujena v vnetem tkivu, pa tudi na poteh, ki vodijo v zadnje robove hrbtnjače in višje centre osrednjega živčevja, in v celicah vnetnicah, kot so makrofagi in endotelijskih celicah (16). Ugotovili so, da je večje tveganje za nastanek razjede želodca ali dvanajstnika pri dnevnom odmerku paracetamola, večjem od 2000 mg (17). Ker je torej paracetamol v odmerkih, večjih od 2000 mg, proulcerogen, hkrati pa je protibolečinsko manj učinkovit kot NSAR, ni učinkovita alternativa za zdravljenje bolečine pri bolnikih z RA in tudi drugimi vnetnimi revmatičnimi boleznimi, uporaben pa je pri lajšanju bolečine pri bolniku z artrozo.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR)

NSAR delujejo protibolečinsko, protivnetno in protivročinsko. Že pred več kot dvajsetimi leti so odkrili, da so delovanje in neželeni učinki povezani z biosintezo prostaglandinov. Pri vnetju se iz poškodovanih fosfolipidnih celičnih membran z delovanjem encima fosfolipaze sprošča arahidonska kislina. Iz nje se z encimi COX-1 in COX-2 sintetizirajo prostaglandini, s pomočjo 5-lipooksigenaze pa levkotrieni. Skupna lastnost prostaglandinov, ki nastajajo z encimom COX-2, je sprožitev in vzdrževanje vnetne reakcije (18). Večina "klasičnih" nesteroidnih antirevmatikov, ki jih imamo pri nas, neselektivno zavira COX-1 in COX-2 ali imajo

celo večjo afiniteto za COX-1 (npr. acetilsalicilna kislina, piroksikam, indometacin) (18). NSAR in paracetamol zmanjšujejo bolečino še na številne druge načine: salicilati, nimesulid, paracetamol odstranjujejo kisikove radikale, NSAR zavrejo delovanje mieloperoksidaz, sproščenih iz aktiviranih polimorfonuklearnih levkocitov, zavrejo nekatere metaloproteinaze, odgovorne za razpad veziva vključno z vezivom v hrustancu in sinoviji (18). Protibolečinski učinek različnih NSAR je odvisen tudi od njihove farmakokinetike in lastnosti, da se kopičijo v sinovialnem tkivu in tekočini (18).

Osnovne smernice za uporabo nesteroidnih antirevmatikov so (19):

- zdravila ne smemo prehitro menjavati; preden ga proglašimo za neučinkovitega, moramo počakati od 10 do 14 dni;
- različnih nesteroidnih antirevmatikov ne uporabljamo kombinirano; zdravila med seboj delujejo antagonistično (tekmujejo za vezalne beljakovine), kar zmanjšuje njihov učinek in poveča možnost neželenih učinkov;
- starejšim ne predpisujemo nesteroidnih antirevmatikov z dolgo razpolovno dobo (retardnih oblik preparatov), ker se s tem poveča tveganje za neželene učinke;
- otrokom in starejšim dajemo manjše odmerke.
- Če je njihov protibolečinski učinek prešibek, jih lahko kombiniramo s paracetamolom ali šibkimi opioidi.

Zaradi zmerno povečanega tveganja za srčnožilne zaplete tako pri uporabi klasičnih NSAR kot tudi selektivnih zaviralcev COX-2 (koksibov), ta zdravila pri bolnikih s srčnožilnim tveganjem uporabljamo v najnižji učinkoviti dozi le kratek čas. NSAR tudi zvišajo krvni tlak, predvsem pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo (20). Bolniki, ki niso bili hipertonični, pa lahko to postanejo. Tveganje za poslabšanje srčnega popuščanja pri starostnikih se poveča že v prvem tednu po začetku zdravljenja z NSAR (21, 22). Koksibi bolj zvišajo sistolni krvni tlak kot diastolnega, kar pomembno poveča tveganje za srčnožilne dogodke, kot so dokazali v raziskavi Framingham (20). Celekoksib zavira karboanhidrazo in ima diuretični učinek, zaradi česar manj vpliva na zvišanje sistolnega krvnega tlaka (23). Kerney s sodelavci je v metaanalizi analiziral tveganje za srčnožilne dogodke (srčni infarkt, možgansko kap, srčno smrt) pri bolnikih, zdravljenih s koksibi in neselektivnimi NSAR vsaj štiri tedne. Pri bolnikih, zdravljenih s koksibi, je ugotovil 42 % povečanje relativnega tveganja za resne žilne zaplete, predvsem tveganja za srčni infarkt (class effect), podobno povečanje tveganja so potrdili tudi za neselektivne NSAR (class effect), kot sta v visokih odmerkih ibuprofen in diklofenak. Takega tveganja pa niso potrdili pri bolnikih, zdravljenih z naproksenom (24).

NSAR ne uporabljamo pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo, težko vodljivo hipertenzijo in svežo razjedo dvanajstnika (25, 26). Pri starejših od 65 let in bolnikih z anamnestičnim podatkom o razjedi zgornjih prebavil, krvavitvi ali perforaciji razjede lahko predpišemo koksib,

če bolnik ne prejema antiagregacijskih zdravil ali zaviralcev protonske črpalke, če pa se odločimo za uporabo klasičnega NSAR, pa moramo starostniku hkrati predpisati zaviralec protonske črpalke (19). Tveganje za krvavitev iz gastrointestinalnega trakta je povečano pri bolnikih, zdravljenih s kumarini in hkrati s selektivnimi zaviralci COX-2, čeprav ti le malo inhibirajo trombocite, ali neselektivnimi NSAR (27). Zato moramo biti pri hkratni uporabi teh zdravil skrajno previdni, potrebno je pogosto nadzorovati protrombinski čas in prilagajati odmerke kumarina, še bolj pa je, če takih zdravil ne uporabljamo hkrati (27). Dejavniki tveganja za okvaro izločevalne sposobnosti ledvic pri starostnikih in tudi mlajših bolnikih, zdravljenih z NSAR, so: zmanjšano uživanje tekočin s posledično dehidracijo, izguba vode pri telesni vadbi, diareja, bruhanje, krvavitev, hiponatriemija, čezmerna diureza zaradi zdravil ali bolezni, kot je sladkorna bolezen, zmanjšanje krvnega volumna zaradi zastojne srčne odpovedi, jetrna ciroza, nefrotski sindrom in kronična ledvična odpoved (28).

Tudi pri bolnikih z urtikarijo in angioedemom ter bronhialno čezmerno odzivnostjo moramo biti skrajno previdni pri predpisovanju koksibov in neselektivnih NSAR oziroma jim teh zdravil ne predpisujemo (29). Če bolnik prejema aspirin, svetujejo lajšanje sklepnih bolečin z neselektivnim NSAR in zaščito z zaviralcem protonske črpalke. Pri zdravljenju bolečine pri bolnikih s srčnožilnim ali gastrointestinalnim tveganjem priporočajo posebno previdnost pri predpisovanju tako neselektivnih NSAR kot tudi selektivnih zaviralcev COX-2. Obeh skupin zdravil pa ne smemo uporabiti pri bolnikih z dokazano ishemično boleznijo srca (30).

Opioidni analgetiki

Priporočila Angleškega revmatološkega združenja za obvladovanje bolečine pri bolnikih z RA niti ne omenjajo zdravljenja z opiat. Ta priporočila svetujejo čim popolnejše obvladovanje sklepnega vnetja s temeljnimi imunomodulacijskimi zdravili (z metotreksatom, z leflunomidom, s sulfasalazinom), intraartikularnimi in intramuskularnimi aplikacijami glukokortikoidov in zdravljenje z biološkimi zdravili, če je zdravljenje z zgoraj omenjenimi zdravili neučinkovito (30). Če s tem pristopom dosežemo remisijo vnetja, bolnik večinoma ne potrebuje trajnega zdravljenja bolečine z analgetiki in nesteroidnimi antirevmatiki. Vendar je tudi zdravljenje z opioidi dopustno pri bolnikih z neobvladano bolečino pri kronični vnetni revmatični bolezni (15).

Tramadol

Tramadol, ki je uporaben za zdravljenje zmerne do hude bolečine, deluje kot šibek agonist opioidnih receptorjev »mu« v osrednjem živčevju, hkrati pa tudi zavira ponovni

prevzem noradrenalina in serotonina (31). Protibolečinsko delovanje je okrepljeno ob sočasni uporabi paracetamola (31). Zelo moramo biti previdni pri sočasnem predpisovanju selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, zaradi nevarnosti krčev in/ali serotoninergičnega sindroma (32), pa tudi pri bolnikih, ki že prejema opioidne analgetike in druga zdravila, ki lahko povečajo nevarnost krčev. Odmerek tramadola moramo zmanjšati pri bolnikih z ledvično odpovedjo in/ali okvaro jeter. Odmerek tramadola moramo zmanjšati tudi pri starostnikih, starejših od 75 let z normalno ledvično in jetrno funkcijo, ker so serumske koncentracije zmerno zvečane, razpolovni čas pa nekoliko podaljšan v primerjavi z osebami, starimi 65-75 let (33).

Izkazalo se je, da je zdravljenje bolečine pri bolniku z RA z več različnimi analgetiki hkrati pogosto učinkovitejše (31). Učinkovita je predvsem hkratna uporaba paracetamola in tramadola, pa tudi NSAR in tramadola ali NSAR in šibkih opioidov. Vendar je do danes o tem objavljenih le malo kakovostno izvedenih randomiziranih kontroliranih raziskav, ki bi potrdile učinkovitost kombinirane uporabe omenjenih zdravil.

Šibki in močni opioidni analgetiki

Pri bolnikih z RA je indicirano zdravljenje bolečine z opioidnimi analgetiki predvsem pri napredovali okvari sklepov in pri nevropatski bolečini (34). Bolnike, ki jih zaradi kontraindikacij ne moremo zdraviti z NSAR in bolnike, ki teh zdravil ne prenašajo ali če je kombinirano zdravljenje s šibkimi opioidi neučinkovito, lahko zdravimo z močnejšimi opioidnimi analgetiki (oksikodonom v večjih odmerkih, hidromorfonom, morfinom, fentanilom) (35). Z opioidnimi analgetiki bolnikom z RA lajšamo srednje hude do hude kronične bolečine (bolnikova ocena bolečine na lestvici VAS: 4-10), če so bili vsi ostali načini zdravljenja bolečine preizkušeni (farmakološki, nefarmakološki in kirurški ukrepi) in neučinkoviti in če je poskus lajšanja bolečine z opioidi učinkovit (zmanjšanje bolečine, izmerjene z lestvico VAS, za 30-50 %) (36). Za zdravljenje bolečine pri RA so primerni predvsem bolniki (37),

- ki imajo po uporabi drugih zdravil za lajšanje bolečin ogrožajoče in neobvladljive neželene učinke;
- ki zaradi spremljajočih bolezni ali zdravljenja ne smejo prejemati drugih zdravil za lajšanje bolečine;
- ki zaradi spremljajočih bolezni ali zdravljenja niso primerni za operativne posege;
- ki dlje časa čakajo na operativno zdravljenje (npr. vstavev kolčne endoproteze pri koksartrozi).

Opioidno odzivnost na močne opioide ugotovimo s peroralno ali parenteralno uporabo majhnih odmerkov kratkodelujočih opioidov v nekaj dneh (ambulantno ali hospitalno v skladu s priporočili Slovenskega združenja za zdravljenje bolečine, <http://www.szzb.si/>) (35). Učinkovit odmerek opioida in s tem zmanjšanje neželenih učinkov

lahko dosežemo s sočasnim zdravljenjem z nesteroidnimi antirevmatikami in paracetamolom, če ti niso kontraindicirani. V večini raziskav zdravljenja nemaligne bolečine z opioidi so uporabili zmerne odmerke opioidov (do 180 mg/dan ekvivalenta morfina) (37-39). Odmerek titriramo vsaka 2-4 tedne glede na zmanjšanje bolečine in stranske učinke (37). Uspeh zdravljenja z opioidi je odvisen tudi od uspeha zdravljenja stranskih učinkov. Kar 50 % bolnikov doživi vsaj en stranski učinek (35). Najpogostejši stranski učinki opioidov so siljenje na bruhanje (pri 21 % bolnikov), zaprtje (pri 15 %), vrtoglavica (pri 14 %), sedacija (pri 14 %) in bruhanje (pri 10 %) (38). Ob pojavu stranskega učinka zmanjšamo odmerek, zdravilo dajemo pogosteje ali kot počasi sproščujoč preparat. Če je zdravilo učinkovito, vendar povzroča neželene učinke (npr. slabost, zaspanost), te učinke zdravimo in bolniku razložimo, da pričakujemo, da bodo ti izzveneli v naslednjih 4 tednih. Če je bolnik zmeden in dezorientiran, zamenjamo dolgo delujoči preparat za kratko delujočega. Do zastajanja seča pri bolnikih redko pride, lahko pa je potrebna katetrizacija sečnega mehurja. Odmerek zdravila moramo v takem primeru zmanjšati ali predpisati drug opioid. Srbenje je posledica sprostitve histamina iz mastocitov – opioid zamenjamo z drugim. Multifokalni mioklonus je redek in se navadno odzove na zdravljenje z benzodiazepinom (39). Pri stabilnem zmernem odmerku opioid bolnikom ne povzroče težav pri vožnji motornega vozila ali pri upravljanju s stroji (38-39). Ob koncu 3-mesečnega umerjanja odmerka moramo presoditi, ali je prišlo do zadovoljivega zmanjšanja bolečine, ali je mogoče odpraviti stranske učinke, ali je bolnik sposoben začeti s programom telesne vadbe za izboljšanje funkcijske zmogljivosti. Če se bolečina ni dovolj zmanjšala, je potrebno razmisliti o uporabi močnejšega opioida. Pri slabem analgetičnem učinku izbranega močnega opioida lahko do trikrat poskusimo z

drugimi opioidi. Ko začne bolnik jemati nov opioid, naj prvi odmerek vzame doma, zaradi mogoče sedacije, omotičnosti ali zmedenosti (37). Zdravljenje nadaljujemo izključno s peroralno ali transdermalno uporabo učinkovin s podaljšanim sproščanjem. Zdravljenje je učinkovito in varno le, če je odmerjanje redno. Nenadna prekinitve lahko privede do odtegnitvenega sindroma, ki ogroža bolnikovo življenje. Odtegnitvene težave, ki se kažejo kot »gripi podobno stanje« z rinorejo, solzenjem, kašljem, nahodom, zvišanim krvnim tlakom, tahikardijo, mrzlico, znojenjem, piloerekcijo, bolečimi mišicami, trebušnimi krči in diarejo, nemirrom in razdražljivostjo, ki trajajo 3-7 dni, lahko preprečimo z zmanjševanjem odmerka za 10-15 % na dva do tri dni, v dveh do treh tednih (36, 38). Z zdravljenjem z močnimi opioidnimi analgetiki prenehamo, ko (34, 36):

- je odpravljen vzrok bolečine;
- med zdravljenjem ne dosežemo izboljšanja simptomov in funkcijskega stanja bolnika;
- pride do hudih in neobvladljivih neželenih učinkov;
- bolnik ne spoštuje dogovorjenih pogojev zdravljenja.

Raziskave so pokazale, da opioidni analgetiki umirjajo bolečino pri vnetju sprva s svojim centralnim delovanjem, kasneje pa je protibolečinski učinek vse bolj posledica vezave na opioidne receptorje, ki se ob vnetju v večji meri izrazijo na perifernih senzoričnih nevronih in na celicah vnetnicah (39 - 42). Zdravila κ -opioidi delujejo protivnetno in umirjajo sklepno vnetje z zmanjšanjem z lipopolisaharidi spodbujene tvorbe IL-6. V raziskavi Solomona in sodelavcev so kronično jemanje opioidov opredelili kot vsaj šest mesecev jemanja zdravila v letu dni, kakor ga je v Pensilvaniji jemalo 4 % bolnikov z RA (43). Analiza zdravljenja kronične nemaligne bolečine 15 randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazala, da je mogoče jakost nevropatske bolečine



Slika 1: Dejavniki, ki prispevajo k čezmerni vzdražljivosti bolečinskih receptorjev v sklepu in čezmerni vzdražljivosti osrednjega živčevja.

in mišično-skeletne bolečine zmanjšati v povprečju za 30 odstotkov (44). Da bi zmanjšali bolečino povprečno na 4, merjeno z lestvico VAS, brez neprijetnih stranskih učinkov, so potrebni 3-4 meseci. Po tem času moramo presoditi, ali se je bolečina zmanjšala v taki meri, da lahko bolnik sodeluje pri telesni vadbi. Težave pri zdravljenju bolnika s kronično bolečino mišičnokostnega sistema z opioidi so predvsem zmanjšanje protibolečinskega učinka opioida. Vzrok je lahko: 1.) zvečana vzdražljivost bolečinskih receptorjev, zaradi novonastalih procesov: izrazitejšega vnetja, tumorja, nevropatskega procesa, osteoporotičnega zloma (37, 38) ali pa 2.) tesnoba, depresija, delirij, opioidna toleranca (redko). Ker se pri zdravljenju z opioidi pogosto ne zmanjša bolečina dovolj, lahko dodamo zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nevropatske bolečine, vendar previdno zaradi stranskih učinkov teh zdravil (37, 38).

Dolgotrajno zdravljenje z močnimi opioidi pri kroničnih vnetnih revmatičnih boleznih predvsem pri starostnikih ostaja sporno zaradi številnih stranskih učinkov, kot so zaprtje, omotičnost, zaspanost in povečano tveganje za padce in zlome. Vsekakor pa so ta zdravila dovolj varna in učinkovita, če upoštevamo pravila: zdravljenje začnemo z nizkim odmerkom in ga počasi povečujemo do zadovoljivega protibolečinskega učinka ali nastopa stranskih učinkov, pretehtajmo tveganja, kot so: pridružene bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen, ledvična odpoved), zloraba drog, vožnja vozil ali upravljanje s stroji. Pri odločitvi za zdravljenje z opioidnim analgetikom je pomemben tudi podatek, ali je imel bolnik v preteklosti pri zdravljenju s katerim koli opioidnim analgetikom resne stranske učinke oziroma zdravila ni prenašal (37, 45-48).

Glukokortikoidi

Zdravljenje z glukokortikoidi vpliva na bolečino pri RA z učinkom na aktiviranje nevrogljijskih celic. Posebno uporabni so glukokortikoidi, ki prehajajo skozi hematoencefalno bariero (prednisolon, triamcinolon), ki lahko preprečijo aktiviranje nevrogljijskih celic in posledično sproščanje citokinov ter okvaro nevronov (49). Seveda pa učinkujejo steroidi v vnetih sklepih tudi s svojim protivnetnim učinkom na zmanjšanje aktiviranja perifernih bolečinskih receptorjev. Zaradi znanih stranskih učinkov na kostno premeno in razvoj osteoporoze ter slabšega celjenja zlomov pa seveda to niso zdravila, ki bi jih bolniku z RA predpisovali daljši čas samo zaradi bolečine, temveč jih uporabljamo predvsem za premostitveno zdravljenje ob uvedbi temeljnih zdravil, preden je dosežen njihov polni učinek (49).

Intraartikularne injekcije glukokortikoida lahko za daljši čas umirijo vnetje sklepa in vnetje sluzne vrečke ali kitne ovojnice. Skrb, da bi ob ponavljanju aplikacij prišlo do trajne poškodbe sklepne hrustanca, zadnje raziskave niso potrdile (50).

Zdravljenje z biološkimi zdravili

Citokini, kot so IL-1, IL-8 in TNF- α , ki se sproščajo pri vnetju, so molekule, ki spodbujajo bolečino, saj stimulirajo tvorbo in sproščanje drugih agensov, ki spodbujajo vnetje, kot je na primer bradikinin (51). Pomembno pa je tudi njihovo neposredno delovanje na bolečinske receptorje. V kliničnih raziskavah so potrdili analgetično delovanje bioloških zdravil – zaviralcev TNF- α (etanercepta, adalimumaba, infliksimaba), seveda pa ta zdravila zmanjšajo bolečino tudi z učinkovitim zmanjšanjem sklepne vnetja (52). Na umirjanje sklepne vnetja delujeta tudi rituksimab, ki je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti antigenu CD20 limfocitov B in tocilizumab, ki zavira delovanje IL-6 (51). Teh zdravil seveda ne predpisujemo samo za zdravljenje bolečine, vendar s pridom izkoriščamo njihovo protibolečinsko delovanje, če je njihova uporaba upravičena, ker je RA slabo odziven na zdravljenje s temeljnimi zdravili (imunomodulirajočimi zdravili, ki spreminjajo naravni potek bolezni: sulfasalazinom, metotreksatom, leflunomidom, ciklosporinom A).

ZAKLJUČEK

Pri obvladovanju kronične bolečine pri bolniku s kronično vnetno revmatično boleznijo je pomembno, da z imunomodulirajočim zdravljenjem predvsem umirimo vnetje, saj s tem zmanjšujemo ali odpravimo tudi bolečino v vnetem sklepu. S poznavanjem delovanja protibolečinskih zdravil, načel zdravljenja kronične bolečine z njimi in pravočasnega odkrivanja in zmanjševanja tveganj zaradi stranskih učinkov teh zdravil pa lahko zdravnik odpravi ali pomembno zmanjša kronično bolečino pri revmatičnem bolniku in s tem izboljša kakovost njegovega življenja.

Literatura:

1. Ferrel BA, Ferrel BR, Rivera L. Pain in cognitively impaired nursing home patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(8): 591-8.
2. Mobily P, Herr K. Barriers to managing resident's pain. *Contemp Longterm Care* 1996; 19: 60A-60B.
3. Gaureje O, Simon GE, Von Korff M. A cross national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain* 2001; 92: 195-200.
4. Wolfe F, Michaud K. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: Minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol* 2007; 34: 1674-83.
5. Fitzcharles MA, Shir Y. New concepts in rheumatic pain. *Rheum Clin N Am* 2008; 34: 267-83.

6. Logar D, Praprotnik S. Priporočila za zdravljenje bolečine kronične vnetne revmatične bolezni z zdravili. V: Cesar-Komar M, Rodi Z, Pirc J, ur. 1. kongres Slovenskega združenja za zdravljenje bolečine: zbornik prispevkov, Bled. Ljubljana: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 2009: 127-40.
7. McDougall JJ. Arthritis and pain: neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 220-9.
8. Bingham B, Ajit KS, Blake DR, Samad TA. The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 28-36.
9. Kidd BL. The expanding role of the nervous system in arthritis. *EULAR Bull* 1993; 4: 134-7.
10. Shanahan F, Denburg JA, Fox J, Bienenstock J, Befus D. Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release. *J Immunol* 1985; 135: 1331-7.
11. Cutolo M, Straub RH. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun Rev* 2008; 7(3): 223-8.
12. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1999; 52: 259-85.
13. Dray A. New Horizons in Pharmacologic treatment for Rheumatic Disease Pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 481-505.
14. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected PAW scales with younger adults. *Clin J Pain* 2004; 20(4): 207-19.
15. Mahowald ML. Chronic musculoskeletal pain. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge BS. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 967-95.
16. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12: 46-55.
17. Rainsford KD, Whitehouse MW. Paracetamol (acetaminophen)-induced gastrotoxicity: revealed by induced hyperacidity in combination with acute and chronic inflammation. *Inflammopharmacology* 2006; 14: 150-4.
18. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13(4): 343-70.
19. Kos-Golja M. Zdravljenje revmatičnih bolezni z zdravili: nesteroidni antirevmatiki. In: Kos-Golja M, Praprotnik S, ur. *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika*. 3., dop. izd. Ljubljana: Lek, 2007: 226-31.
20. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14(2): 83-90.
21. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brummer HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(1): 76-84.
22. Page J, Henry D. consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognised public health problem. *Arch Inter Med* 2000; 160(6): 777-84.
23. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345(6): 433-42.
24. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553): 1302-8.
25. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1541-6.
26. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-40.
27. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Inter Med* 2005; 165: 189-92.
28. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of renal prostaglandin synthesis. *Kidney* 1987; 32(1): 1-12.
29. Serrano C, Valero A, Picado C. Usefulness of montelukast to prevent adverse reactions to COX-2 selective inhibitors: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2): 156-7.
30. Raashid Luqmani, Hennell S, Estrach C, et al. On behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards,

- Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009; 48(4): 436-9.
31. Mullican WS, Lacy JR; TRAMAP-ANAG-006 Study Group: Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23: 1429-45.
 32. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21: 370-4.
 33. Tramadol 2007. Dostopno na: [http:// www.medicinenet.com](http://www.medicinenet.com)
 34. Langford RM. Pain management today-what have we learned? *Clin Rheumatol* 2006; 25: 2-8.
 35. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T. In: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom: močni opioidi. [Ljubljana]: Janssen-Cilag, 2008: 15-27.
 36. Praprotnik S. Zdravljenje revmatičnih bolezní z zdravili: analgetiki. In: Kos-Golja M, Praprotnik S, ur. *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika*. 3., dop. izd. Ljubljana: Lek, 2008: 217-25.
 37. Mahowald ML. Principles of opioid treatment of chronic musculoskeletal pain. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 385-401.
 38. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 72-80.
 39. Siegel L, Piere M, Stein C, Baerwald C. Opioid bei muskulo-skeletalen Schmerzen. *Z Rheumatol* 2008; 67: 646-52.
 40. Machelska H, Schopohl JK, Mousa SA, Labuz D, Schäfer M, Stein C. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol* 2003; 141: 30-9.
 41. Walker JS. Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol* 2003; 521: 148-50.
 42. Straub RH, Wolff C, Fassold A, Hofbauer R, Chover-Gonzales A, Richards LJ, Jessop DS. Anti-inflammatory role of endorphins in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and adjuvant-induced polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 456-66.
 43. Solomon DH, Avorn J, Wang PS, Xu X, Schein J, Vallow S, et al. Prescription opioid among older adults with arthritis or low back pain. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1): 35-41.
 44. 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(11): 1589-94.
 45. Paulozzi LJD, Budnitz DS, Xi Y. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in the United States. *Am J Prev Med* 2006; 31(6): 506-11.
 46. Ackerman SJ, Mordin M, Reblando J, Xu X, Schein J, Vallow S, et al. Patient-reported utilization patterns of fentanyl transdermal system and oxycodone hydrochloride controlled release among patients with chronic nonmalignant pain. *J Manag Care Pharm* 2003; 9(3): 223-31.
 47. Moore R, McQuay H. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomized trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1046-R1051.
 48. Katz WA. Opioids for nonmalignant pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(2): 387-413.
 49. Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge BS. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 859-76.
 50. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui BN, Martel-Pelletier J. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis: a randomised trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 370-77.
 51. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 Suppl III: iii2-iii15. doi: 10.1136/ard.2006.061937.
 52. Kidd BL, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(3): 214.