

Liječenje mišićno-koštane boli

Treatment of Musculoskeletal Pain

ĐURĐICA BABIĆ-NAGLIĆ

KBC Rebro i Medicinski fakultet u Zagrebu,
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

SAŽETAK Kronična mišićno-koštana bol globalni je javnozdravstveni problem s porastom prevalencije unatoč brojnim istraživanjima, sve većem broju farmakoloških i nefarmakoloških postupaka i osnivanju klinika za liječenje boli. Među rizicima od razvoja kronične boli u više su radova izdvojeni: trajanje i intenzitet boli do prvog pregleda, broj bolnih mjesta/regija, depresivno raspoloženje i životna dob. Već u akutnoj fazi valja prepoznati bolesnike s rizikom od kronične boli. Paracetamol, NSAR i tramadol standardna su farmakološka terapija boli. Formalna fizikalna terapija ima ulogu edukacije bolesnika, a kod rezistentne kronične mišićno-koštane boli indicirano je multidisciplinarno rehabilitacijsko liječenje. Mišićno-koštane bolesti najčešći su uzrok kronične nemaligne boli i nesposobnosti, a politopna distribucija boli direktno je povezana s gubitkom funkcionalne sposobnosti i kakvoće života.

KLJUČNE RIJEČI: kronična mišićno-koštana bol, paracetamol, nesteroidni antireumatici, tramadol, fizikalna terapija

SUMMARY Chronic musculoskeletal pain is a global public health problem with an increasing prevalence in spite of numerous studies, a growing number of drugs, therapeutic procedures and the establishment of clinics for the treatment of pain. Among the risks for developing chronic pain, several factors have been identified: duration and intensity of pain until the first visit, number of painful regions/sites, depressed mood and life expectancy. The patients with a chronic pain risk should be recognized in the acute phase to prevent chronicity. Paracetamol, NSAIDs and tramadol are standard pharmacological therapies in pain treatment. The role of the supervised physical therapy is that of patient education, and multidisciplinary rehabilitation treatment is indicated in resistant chronic musculoskeletal pain. Musculoskeletal diseases are the most common cause of chronic non-malignant pain and disability, and distribution of pain is directly associated with the loss of functional capacity and reduced quality of life.

KEY WORDS: chronic musculoskeletal pain, paracetamol, NSAIDs, tramadol, physical therapy

Činjenice o mišićno-koštanoj boli



Mišićno-koštane bolesti najčešći su uzrok kronične nemaligne boli i nesposobnosti, a reumatoidni artritis, osteoartritis i križobolja najvažniji razlozi gubitka godina „zdravog“ života izgubljenih zbog nesposobnosti (DALY). Križobolja i bol u koljenu najčešći su uzroci mišićno-koštane boli prema rezultatima COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) analiza brojnih zemalja svijeta. Kako se radi o javnozdravstvenom problemu, vlade bi se trebale aktivno uključiti i podupirati preventivne programe (vježbe, debljina) (1).

Bol je vodeći klinički simptom mišićno-koštanih bolesti koji ima višestruko značenje. S jedne strane, to je važan znak bolesti koji usmjerava dijagnostičku obradu, s druge, senzorni fenomen per se koji zaslužuje specifičnu evaluaciju i promptnu terapijsku intervenciju, a, treće, može biti uzrokom disfunkcije na razini aficirane regije i osobe u cijelosti. Kronična bol različita je od akutne i mnogo je složeniji klinički problem, a cilj liječenja nije eliminacija nego kontrola i modulacija boli do podnošljive granice koja dopušta zadovoljavajuću funkciju. U medicini se bol obično shvaća kao pasivni simptom neke primarne bolesti koji će nestati liječenjem bolesti. Kod dugotrajne boli zaboravljaju se organ-

ske neurofiziološke promjene koje nastaju u aferentnome senzornom putu, kortikalnim i supkortikalnim strukturama te neuromatriksu kao nova, sekundarna patologija. To je razlog zbog kojeg se kronična bol s punim pravom proglašava novom bolesti koja zahtijeva i poseban pristup (2).

Kronična bol definirana je kao perzistirajuća bol koja može biti kontinuirana ili recidivirajuća, dovoljno dugog trajanja i intenziteta da narušava opće stanje organizma, funkcioniranje i kakvoću života bolesnika (3). Temeljna odlika kronične nemaligne boli jest da je to bol koja perzistira unatoč izlječenju uzroka koji ju je izazvao, dakle, neovisna je o organskom precipitirajućem faktoru. Ne može se striktno vremenski odrediti iako se mora uzeti u obzir predvidljivo vrijeme liječenja neke bolesti, ozljede ili stanja. Razvoj kronične boli ne ovisi o težini i vrsti uzroka koji ju je izazvao, a vjerojatnost razvoja kronične, nakon akutne boli u neke osobe ovisi o prethodnom iskustvu, sklonosti te prirodi akutne ili recidivirajuće boli. Posljednjih 10-ak godina mnogo je učinjeno u podizanju svijesti javnosti i edukaciji medicinskog osoblja za liječenje kronične boli, ali problem je daleko od rješenja. Usporedba rezultata dvaju presječnih populacijskih istraživanja u Engleskoj (križobolja, bolno rame, generalizirana bol) s razmakom od 40 godina govori da se prevalencija do

1995. povećala 2 – 3 puta (4). Rezultati velikoga populacijskog anketnog istraživanja (N = 46.394) pojavnosti kronične boli odraslih u 15 europskih zemalja i Izraelu govore da 19% ljudi u Europi ima kroničnu bol ocijenjenu s 5 na numeričkoj analognoj skali (NAS) 0 – 10. Oko 66% ima srednje jaku bol (NAS 5 – 7), 34% jaku bol (NAS 8 – 10), 46% konstantnu bol, 54% intermitentnu bol, u 59% bol je trajala 2 – 15 godina, u 21% dijagnosticirana je depresija, 61% je bilo nesposobno za uobičajene aktivnosti i posao, 19% je ostalo bez posla zbog boli, a 13% promijenilo je posao. Trećina anketiranih nije liječena, dvije trećine liječene su nefarmakološkim postupcima, oko 50% uzimalo je analgetike i nesteroidne antireumatike iz bezreceptne palete. Među propisanim lijekovima prvi su nesteroidni antireumatici (44%), pa slabi opioidi (23%), paracetamol (18%) i opioidi (5%), 2% bilo je u tretmanu klinike za bol, a 40% ih je iskazalo nezadovoljstvo liječenjem boli (5). Radna sposobnost direktno je povezana s intenzitetom boli jer je među osobama bez boli tek 1,3% radno nesposobno u odnosu na 61,1% među osobama koje imaju jaku kroničnu bol (6). Dakle, kronična je bol vodeći uzrok radne nesposobnosti.

Rizici od kronične mišićno-koštane boli

Procjena rizika i metode prevencije neke kronične bolesti uvjet su uspješnog rješenja na javnozdravstvenoj razini. Bolesnik s križoboljom koja traje kraće od 6 tjedana ima veće izgleda za povoljan ishod od bolesnika s kroničnom križoboljom trajanja dužeg od 3 mjeseca (7). Broj bolnih mjesta jedan je od najkonzistentnijih rizika za kronični bolni sindrom (8).

Bolesnici s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom suzbijanje boli svrstavaju na prvo mjesto terapijske intervencije (9). U percepciji i ekspresiji kronične boli isprepleću se genetski, psihološki i socijalni faktori. Optimalni rezultati liječenja perzistirajuće boli postižu se ne samo eliminacijom uzroka nego i respektiranjem drugih posljedica i komponenata koje čine sindrom ili bolest kronične boli (2). Limitirane su mogućnosti liječenja kronične generalizirane boli i zato je posebno važno prepoznati bolesnike s rizikom od njezina razvoja. Sistematskim pregledom 6 studija izdvojeno je 5 potencijalnih faktora rizika od generalizacije: ženski spol, starija životna dob, bol u obiteljskoj anamnezi, depresivno raspoloženje i broj bolnih mjesta na prvom pregledu (10).

U drugoj analizi prepoznato je 11 potencijalnih faktora rizika od perzistentne boli: intenzitet boli na inicijalnom pregledu, trajanje, broj bolnih mjesta, prethodne epizode boli, anksioznost i/ili depresija, snažnija somatska percepcija i tjeskoba, suočavanje s bolesti, socijalni položaj, životna dob, početna nesposobnost i znatnije ograničenje pokreta (11). Još nije jasna uloga pojedinih parametara niti ima sigurnih načina za predviđanje prijelaza regionalne boli u generaliziranu bol. Već kod prve obrade bolesnika važno je prepoznati one s rizikom od razvoja kronične boli i na taj način prevenirati posljedice kronične boli na pojedinca i društvo. ÖMPSQ (Öre-

bro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire) upitnik je primarno osmišljen za bolesnike s akutnom/subakutnom križoboljom kojim se može prognozirati ishod. Diskriminira psihosocijalne faktore koji znače visok rizik od buduće nesposobnosti (strah od rada/opterećenja, sagledavanje poboljšanja, problem funkcioniranja, stres, prethodna bolovanja) (12). Kod bolnog ramena najuvjerljiviji pretkazatelji kroniciteta na prvom pregledu jesu trajanje i intenzitet boli do prvog pregleda te postupan razvoj simptoma (13).

Liječenje mišićno-koštane boli

Liječenje mišićno-koštane boli u pravilu je kombinacija farmakološkog i nefarmakološkog pristupa. Inicijalna klinička obrada boli kao simptoma bolesti klasični je biomedicinski pristup u funkciji postavljanja patofiziološke dijagnoze, odabira terapijske strategije i prognoze, što je dostatno u slučaju akutne boli. Kada se postigne kontrola bolesti, a bolesnik i dalje ima boli, tada se valja usredotočiti na bol kao dominantni uzrok disfunkcije i morbiditeta. Kronična reumatska bol ima nocicepcijsku i neuropatsku, a katkada i centralnu komponentu (14), što nalaže složeniji postupak evaluacije, multimodalnu i adjuvantnu farmakološku terapiju boli te timski, biopsihosocijalni rehabilitacijski pristup. Bol kao simptom univerzalni je klinički znak niza bolesti, a kod kronične boli njemu se pridružuju drugi, na prvi pogled neovisni, simptomi kao posljedica dugotrajne patnje bolesnika. Među ovim drugim simptomima valja istaknuti depresiju i gubitak funkcionalnog zdravlja. Fizikalna je terapija nezaobilazni dio kombinirane terapije kronične mišićno-koštane boli s ciljem analgezije i obnove funkcije.

Standardna farmakološka terapija mišićno-koštane boli jesu periferni analgetici, nesteroidni antireumatici (NSAR) i slabi opioidi u kombinaciji s metodama fizikalne terapije. Propisivanje lijekova temelji se na načelu trostupanjske ljestvice liječenja maligne boli koju je Svjetska zdravstvena organizacija objavila još 1986. godine (15). Principi su ostali isti, dok se bitno povećao spektar te načini primjene analgetika i adjuvantne terapije. Osnova dobre analgezije jest uzimanje lijekova u točno određeno vrijeme („na sat“; „kao antibiotike“) prilagođeno potrebama bolesnika, poluživotu i obliku lijeka. Način, oblik, vrsta i vrijeme primjene lijekova određuju se prema cirkadijalnom ritmu boli, a najbolje prema dnevniku boli. Rjeđe se propisuju triciklički antidepresivi, opioidi i antikonvulzivi. Bez obzira na odabranu strategiju, najvažnije je privoljeti bolesnika na regularno uzimanje lijekova i sustavno evaluirati učinak terapije. Prijeporno je mjesto opioida u liječenju kronične reumatske boli jer još nije potpuno definiran odnos dobrobiti i štete za bolesnika (16) pa ih rijetko propisuju fizijatri, reumatolozi i ortopedi.

Paracetamol

Paracetamol ili acetaminofen antipiretik je i periferni analgetik koji se nalazi na prvome mjestu izbora farmakoloških

preparata kod liječenja osteoartritisa. Dio je svih objavljenih preporuka za liječenje osteoartritisa zbog dobrog sigurnosnog profila i učinka kod srednje teških oblika. Nakon izostanka djelotvornosti paracetamola predlaže se primjena NSAR-a ili kombinacija obaju lijekova (17–20). Mehanizam djelovanja paracetamola nije potpuno jasan. Smatra se da se analgetski učinak postiže djelovanjem na središnji živčani sustav (21), supstanciju P, sintezu dušičnog oksida (NO) i beta-endorfina. Raširena je spekulacija da paracetamol inhibira aktivnost ciklooksigenaze 3 (COX-3) kao varijante COX enzima, a do definitivne potvrde potrebno je još istraživanja (22). U kliničkim studijama učinak paracetamola redovito se uspoređuje s učinkom nekog NSAR-a. Godine 1991. objavljeni su rezultati usporedbe djelovanja maksimalne doze paracetamola (4000 mg/dan), analgetske (1200 mg/dan) i protuupalne doze ibuprofena (2400 mg/dan) u bolesnika s osteoartritisom koljena. Učinak paracetamola bio je usporediv s obje doze ibuprofena (23). Nakon toga proveden je niz kliničkih ispitivanja usporedbe paracetamola s različitim NSAR čiji rezultati govore u prilog primjeni NSAR-a (24–27). Bolji učinak NSAR-a tumači se prisutnošću upalne komponente kod degenerativnog procesa na zglobovima, a NSAR ima protuupalni učinak. U kratkotrajnim pojedinačnim studijama paracetamol i NSAR imaju podjednak broj nuspojava, dok metaanalize nedvojbeno potvrđuju veći rizik NSAR-a od razvoja gastrointestinalnih i kardiovaskularnih nuspojava. Dugotrajna primjena visokih doza bilo kojeg od spomenutih lijekova ili njihova kombinacija znače rizik od razvoja gastrointestinalnih nuspojava. Kad god je to moguće, preporučuje se slijediti načelo monoterapije najnižom djelotvornom dozom u najkraće vrijeme (28).

Paracetamol je jedan od najčešće upotrebljivanih lijekova, jeftin je i dostupan u bezreceptnoj prodaji. Kada se uzima prema preporukama, prilično je siguran lijek. Visoke doze, dugotrajna nekontrolirana primjena i istodobno pijenje alkohola mogu izazvati toksičnu leziju jetre i u zdravih osoba (29).

Nesteroidni antireumatici

Nesteroidni antireumatici (NSAR) najčešće su primjenjivana skupina lijekova uopće zbog svoje pouzdane djelotvornosti i sigurne primjene. Diljem svijeta 100 milijuna ljudi uzima NSAR s godišnjom incidencijom teških nuspojava od 1 do 4%. Svi tradicionalni NSAR i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2) imaju jednak terapijski mehanizam djelovanja s različitim individualnim efektom i nuspojava. Analgetski učinak temelji se na inhibiciji COX-2 i posljedično smanjenom stvaranju prostaglandina koji su odgovorni za podražaj nociceptora. U kliničkoj praksi NSAR su prvi izbor u liječenju mišićno-koštane boli, a odabir NSAR-a ovisi o učinku preparata, podnošljivosti, načinu primjene, prethodnom iskustvu bolesnika i cijeni. Proizvode se u svim farmaceutskim oblicima pa se mogu prilagoditi potrebama i preferenciji bolesnika. Da se postigne njihov protuupalni

učinak, potrebno ih je uzimati redovito „kao antibiotike“ u punoj dozi, a uz njih se tada paracetamol ili tramadol mogu uzimati prema potrebi. Analgetska doza obično je nešto niža od maksimalne. Kombinacija dvaju NSAR-a nije racionalna ni medicinski opravdana jer svi oni imaju jednaka farmakodinamska svojstva iako su kemijski različiti.

Tramadol

Tramadol hidroklorid slab je opioid, sintetski centralni analgetik s dvojnim mehanizmom djelovanja, opioidnim i monoaminergičnim učinkom. Veže se na m-receptore i inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina. U nizu postmarketinških studija pokazalo se da je djelotvornost tramadola podjednaka djelotvornosti kodeina, pentazocina, petidina i morfina uz dobru podnošljivost pa može biti analgetik izbora u bolima različite etiologije. Analgetski učinak tramadola evaluiran je u akutnim i kroničnim bolima različite etiologije. Opioidni analgetici ponajprije suprimiraju nocicepcijsku bol, a tramadol svojom dvojnog akcijom ima potencijal supresije neuropatske i simpatičke boli (30). Primjenjuje se u velikom broja bolesnika s akutnom i kroničnom mišićno-koštanom boli svake etiologije zbog dobrog efekta i sigurne kombinacije s paracetamolom ili NSAR-om pa se može prilagoditi potrebama bolesnika (npr. probijajuća bol) (31–33). Općeprihvaćene su fiksne formulacije paracetamola/tramadola (325 mg/37,5 mg). Oprez je potreban kod istodobne primjene tramadola i antidepresiva zbog mogućeg povišenja razine serotonina u krvi i rizika od izazivanja serotoninskog sindroma (34).

Nefarmakološko, nekirurško liječenje boli

Nefarmakološko, nekirurško liječenje boli sastoji se od niza mjera fizikalne terapije, od toplih obloga do multidisciplinarnoga rehabilitacijskog liječenja. Fizikalna je terapija primjena fizikalnog agensa i vježbi u svrhu ublažavanja boli, pripreme zgloba za pokret i što bržeg ostvarenja tog pokreta. Cilj je fizikalne terapije obnoviti funkciju sustava za kretanje. Kretanje je osnovni atribut čovjeka, prema nekima prozvano 6. vitalnim znakom i u tom kontekstu valja razmišljati kod kreiranja terapijskog plana (35, 36). Na mjestu aplikacije fizikalne procedure mijenjaju se biofizikalnokemijski odnosi na lokalnoj razini (npr. zagrijavanjem tkiva povećava se ekstenzibilnost kolagenih vlakana i izaziva hiperemija, hlađenjem tkiva usporava se provodljivost živaca i izaziva vazokonstrikcija). Nanošenje nekog sredstva na tijelo pasivni je oblik liječenja koji je iznimno dobro prihvaćen od bolesnika i samo po sebi nije dovoljno za povratak funkcije, ali u kombinaciji s vježbama sigurno potpomaže proces oporavka. Fizikalna terapija indicirana je u svim reumatskim bolestima i liječenju kronične nemaligne boli. Najčešći modaliteti fizikalne terapije koji se rabe u reumatologiji jesu termoterapijski (krioterapija, topli oblozi, ultrazvuk, kratki

val, infracrvene zrake), elektroterapijski (niskofrekventne izmjenične struje, interferentne struje, magnetoterapija, elektrostimulacije, transkutana električna nervna stimulacija /TENS/ i laser) i balneoterapijski (peloidi, hidroterapija u termomineralnim vodama). Nema striktnih preporuka za određenu metodu, a odabir modaliteta ovisi o fazi bolesti, afinitetu liječnika i preferenciji bolesnika (37). Kod akutnih stanja bitno je djelovati analgetski pa većina propisuje krio-terapiju, TENS, diadinamske struje i laser, a kod kroničnih stanja prikladnije su termoterapijske procedure koje imaju relaksirajući učinak na tkiva. U pravilu se termoterapijsko sredstvo aplicira prije početka kineziterapije da se mišić i zglob pripreme za pokret (38 – 40). Objavljeni su brojni radovi kojima je potvrđena učinkovitost svih spomenutih modaliteta iako još postoje zamjerke u smislu nedostatka čvrstih dokaza djelotvornosti pojedinih procedura zbog nezadovoljavajuće metodologije kliničkih istraživanja. Bez obzira na primjedbe, metode fizikalne terapije široko se primjenjuju diljem svijeta u svim reumatološkim indikacijama. Vježbe su kruna fizikalne terapije, a sve ostale procedure u funkciji su pripreme zgloba za aktivni pokret. Prema cilju najvažnije su vježbe povećanja opsega pokreta, snaženja mišića, aerobne vježbe i vježbe balansa. U optimalnim okolnostima od vježbi se očekuje postići aktivni, bezbolni i svrhoviti pokret punog ili barem funkcionalnog opsega, podnošljivu toleranciju dnevnih aktivnosti i normalnu mišićnu snagu. Formalna fizikalna terapija ima funkciju edukacije bolesnika koji trajno mora nastaviti s programom vježbi. Adherencija bolesnika za vježbe i promjena načina života najveći je izazov u pristupu bolesniku s kroničnom reumatskom bolesti (41). Bilo koje nefarmakološko (isključujući kirurško) liječenje uobičajeno je u reumatologiji i bez rezerve prihvaćeno od gotovo svih bolesnika. Oko 99% bolesnika s osteoartritisom (OA) provodi neku vrstu nefarmakološkog liječenja iako samo 73% ima preporuku liječnika, a 97% bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) ima indikaciju i provodi nefarmakološko liječenje (42). U preporukama za liječenje osteoartritisom nefarmakološko liječenje podrazumijeva cijeli program različitih postupaka s naglaskom na očuvanju aktivnosti i participacije bolesnika (43).

Sustavna analgezija prilagođena cirkadijalnom ritmu i intenzitetu simptoma temelj je osposobljavanja bolesnika s mišićno-koštanim boli. Medikamentno valja suzbiti bol do stupnja koji dopušta toleranciju dnevnih aktivnosti, a rehabilitacijskim postupcima maksimalno povećati funkciju. Osnovno je, a posebno se to odnosi na križobolju, izliječiti prvu akutnu ataku boli i prevenirati recidive, prepoznati početak kronične boli kao bolesti per se i spriječiti razvoj nesposobnosti. Bez obzira na primijenjenu strategiju liječenja boli, farmakoterapija je u funkciji osposobljavanja za aktivnost gdje prednost imaju sve rehabilitacijske metode.

Za bolesnike s nespecifičnom križoboljom predložena su tri terapijska koraka – od najjednostavnijeg do složenijeg (re-

habilitacija). Prva je primjena najjednostavnije i najjeftinije metode (edukacija za samopomoć, pisani materijali). U drugom koraku, ako nakon 6 tjedana zaostaje funkcionalni deficit, preporučuje se ciljani terapijski pristup definiranim lokalnom problemu, a treća opcija sadržava složen multidisciplinarni pristup i indicirana je u bolesnika sa znatnom fizičkom nesposobnosti koja onemogućava normalnu funkciju na poslu i u obitelji. Bolesnici s rizikom od kronične boli zahtijevaju složenije postupke (44). Ovaj je postupnik logičan i vremenski definiran u skladu s patofiziologijom cijeljenja tkiva. Kronična mišićno-koštana bol nalaže multidisciplinarni rehabilitacijski pristup temeljen na biopsihosocijalnome modelu s jasno definiranim očekivanjima i trajanjem tretmana (45). U svim specijalnostima prisutan je problem kronične boli koji je općenito zanemaren kao bitan čimbenik konačnog ishoda liječenja neke bolesti. Bazično razumijevanje i standardiziran dijagnostičko-terapijski pristup kroničnoj boli nužni su u svim specijalnostima jer je prevalencija kronične boli veća u populaciji bolesnika s bilo kojom kroničnom bolesti nego u općoj populaciji.

ZAKLJUČAK

Zaključno, mišićno-koštana bol golem je javnozdravstveni problem i iz te perspektive važno je prepoznati rizike koji pogoduju razvoju kronične boli te definirati načela prevencije. Već u akutnoj fazi valja prepoznati bolesnike s rizikom od kronične boli, a kod razvijene kronične boli otkriti reverzibilne parametre. Paracetamol, NSAR i tramadol standardna su farmakološka terapija boli, formalna fizikalna terapija ima ulogu edukacije bolesnika, a kod rezistentne i jake kronične mišićno-koštane boli indicirano je multidisciplinarno rehabilitacijsko liječenje.

LITERATURA

1. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease – a global perspective. *Clin Rheumatol* 2006;25:778–81.
2. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg* 2004;99:510–20.
3. Wisconsin Medical Society Task Force on Pain Management. Guidelines for the assessment and management of chronic pain. *WMJ* 2004;103:13–42.
4. Harkness EF, Macfarlane GJ, Silman AJ, McBeth J. Is musculoskeletal pain more common now than 40 years ago?: two population-based cross-sectional studies. *Rheumatology* 2005;44:890–5.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
6. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K. The impact of chronic pain in the community. *Fam Pract* 2001;18:292–9.
7. Van der Windt D. The symptom of pain in populations. U: Croft P, Blyth FM, van der Windt D, ur. *Chronic Pain Epidemiology. From Aetiology to Public Health*. New York: Oxford University Press, 2010, str. 137.
8. Natvig B, Rutle O, Bruusgaard D, Eriksen WB. The association between functional status and the number of areas in the body with musculoskeletal symptoms. *Int J Rehabil Res* 2000;23:49–53.
9. Ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, van Riel PL, van de Laar MA. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during one year of anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1485–90.
10. Larsson B, Björk J, Börsbo B, Gerdle B. A systematic review of risk factors associated with transitioning from regional musculoskeletal pain to chronic widespread pain. *Eur J Pain* 2012; 16: 1084–93.
11. Mallen CD, Peat G, Thomas E i sur. Prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2007;57:655–61.
12. Linton SJ, Halldén K. Can we screen for problematic back pain? A screening questionnaire for predicting outcome in acute and subacute back pain. *Clin J Pain* 1998;14:209–15.
13. Kuijpers T, van der Windt DA, van der Heijden GJ, Twisk JW, Vergouwe Y, Bouter LM. A prediction rule for shoulder pain related sick leave: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:97.
14. Borenstein D. The role of the rheumatologist in managing pain therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:227–31.
15. World Health Organization. *Cancer pain relief*. Geneva:WHO, 1996.
16. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:191–7.
17. Hochberg MC, Altman RD, April KT i sur. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
18. Zhang W, Doherty M, Leeb BF i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377–88.
19. Zhang W, Doherty M, Arden N i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–681.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults*. NICE clinical guideline 59. London: NICE;2008.
21. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009;12:269–80.
22. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis* 2000;31Suppl 5:202–10.
23. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 1991;325:87–91.
24. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:746–54.
25. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901–7.
26. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169–78.
27. Pincus T, Koch GG, Sokka T i sur. A randomized, doubleblind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1587–98.
28. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98–101.
29. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT i sur. Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;296:87–93.
30. Budd K. Monoamine function and analgesia. *Pain reviews* 1994;1:3–8.
31. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1370–7.
32. 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.
33. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34:543–55.
 34. 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.
 35. Bierman AS. Functional status: the sixth vital sign. *J Gen Intern Med* 2001;16:785–6.
 36. Fritz S, Lusardi M. White paper: “walking speed: the sixth vital sign”. *J Geriatr Phys Ther* 2009;32:46–9.
 37. Denegar CR, Dougherty DR, Friedman JE i sur. Preferences for heat, cold, or contrast in patients with knee osteoarthritis affect treatment response. *Clin Interv Aging* 2010;5:199–206.
 38. Cetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;6:443–51.
 39. Akyol Y, Durmus D, Alayli G i sur. Does short-wave diathermy increase the effectiveness of isokinetic exercise on pain, function, knee muscle strength, quality of life, and depression in the patients with knee osteoarthritis? A randomized controlled clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010;46:325–36.
 40. Rattanachaiyanont M, Kuptniratsaikul V. No additional benefit of shortwave diathermy over exercise program for knee osteoarthritis in peri-/post-menopausal women: an equivalence trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;7:823–8.
 41. Jordan JL, Holden MA, Mason EEJ, Foster NE. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
 42. Li LC, Maetzel A, Pencharz JN, Maguire L, Bombardier C, Community Hypertension and Arthritis Project (CHAP) Team. Use of mainstream nonpharmacologic treatment by patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:203–9.
 43. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1125–35.
 44. Von Korff M, Moore JC. Stepped care for back pain: activating approaches for primary care. *Ann Intern Med* 2001;134:911–7.
 45. Sanders SH, Harden RN, Vicente PJ. Evidence-based clinical practice guidelines for interdisciplinary rehabilitation of chronic nonmalignant pain syndrome patients. *Pain Pract* 2005;5:303–15.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić,
fizijatar-reumatolog,
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 6, 10000 Zagreb
e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

21. 1. 2014.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. 2. 2014.

