

# SUSTAVNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U REUMATSKIM BOLESTIMA

## SYSTEMIC PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PAIN IN RHEUMATIC DISEASE

Simeon Grazio, Ines Doko

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinskog fakulteta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

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

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: 01-3787248; faks: 01-3787395

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

Primljeno: 4. rujna 2016.

Prihvaćeno: 19. rujna 2016.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatske bolesti – farmakoterapija, komplikacije; Kronična bol – etiologija, farmakoterapija, patofiziologija; Osteoartritis – farmakoterapija, komplikacije; Nesteroidni protuupalni lijekovi – farmakologija, nuspojave, terapijska primjena; Acetaminofen – terapijska primjena; Opioidni analgetici – farmakologija, nuspojave, terapijska primjena; Triciklički antidepresivi – terapijska primjena; Receptor čimbenika rasta živca – antagonisti i inhibitori; Humanizirana monoklonska protutijela – terapijska primjena; Antikonvulzivi – terapijska primjena

**SAŽETAK.** Bol je kardinalni simptom reumatskih bolesti i najčešći razlog traženja medicinske pomoći. Olakšanje boli donosi brojne dobrobiti i preduvjet je funkcionalnog oporavka. U liječenju boli u reumatskim bolestima rabe se različiti lijekovi. Oni obično uključuju paracetamol, nesteroidne antireumatike i opioide (uglavnom slabe). Antidepresivi i antikonvulzantni lijekovi mogu se rabiti u slučajevima dominantne neuropatske sastavnice boli. U ovome deskriptivnom pregledu predstavljamo ažurirane rezultate istraživanja sa sustavnim analgeticima u reumatskim bolestima, uključujući inhibitore čimbenika rasta živca i simptomatske sporodjelujuće lijekove za osteoartritis.

**KEYWORDS:** Rheumatic diseases – complications, drug therapy; Chronic pain – drug therapy, etiology, pathophysiology; Osteoarthritis – complications, drug therapy; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Acetaminophen – therapeutic use; Analgesics, opioid – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Receptor, nerve growth factor – antagonists and inhibitors; Antibodies, monoclonal, humanized – therapeutic use; Antidepressive agents, tricyclic – therapeutic use; Anticonvulsants – therapeutic use

**ABSTRACT.** Pain is a cardinal symptom of rheumatic diseases and the most common reason for seeking medical help. Pain relief has many beneficial effects and is necessary for the functional recovery. A variety of drugs are used for the treatment of pain in rheumatic diseases. They usually include acetaminophen, nonsteroidal anti-rheumatic drugs, and opioids (mostly weak opioids). Antidepressants and anticonvulsants can be used in cases with a predominant neuropathic component. In this descriptive review we present up-to-date results of trials with systemic analgesic drugs in rheumatic diseases, including nerve growth factor inhibitors and symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

### Uvod

Prema patofiziološkim mehanizmima, bol se u reumatskim bolestima može klasificirati kao nociceptivna, upalna i neuropatska. Iako ih je u praksi često teško odijeliti, ta je podjela važna za razumijevanje mehanizma djelovanja lijekova koji suzbijaju bol, odnosno odabir lijeka koji će imati najbolji analgetski učinak. Ukratko, nociceptivna bol uključuje aktivaciju neuroena stimulacijom specijaliziranih nociceptora putem

iritacije tkiva ili ozljede, a neuropatska je bol povezana s abnormalnim somatosenzornim procesima koji izravno utječu na periferni ili središnji živčani sustav. U bolestima u kojima je prisutna upalna upalna kaskada može dodatno aktivirati periferne živce smještene primjerice u sinoviji, što je primjer periferne senzitivacije, dok se na spinalnoj i kortikalnoj razini događa centralna senzitivacija, a obje rezultiraju pojačanim osjetom boli.<sup>1</sup> Bol koja ima izvorište u mišićno-koštanim struk-

turama najčešće je slabo lokalizirana pa je stoga teško razlikovati bol koja proizlazi iz tetiva, sveza i kostiju, zglobova i/ili njihove kapsule. Također, vrlo je teško jasno razlikovati širenje boli i prenesenu bol. Naime, u nekih bolesnika lokalna se bol s vremenom razvija u proširenu bol mehanizmom senzitivizacije, kao što je to slučaj u kompleksnom regionalnom bolnom sindromu, te se javljaju kontinuirana bol, alodinija i hiperalgezija, dakle, fenomeni koji su svojim obilježjima neproporcionalni u odnosu prema početnom oštećenju tkiva.<sup>2</sup> Budući da je stupanj senzitivizacije u korelaciji s intenzitetom boli, ključno je spriječiti lokalnu nociceptivnu aktivnost u ranoj fazi. Osim toga u pristupu bolesniku mora se voditi računa da tjelesna aktivnost, psihološki čimbenici i cjelokupno zdravstveno stanje mogu utjecati na doživljaj boli.

Većina farmakološkog liječenja boli u kliničkoj praksi ima ciljno djelovanje na periferiji. Osim lijekova koji djeluju samo na bol važnost upale u patofiziologiji boli podupire analgetski učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova (nesteroidnih antireumatika – NSAR) koji imaju i protuupalni učinak, ali utječu i na centralni mehanizam nastajanja boli iako ne mogu potpuno spriječiti centralnu senzitivizaciju. S druge strane, opioidni analgetici djeluju ponajprije centralno pa su učinkoviti u liječenju bolesnika s jakim centralnim doprinosom iskustvu boli. U novije se vrijeme naglasak stavlja na razvoj i primjenu drugih lijekova koji djeluju na centralnu senzitivizaciju boli, a najčešće se radi o lijekovima koji primarno nisu razvijeni za liječenje boli, kao što su npr. antidepresivi i antiepileptici (često se nazivaju koanalgetici), koji nalaze sve više mjesta u liječenju boli u reumatskim bolestima.<sup>3</sup> Smjernice za liječenje boli uglavnom su specifične za bolest. U ovome deskriptivnom pregledu obradit ćemo učinkovitost i podnošljivost lijekova za liječenje boli u osteoartritisu, u najčešćim upalnim reumatskim bolestima (ponajprije reumatoidnom artritisu – RA i spondiloartritisima – SpA, uključujući psorijatični artritis – PsA), uričnom artritisu i vertebralnim te vertebrogenim bolnim sindromima, s posebnim osvrtom na rezultate novijih istraživanja. Izostavljeni su lijekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti, uključujući i glukokortikoide, kao i drugi lijekovi koji smanjuju bol drugim, posrednim mehanizmima.

### Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) najčešće je upotrebljavani analgetik u svijetu, indiciran u liječenju prvog stupnja jačine boli prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (engl. kr. WHO) te kao moguća dodatna terapija u jačoj boli. Prema vrijedećim smjernicama najvažnijih nacionalnih i međunarodnih organizacija, smatra se prvim farmakološkim izborom liječenja bolesnika s osteoartritisom (OA) i križoboljom iako neke

od tih smjernica za prvu liniju liječenja navode i mogućnost primjene NSAR-a.<sup>4-6</sup> Međutim, neki noviji podaci dovode u pitanje kliničku relevantnost analgetskog učinka paracetamola. Tako je u sustavnom pregledu i metaanalizi 13 randomiziranih kontroliranih studija o sigurnosti i učinkovitosti paracetamola u liječenju križobolje i OA zaključeno da je taj široko upotrebljavani analgetik u križbolji neučinkovit, dok za osobe s OA kuka i/ili koljena nudi minimalnu i kratkoročnu korist.<sup>7</sup> Najnoviji sistematski pregled i mrežna metaanaliza usporedbe učinkovitosti farmakoloških intervencija u OA koljena pokazali su da je paracetamol najmanje djelotvoran lijek za smanjenje boli (veličina učinka, engl. *effect size* 0,18; 95%-tni interval vjerodostojnosti, engl. *credible interval* – CrI 0,04 do 0,33).<sup>8</sup> Preferencijalna inhibicija COX-2 djelovanjem paracetamola može objasniti klinička opažanja da lijek uzrokuje manju gastrointestinalnu toksičnost nego tradicionalni NSAR kad se daje u preporučenim dozama nekoliko dana te da ne inhibira funkciju trombocita u oralnoj primjeni do 1,95 grama. Izražena inhibicija paracetamola s pomoću COX-2 očekuje se u endotelu, što ipak upućuje na mogućnost povišenoga kardiovaskularnog rizika povezanog uz dugotrajnu uporabu lijeka.<sup>9</sup> Iako glede nuspojava paracetamol ima bolji sigurnosni profil u usporedbi s tradicionalnim NSAR, kombinirana primjena paracetamola i NSAR-a znatno povisuje rizik od nuspojava u vezi s gornjim GI sustavom.<sup>10</sup> Brzu eliminaciju paracetamola i posljedično kratki vijek inhibicije COX-2 treba uzeti u obzir pri predoziranju. Budući da hepatotoksičnost uzrokovana paracetamolom može biti klinički značajna čak i u dozama preporučenima za liječenje koštano-zglobne boli, novije preporuke govore da maksimalna dnevna doza lijeka ne bi trebala biti viša od 3 grama.<sup>11,12,13</sup>

### Nesteroidni antireumatici

Nesteroidni antireumatici (NSAR) grupa su lijekova koji su međusobno kemijski slični u tome što su relativno liposolubilne, slabe kiseline, dobro se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, slabo se vežu na plazmatске bjelančevine, a jetreni im je klirens nizak. Njihov je najvažniji učinak inhibicija biosinteze prostaglandina putem djelovanja na COX-1 i COX-2-izoenzime. Tijekom upalnog procesa prostaglandini ovisni o COX-u (kr. PG) imaju ulogu u razvoju hiperalgezije. PGE2 i PGI2 povećavaju senzitivizaciju nociceptora na periferiji i aktivnost medijatora boli. Periferna upala također je povezana s pojačanom proizvodnjom COX-2 i PGE2 u središnjem živčanom sustavu čime pridonosi razvoju centralne hiperalgezije.<sup>14</sup> Stoga NSAR djeluju na perifernoj i centralnoj razini iako potonja ima manje kliničko značenje. NSAR u nižim dozama imaju analgetski učinak, a u višima i protuupalni. Uobičajeno treba proći 1 do 4 tjedna da se ocijeni protuupalni učinak

NSAR-a, ovisno o vremenu potrebnom za postizanje stabilne serumske koncentracije.

Dvije izoforme ciklooksigenaze imaju drugačiju funkciju i njihova inhibicija rezultira drugačijim terapijskim učincima i nuspojavama, među kojima su najvažnije one gastrointestinalne i kardiovaskularne. Neselektivni, tradicionalni NSAR blokiraju obje izoforme COX-a. Radi izbjegavanja gastrointestinalnih nuspojava povezanih s inhibicijom COX-1 razvijeni su COX-2-selektivni inhibitori, zvani i koksibi, koji u terapijskim dozama znatno više inhibiraju COX-2 nego COX-1. Iako je *in vitro* selektivnost COX-2 kemijsko obilježje NSAR-a, ona mjerena u krvi bolesnika ovisi i o primijenjenoj dozi, dok terapijski učinak i nuspojave NSAR-a između ostalog ovise o apsorpciji, distribuciji i izlučivanju.<sup>15</sup> NSAR s kiselim funkcionalnom grupom (npr. diklofenak, ibuprofen, ketoprofen) i s visokim stupnjem vezanja proteina pokazali su pojačano nakupljanje i zadržavanje na mjestu upale, dok su oni koji ne sadržavaju kiselinu grupu (npr. paracetamol, celekoksib, rofekoksib) ravnomjernije raspoređeni u tijelu.<sup>16</sup> Također, brzina apsorpcije varira među različitim NSAR, što može utjecati na izbor lijeka za pojedine indikacije. Prema dužini djelovanja, NSAR se, općenito, mogu kategorizirati u dvije skupine: one s kratkim poluvremenom života (< 6 sati; ibuprofen, diklofenak, ketoprofen i indometacin) i one s dugim poluvremenom života (> 6 sati; naproksen, celekoksib, meloksikam, piroksikam). Naravno, moramo imati na umu činjenicu da na dužinu djelovanja lijeka utječe i njegova formulacija. Osim toga važno je znati da se povišenjem doze iznad maksimalne ne postiže dodatni učinak (tzv. efekt stropa, engl. *ceiling effect*), dok se znatno povisuje rizik od nuspojava. U jednoj studiji usporedbe analgezije primjenom 400 mg, 600 mg i 800 mg ibuprofena nije bilo značajne razlike u smanjenju boli iako su više doze pokazale dodatno smanjenje upalnog procesa.<sup>17</sup> Primjena neselektivnih NSAR-a i koksiba ograničena je njihovom toksičnošću. NSAR su povezani sa širokim rasponom nuspojava, uključujući renalnu toksičnost, pogoršanje hipertenzije, zadržavanje tekućine, gastrointestinalne komplikacije i kardiovaskularne događaje.<sup>18</sup> Rizik od kardiovaskularnih i gastrointestinalnih nuspojava načelno je sukladan stupnju i trajanju inhibicije COX-1 i COX-2, ali ovisi i o brojnim drugim čimbenicima. Najrelevantniji čimbenici rizika od nuspojava u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta jesu: anamneza pret hodnoga želučanog vrijeda, starija dob i istodobna uporaba niske doze aspirina. Tijekom proteklog desetljeća hospitalizacije zbog komplikacija izazvanih nuspojavama u vezi s gornjim gastrointestinalnim traktom smanjene su, dok je broj komplikacija donjega u porastu.<sup>19</sup> Rezultati metaanalize temeljene na 28 opservacijskih studija pokazali su da je rizik od komplikacija u

području gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava malen (RR = 2) za celekoksib i ibuprofen, srednji (RR = 2 – 4) za diklofenak, meloksikam i ketoprofen, visok (RR = 4 – 5) za tenoksikam, naproksen, indometacin te najviši (RR = 5,5) za piroksikam.<sup>20</sup> Povišenje rizika od kardiovaskularnih događaja dijelom je posljedica neravnoteže inhibicije COX-2, koja sudjeluje u proizvodnji vazodilatatornog prostaciklina, inhibicije COX-1, važne za nastanak tromboksana koji ima znatnu ulogu u vazokonstrukciji i agregaciji trombocita. Zabrinutost zbog povišenja incidencije kardiovaskularnih neželjenih događaja rezultirala je povlačenjem dvaju COX-2-selektivnih inhibitora s tržišta (rofekoksib i valdekoksib). Među bolesnicima s hipertenzijom i koronarnom bolesti srca prijavljena kronična uporaba NSAR-a povezana je s povišenim rizikom od kardiovaskularnih neželjenih događaja tijekom dugotrajnog praćenja.<sup>21</sup> Rizik od infarkta miokarda viši je kod primjene NSAR-a s produljenim oslobađanjem, čak nakon redukcije doze.<sup>22</sup> U mrežnoj metaanalizi 31 studije sa 116.429 bolesnika i više od 115.000 bolesnikogodina praćenja u usporedbi s placebom rofekoksib je bio povezan s najvišim rizikom od infarkta miokarda (omjer stopa rizika, engl. kr. RR = 2,12; 95%-tni CI 1,26 do 3,56), a slijedi lumirakoksib (RR = 2,00; 95%-tni CI 0,71 do 6,21) i oba su povučena iz uporabe. Ibuprofen je bio povezan s najvišim rizikom od moždanog udara (RR = 3,36; 95%-tni CI 1,00 do 11,6), a slijedi diklofenak (RR = 2,86; 95%-tni CI 1,09 do 8,36), dok su etorikoksib (RR = 4,07; 95%-tni CI 1,23 do 15,7) i diklofenak (RR = 3,98; 95%-tni CI 1,48 do 12,7) bili povezani s najvišim rizikom od kardiovaskularne smrti. Autori su zaključili da malo dokaza sugerira da je bilo koji od ispitivanih lijekova siguran u kardiovaskularnom smislu, ali se najmanje štetnim čini naproksen.<sup>23</sup>

Najnovija mrežna metaanaliza pokazala je da je diklofenak pri maksimalnoj dnevnoj dozi od 150 mg/dan najučinkovitiji NSAR u liječenju boli i nesposobnosti bolesnika s OA te je bolji od maksimalne doze ostalih često rabljenih NSAR-a, uključujući ibuprofen, naproksen ili celekoksib.<sup>24</sup> Druga mrežna metaanaliza otkrila je da ne postoje jasne razlike u učinkovitosti među neselektivnim NSAR kod standardnih doza u liječenju boli u koljenu, leđima ili kuku, da ne postoje značajne razlike između COX-2-selektivnih i neselektivnih NSAR-a, kao i da COX-2-selektivni inhibitori imaju ekvivalentnu djelotvornost u smanjenju razine boli s neselektivnim NSAR u bolesnika s RA, AS-om i OA.<sup>25</sup>

Kad govorimo o smanjenju boli primjenom NSAR-a u bolesnika s RA i OA, podaci iz 50 randomiziranih kontroliranih studija (22.854 bolesnika) pokazali su korelaciju između ranog analgetskog odgovora mjerenog vizualnom analognom skalom (VAS) nakon 2 tjedna liječenja pojedinim NSAR s rezultatom nakon

12 tjedana (0,79) te između 6 i 12 tjedana (0,96). Promjena u odnosu prema početnoj vrijednosti nakon 6 tjedana bila je vrlo prediktivna i približna onoj nakon 12 tjedana (koeficijent regresije 0,9; 95%-tni CI 0,9 – 1,0). Dakle, u bolesnika s OA i RA rani analgetski odgovor na NSAR mjeren na VAS-u boli nakon 2 tjedna liječenja bio je dobar prediktor odgovora poslije 12 tjedana, dok bi neuspjeh u kupiranju boli nakon 2 tjedna liječenja stoga trebao potaknuti preispitivanje doze ili izbora analgetika.<sup>26</sup>

Relativno malo dokaza potkrjepljuje uporabu NSAR-a u akutnom gihtu. Novije smjernice preporučuju uporabu kolhicina, neselektivnih NSAR-a, koksiba i glukokortikoida u liječenju akutnih napadaja gihta i sugeriraju da pojedini lijek treba biti izabran na osnovi prisutnih komorbiditeta.<sup>27</sup> U Cochraneovu sistematskom pregledu umjerena kvaliteta dokaza sugerira da su selektivni COX-2-inhibitori i neselektivni NSAR vjerojatno jednako korisni u akutnoj ataci uričnog artritisa iako su COX-2-inhibitori povezani sa značajno manje ukupnih i gastrointestinalnih nuspojava. U istom pregledu nađeni su dokazi umjerene kvalitete da su sistemski glukokortikoidi i NSAR jednako korisni u smislu smanjenja boli.<sup>28</sup>

NSAR su temelj medikamentne terapije SpA, jer djeluju analgetski, ali i protuupalno. U preporukama ASAS-a / EULAR-a za liječenje AS-a navedeni su kao prva linija liječenja, a ako kontrola boli nije dostatna ili su NSAR kontraindicirani, mogu se primijeniti čisti analgetici, kao što su paracetamol i opioidni analgetici.<sup>29</sup> Na temelju iskustva u kliničkoj praksi članovi ASAS-a suglasni su da se u liječenju bolesnika s aksijalnim SpA (ax-SpA) rabe relativno visoke doze NSAR-a (150 mg diklofenaka ili ekvivalentna doza drugog NSAR-a. U Cochraneovu sistematskom pregledu, u usporedbi s placebo, tradicionalni i COX-2-selektivni NSAR dosljedno su učinkovitiji, između ostalog u smanjenju boli, i to nakon 6 tjedana, a jednako sigurni nakon 12 tjedana primjene u populaciji bolesnika s ax-SpA. Nisu nađene ni značajne razlike u korisnosti ili štetnosti između dviju skupina NSAR-a, kao ni u prekidu zbog neželjenih pojava.<sup>30</sup> Katkad se ističe moguća bolja učinkovitost indometacina u odnosu prema drugim NSAR u SpA iako za to nema čvrstih dokaza.<sup>31</sup> U mrežnoj metaanalizi procjene učinkovitosti i sigurnosti 20 različitih NSAR-a u AS-u, u kratkoročnom praćenju, zaključeno je da nema dokaza koji bi podupirali razlike u učinkovitosti među pojedinim NSAR u liječenju boli ili jutarnje zakočenosti s iznimkom etorikoksiba, koji je pokazao prednost prema celekoksibu, ketoprofenu i tenoksikamu u smanjenju boli, trajanja jutarnje zakočenosti ili vjerojatnosti nuspojava.<sup>32</sup>

U mrežnome Cochraneovu sistematskom pregledu rezultati 6 od 13 uključenih randomiziranih kontroliranih studija pokazali su da su NSAR učinkovitiji od

placeba glede smanjenja intenziteta boli i nesposobnosti u kroničnoj križobolji, a nije nađena razlika između različitih vrsta NSAR-a.<sup>33</sup> Sistematski pregled primjene NSAR-a u neuropatskoj boli nije pokazao značajnu učinkovitost, što bi trebalo uzeti u obzir prilikom propisivanja lijekova kad u bolesnika prevladava ta vrsta boli.<sup>34</sup>

Uz poznatu učinkovitost pokazanu u najčešćim reumatskim bolestima i bolnim sindromima potrebne su strategije kojima će se na najmanju moguću mjeru sveći rizici povezani s primjenom NSAR-a, ponajprije oni kardiovaskularni i gastrointestinalni. U tijeku su nova istraživanja kako bi potvrdila isplativost uporabe biokemijskih biljega COX-izoenzimske inhibicije *ex vivo* i *in vivo* te genetskih biomarkera za identifikaciju pojedinaca s ubrzanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih i gastrointestinalnih nuspojava tijekom primjene NSAR-a.<sup>35</sup> U praksi njihov izbor treba prilagoditi kliničkim i demografskim obilježjima bolesnika te ga primijeniti u najnižoj mogućoj djelotvornoj dozi i u najkraćem mogućem vremenu.

## Opioidi

U bolesnika u kojih je bol umjerenog do jakog intenziteta te se ne može prikladno ublažiti paracetamolom i nesteroidnim antireumaticima, ili za njih postoje kontraindikacije, u obzir dolazi primjena drugih analgetika, ponajprije opioida. Opioidne analgetike možemo podijeliti na slabe (npr. tramadol) i jake. Iako se potonji u praksi uglavnom primjenjuju za liječenje boli povezane s malignom bolešću, u porastu je njihova primjena u kroničnoj nemalignoj boli.<sup>36</sup> Izbor opioida trebao bi se, uz intenzitet boli, temeljiti na vrsti boli, komorbiditetu i kontraindikacijama, kao i profilu rizika te provođenju dodatnih farmakoloških i nefarmakoloških mjera.

Tramadol je slab opioid, ujedno i najčešće propisivani analgetik s centralnim djelovanjem u mišićno-koštanim bolestima koji je indiciran za liječenje srednje jake boli. Učinak ostvaruje dvostrukim mehanizmom: vezanjem na opioidne receptore (30%) i inhibicijom pohrane serotonina (70%) pa se njegov učinak na nociceptivni sustav očituje na spinalnoj i supraspinalnoj razini. Budući da mu je vezanje za receptore izrazito slabo, manje su mu izražene i nuspojave, poglavito konstipacija, respiratorna depresija i sedacija, kao i rizici od razvoja tolerancije, ovisnosti ili zlorabe u odnosu prema klasičnim opioidima. Također, tramadol, uz paracetamol, ubrajamo u najprihvatljivije opcije farmakoterapije boli za pacijente sa zatajenjem bubrežne funkcije 1. – 3. stupnja.<sup>37</sup> Analgetski učinak jakih opioida posljedica je složene serije neuronalnih interakcija, a dominantno djeluju na  $\mu$ -opioidne receptore koji se nalaze ponajprije u središnjem živčanom sustavu (moždano deblo i medijalni talamus). Glavni

analgetski učinak nije samo podizanje razine podražaja za bol već i smanjenje subjektivnog doživljaja boli.

U Cochraneovu sistematskom pregledu bolesnika s kroničnom križoboljom nemalignog uzroka tramadol se pokazao boljim od placeba u smanjenju boli (standardizirana srednja razlika, engl. *standardised mean difference* – SMD -0,55; 95%-tni CI -0,66 do -0,44) i poboljšanju funkcije (SMD -0,18; 95%-tni CI -0,29 do -0,07), transdermalni buprenorfin je smanjio bol (SMD -2,47; 95%-tni CI -2,69 do -2,25), ali nije poboljšao funkciju (SMD -0,14; 95%-tni CI -0,53 do 0,25), dok su ostali jaki opioidni analgetici (morfin, hidromorfin, oksikodon, oksimorfin, tapentadol) bili bolji od placeba u smanjenju boli (SMD -0,43; 95%-tni CI -0,52 do -0,33) i poboljšanju funkcije (SMD -0,26; 95%-tni CI -0,37 do -0,15). Autori ovog pregleda zaključili su da postoje dokazi o kratkoročnoj učinkovitosti (umjereni za bol i malen za funkciju) opioida u liječenju kronične nemaligne križobolje u usporedbi s placebom iako dugoročna učinkovitost i sigurnost ostaju nepoznate.<sup>38</sup> U bolesnika s RA posljednjih se godina također povećala uporaba opioida pa prema nekim podacima više od trećine bolesnika s tom bolešću uzima opioide u nekom obliku, uključujući slabe i jake, a u više od desetine ta je uporaba kronična.<sup>36</sup> Zanimljiv je recentni nalaz dvaju recenzenata koji su neovisno napravili probir izvješća randomiziranih kontroliranih studija, objavljenih na engleskom jeziku između 1982. i 2015. godine o procjeni oralnih NSAR-a i opioida u liječenju OA koljena. Bilo je uključeno 27 terapijskih skupina, i to 13 za NSAR (9 za celekoksib, 4 za neselektivne NSAR – diklofenak, naproksen, piroksikam), 11 za manje potentne opioide (tramadol) i 3 za jake opioide (hidromorfin, oksikodon) iz ukupno 17 studija. U studijama u kojima su rabljeni NSAR bila je niža razina boli na početku te manja stopa prekida terapije zbog toksičnosti. U metaregresiji nije nađena razlika u učinkovitosti pojedinačnih terapijskih skupina, ali je utvrđeno da su kohorte s većim udjelom muških ispitanika i većim prosječnim stupnjem boli na početku imali znatnije smanjenje boli. Nije nađena ni značajna razlika među trima analgetskim skupinama glede smanjenja komponente boli u upitniku WOMAC.<sup>39</sup> S obzirom na opasnost od tolerancije i ovisnosti te da je zlorababa lijeka sve veći problem koji ide uza sve širu primjenu opioida, odgovarajući probir bolesnika, edukacija i sprječavanje javljanja nuspojava napose u početku liječenja mogu povećati učinkovitost, a smanjiti pojavu neželjenih učinaka. Istraživanja pokazuju da je dugotrajna primjena tri puta češća u bolesnika koji uzimaju opioide nego u onih koji dobivaju NSAR za liječenje boli. Ovi su podaci važni s obzirom na dokaze da kronična primjena opioida može dovesti do ovisnosti i hiperalgezije te su to ujedno i mogući razlozi za dugotrajnu upotrebu u toj skupini bolesnika. Iako se obje skupine

lijekova preporučuju ponajprije za akutnu bol i imaju teške dugoročne rizike, opiodi se češće rabe na duže vrijeme. Propisivanje dugotrajne opioidne terapije za kroničnu nekarinomsku bol, u usporedbi s antikonvulzivima ili cikličkim antidepressivima, povezano je sa znatno povećanim rizikom od smrtnosti svih uzroka osim predoziranja, što također treba uzeti u obzir prilikom razmatranja štetnosti i koristi od liječenja.<sup>40</sup> Načelno se liječenje opioidnim analgeticima započinje s nižim dozama lijeka, a praćenje treba sadržavati dokumentaciju o intenzitetu boli, svakodnevnom funkcioniranju, napretku u postizanju individualnih terapijskih ciljeva, nuspojavama te pridržavanju propisane terapije. U bolesnika s kroničnim bolima na dugoročnoj terapiji opioidima, a koji su identificirani kao oni s visokim rizikom od zlorabe droga, mogu se prakticirati povremeni posjeti s razgovorom i testiranjem na droge, kao potvrda pridržavanja terapijskog plana. Liječnici, dakle, trebaju periodički preispitati bolesnike i opravdanost opioidne terapije, a ekvivalent doze morfina koja prelazi 120 mg na dan treba uzeti kao znak upozorenja te bi u tom slučaju trebalo napraviti interdisciplinarnu reevaluaciju dijagnoze i liječenja opioidima, kao i njihove opravdanosti u tim okolnostima. Fiksnom kombinacijom jakog opioida s njegovim antagonistom, npr. oksikodonom i naloksonom, smanjuje se rizik od nuspojava, ponajprije onih gastrointestinalnih. Tako su bolesnici koji su u kroničnoj terapiji primali opioide, a kojima je bio propisan i nalokson, u prvih 6 mjeseci nakon primitka recepta imali 47% manje posjeta hitnom prijmu na mjesečnoj osnovi povezanih s uzimanjem opioida (IRR = 0,53; 95%-tni CI 0,34 do 0,83;  $p = 0,005$ ) i 63% manji broj posjeta nakon 1 godine (IRR = 0,37; 95%-tni CI 0,22 do 0,64;  $p < 0,001$ ) u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili nalokson.<sup>41</sup> I slabi, a napose jaki opioidni analgetici ne bi se smjeli primjenjivati uz konzumiranje alkohola ili s nekim lijekovima, kao što su antidepressivi te antihiptamici i hipnotici.

Tapentadol je novi opioidni analgetik s centralnim djelovanjem koje se temelji na dva komplementarna mehanizma: opioidnog agonizma  $\mu$ -receptora i inhibicije noradrenalina. U usporedbi s drugim jakim opioidima tapentadol je slabi opioidni agonist, jer pokazuje manji afinitet vezanja na opioidne receptore, dok sinergistički analgetski učinak inhibicije ponovne pohrane noradrenalina pridonosi učinku poštude opioida. Ta svojstva mogu smanjiti učestalost i težinu potencijalnih štetnih učinaka povezanih s  $\mu$ -opioidnim agonizmom, kao što su opstipacija, mučnina i povraćanje, dok je njegov analgetski učinak neovisan o metaboličkoj aktivaciji. Sukladno tomu tapentadol je povezan s niskom interindividualnom varijabilnošću u učinkovitosti i interakcijama s drugim lijekovima. Lijek ima svoje mjesto u kliničkoj praksi kao opcija za ublažava-

nje boli na trećem stupnju ljestvice Svjetske zdravstvene organizacije (engl. kr. WHO), uz druge jake opioide.<sup>42</sup> U kroničnoj mišićno-koštanoj boli dokazano je učinkovitiji u smanjenju intenziteta boli u usporedbi s placebom i oksikodonom, uz povoljniji sigurnosni profil i bolju podnošljivost od oksikodona, a korisnim se pokazao u bolesnika s neuropatskom sastavnicom boli, kao na primjer u bolesnika s teškom kroničnom križoboljom.<sup>43</sup>

### Tanezumab

Lijekovi koji inhibiraju funkciju ključnih medijatora boli potencijalno su dobra alternativa postojećim analgeticima, što je ponajprije proučavano u boli kod OA. Faktor rasta živaca (engl. *nerve growth factor* – NGF) i drugi neurotrofini važni su za preživljenje i održavanje simpatičkih i osjetnih neurona, odnosno imaju ulogu u patofiziologiji boli i prijenosu bolnih signala. Dokazano je da je NGF ključan za nastanak boli i za hiperalgeziju u više akutnih i kroničnih bolnih stanja pa je tako njegova ekspresija visoka u ozlijeđenom i upaljenom tkivu, dok aktivacija NGF-receptora tirozin kinaze na nociceptivnim neuronima izaziva i pojačava signaliziranje boli višestrukim mehanizmima. Tanezumab, humaniziran imunoglobulin G tipa 2, monoklonsko protutijelo s visokom selektivnosti i specifičnosti za NGF, sprječava vezanje NGF-a na njegov receptor.<sup>44</sup> U dvije randomizirane kontrolirane studije tanezumab je značajno smanjio bol u bolesnika s OA koljena ili kuka i kroničnom križoboljom. Primjena tanezumaba u obje doze rezultirala je smanjenjem boli u usporedbi s placebom. Tako je u dozi od 5 mg prosječna razlika (*least square mean difference*) bila -1,21 (95%-tni CI -1,72, -0,70) i -1,13 (95%-tni CI -1,65, -0,62), za tanezumab u dozi od 10 mg -0,91 [(-1,42, -0,40); 95%-tni CI -0,80 (-1,32, -0,29)], uz poboljšanje funkcije i globalnih skorova. Tanezumab u dozi od 5 mg doveo je do većeg smanjenja boli [-0,76 (-1,28, -0,25); -0,69 (-1,21, -0,17)] i povoljnije funkcionalne i globalne mjere ishoda u usporedbi s naproksenom, ali ne i u dozi od 10 mg.<sup>45</sup> Primjena tanezumaba bila je povezana s višom incidencijom perifernih osjetnih nuspojava (parestezija, hiperestezija, hipoestezija, osjećaja pečenja), boli u udovima, perifernog edema i artralgijska.

### Koanalgetici

#### Antidepresivi

Triciklički antidepresivi duže se vrijeme primjenjuju u liječenju boli kod dijabetičke polineuropatije i postherpetične neuralgije. Inhibitori ponovnog uzimanja serotonina i norepinefrina, poput amitriptilina, a još više selektivni inhibitori preuzimanja norepinefrina poput desipramina, pokazali su učinkovitost u oba spomenuta tipa neuropatske boli. Tako se amitriptilin pokazao učinkovitim u liječenju centralne boli i bolne

posttraumatske neuropatije, doduše, uz relativno slabe znanstvene dokaze.<sup>46</sup> Uobičajeno, analgetske su doze niže od antidepresivnih (npr. 75 – 100 mg na dan amitriptilina u početku tijekom dva tjedna do postizanja smanjenja boli uz postupno titriranje doze tijekom 4 – 6 tjedana). Najčešće nuspojave jesu palpitacije, omaglica, poremećaj vida, ortostatska hipotenzija, sedacija i dizurija. Epidemiološke studije pokazale su povećanu incidenciju iznenadne kardijalne smrti kod primjene tricikličkih antidepresiva u dozama iznad 100 mg/dan te ih stoga u starijih osoba treba davati oprezno. Inhibitori ponovnog unosa serotonina sigurniji su za primjenu od tricikličkih antidepresiva i bolji izbor za bolesnike sa srčanom bolešću iako su dokazi glede analgetskog učinka za njih relativno skromni.<sup>47</sup>

Duloksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) u središnjem živčanom sustavu, a pokazao je učinkovitost u OA, u trećoj fazi kliničkih ispitivanja, uz relativno povoljan sigurnosni profil. Trenutačno je u SAD-u indiciran za liječenje bolnih sindroma, uključujući dijabetičku perifernu neuropatiju, fibromialgiju, kroničnu mišićno-koštanu bol zbog OA te u kroničnoj križobolji. To odobrenje temeljeno je na rezultatima dvaju randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja duloksetina kontroliranih placebom u dozi od 60 do 120 mg/dan u odnosu prema placebo u trajanju od 13 tjedana. Rezultati su pokazali da je 42 do 67% bolesnika koji su uzimali duloksetin imalo klinički značajne ishode, kao što je  $\geq 30$  ili  $\geq 50\%$ -tno smanjenje boli, poboljšanje u fizičkom funkcioniranju i subjektivno poboljšanje, u usporedbi s 26 do 50% ispitanika u placeboj skupini.<sup>48</sup> Značajno više bolesnika koji su dobivali duloksetin u odnosu prema placebo postiglo je OMERACT – OARSI (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International*) odgovor te poboljšanje boli i funkcije koja prelazi razinu prihvaćenu kao minimalno klinički značajno poboljšanje (engl. *minimal clinically important improvement* – MCID), uz doseg i bolesniku prihvatljivog stanja (engl. *patient acceptable symptom state* – PASS).<sup>48</sup>

#### Antikonvulzivi

Gabapentin i pregabalin najčešći su antikonvulzivi za liječenje neuropatske boli koja može biti važna sastavnica kronične mišićno-koštane boli. Pregabalin je antiepileptik koji je indiciran za dijabetičku neuropatiju ili postherpetičnu neuralgiju, iako se sve više rabi za kroničnu križobolju. Nuspojave koje se mogu pojaviti prilikom uporabe ovog lijeka jesu vrtoglavice, pospanost, problemi s vidom, dobivanje na tjelesnoj težini, slabost, pospanost, narušena koncentracija, znojenje i suhoća usta. Za razliku od pregabalina gabapentin je prihvaćen kao lijek s relativno dobrom podnošljivošću,

čak i u visokim dozama (do 2400 mg). Raspon doza za pregabalin jest 150 – 600 mg na dan raspoređeno u 2 dnevne doze, a za gabapentin 1200 – 3600 mg, tri puta na dan.<sup>49</sup>

### Simptomatski sporodjelujući lijekovi za osteoartritis

Glukozamin sulfat i hondroitin sulfat prirodni su spojevi, glikozaminoglikani, a kao farmakološki pripravci poznati su također kao simptomatski sporodjelujući lijekovi za osteoartritis (engl. *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis* – SySADOAs). Rezultati iz randomiziranih kontroliranih kliničkih studija, provedenih s vjerodostojnim farmakološkim pripravcima i u primjerenoj dozi, upućuju na njihov maleni do eventualno umjereni pozitivan simptomatski učinak, ponajprije u smislu smanjenja boli.<sup>50</sup> Heterogenost rezultata ipak dovodi u dvojbu njihovu učinkovitost, što može biti posljedica primjene različitih preparata, različite kemijske strukture i čistoće, različite dnevne doze lijeka, dužine praćenja te ocjene ishoda. Potrebne su daljnje studije da bi se ocijenio učinak ove grupe lijekova.

Zaključno, postoje brojne mogućnosti sistemske primjene lijekova koji djeluju analgetski u različitim reumatskim bolestima. Iako u praksi odabir lijeka najčešće ovisi o jačini boli, prisutnosti ili odsutnosti upale, komorbiditetima i učinkovitosti prethodno primijenjene terapije, vjerujemo da će prihvaćanje novih saznanja o patofiziološkim mehanizmima boli pomoći kliničarima u odabiru najučinkovitije terapije za svakoga pojedinog bolesnika, a buduća će istraživanja vjerojatno dovesti do novih saznanja u takvom pristupu.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori nemaju sukob interesa.

### LITERATURA

1. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:6–19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024.
2. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician.* 2005;8:277–90.
3. Grazio S. Pathways of pain and possibility of personalized therapy in osteoarthritis. *Fiz Rehabil Med.* 2012;24(Suppl 1):20–2.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 177. Osteoarthritis: care and management in adults. 2014. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg59>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline 88. Low back pain: early management of persistent non-specific low back pain. 2009. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg88>.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J 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 (Hoboken).* 2012;64:465–74.
7. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO i sur. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
8. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
9. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis.* 2012;71:20–5. doi: 10.1136/ard.2011.200087.
10. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:872–82.
11. Kuehn BM. FDA focuses on drugs and liver damage: labeling and other changes for acetaminophen. *JAMA.* 2009;302:369–71.
12. U.S. Food and Drug Administration News Release. Dostupno na: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm).
13. New Initiatives to Help Encourage Appropriate Use of Acetaminophen. McNeil-PPC, Inc. Dostupno na: <http://www.tylenol.com/news/newdosing>.
14. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fitzgerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S423–8.
15. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W i sur. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1109–20.
16. Brune K, Renner B, Hinz B. Using pharmacokinetic principles to optimize pain therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:589–98.
17. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:1–7.
18. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S1. doi: 10.1186/ar4173.
19. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/ar4175.
20. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F i sur. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35:1127–46.
21. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2011;124:614–20.
22. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.

23. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
24. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P i sur. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093–105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
25. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66.
26. Karabis A, Nikolakopoulos S, Pandhi S, Papdimitropoulou K, Nixon R, Chaves RL i sur. High correlation of VAS pain scores after 2 and 6 weeks of treatment with VAS pain scores at 12 weeks in randomised controlled trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: meta-analysis and implications. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:73. doi: 10.1186/s13075-016-0972-7.
27. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh M, Bae S, Neogi T i sur. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1447–61.
28. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewe RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
29. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E i sur. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
30. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewe RB, Buchbinder R, Falzon L i sur. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016;43:607–17. doi: 10.3899/jrheum.150721.
31. Morović-Vergles J, Grazio S. Racionalno farmakološko liječenje boli u seronegativnim spondiloartritisima. *Reumatizam*. 2007;54:77–80.
32. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1152–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
33. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
34. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010902. doi: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.
35. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
36. Zamora-Legoff JA, Achenbach SJ, Crowson CS, Krause ML, Davis JM 3<sup>rd</sup>, Matteson EL. Opioid use in patients with rheumatoid arthritis 2005–2014: a population-based comparative study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1137–44. doi: 10.1007/s10067-016-3239-4.
37. Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anestesiol*. 2005;71:565–84.
38. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39:556–63. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249.
39. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:962–72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
40. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA*. 2016;315:2415–23. doi: 10.1001/jama.2016.7789.
41. Coffin PO, Behar E, Rowe C, Santos GM, Coffa D, Bald M i sur. Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Ann Intern Med*. 2016;165:245–52. doi: 10.7326/M15-2771.
42. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern DU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther*. 2015;37:94–113. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.005.
43. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD009923. doi: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
44. Abdiche YN, Malashock DS, Pons J. Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. *Protein Sci*. 2008;17:1326–35.
45. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, Smith MD, Keller DS, Annis KM i sur. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol*. 2014;41:2249–59. doi: 10.3899/jrheum.131294.
46. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.
47. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:234–41.
48. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:352–8. doi: 10.3899/jrheum.110307.
49. Loveless MS, Fry AL. Pharmacologic therapy in musculoskeletal conditions. *Med Clin North Am*. 2016;100:869–90.
50. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulphate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78(3):184–7.