

Zdravljenje bolečine pri revmatoidnem artritisu

Pain management in rheumatoid arthritis

Barbara Kolarič

Povzetek: Revmatoidni artritis (RA) je vnetna bolezen, pri kateri je simptom, ki najbolj ovira bolnike, bolečina. Pri terapiji RA je pomembno, da z imunomodulatorji umirimo vnetje, saj tako zmanjšamo ali odpravimo tudi bolečino v vnetem sklepu. Večina bolnikov z RA se sooča s kronično, persistentno bolečino. Pri RA je prisotnih več vrst bolečine: nociceptivna, nevropatska in psihogena; večina bolnikov v poteku bolezni občuti vse. S poznavanjem načel zdravljenja kronične bolečine, delovanja protibolečinskih zdravil in s pravočasnim odkrivanjem ter zmanjševanjem tveganja za neželene učinke, ki jih ta zdravila povzročajo, lahko odpravimo ali pomembno zmanjšamo bolečino in s tem izboljšamo kakovost življenja bolnika.

Ključne besede: revmatoidni artritis, bolečina

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disorder. Its most aggravating symptom is pain. The role of immunomodulators in RA therapy is to mitigate inflammation, thus reducing or eliminating pain in affected joints. Most people with RA are faced with frequent or ongoing pain. There are various types of pain caused by RA: nociceptive, neuropathic and psychogenic. Most people with rheumatoid arthritis will experience all of these types of pain. Better understanding of chronic pain management strategies, effects of analgetics, noticing and reducing side effect risks in time, enables significant pain relief and improvement of patient's quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis, pain

1 Revmatične bolezni

Širok nabor revmatičnih bolezni, ki povzročajo bolečino, otrdelost in otekanje sklepov, s splošnim pojmom poimenujemo artritis (1). Znanih je več kot sto revmatičnih bolezni, ki jih delimo na vnetne in degenerativne (2). Najobičajnejši simptom in najpogostejši razlog, da ti bolniki obiščejo zdravnika, je kronična bolečina (1). Ocenjujejo, da artritis prizadene vsaj 50% starejših od 65 let; napovedujejo pa, da bo v naslednjih 25 letih prizadete do 40% populacije, za kar je vzrok predvsem staranje prebivalstva (3). V Sloveniji je več kot 230.000 oseb z revmatičnimi obolenji in okrog 24.000 bolnikov z revmatoidnim artritisom (4).

1.1 Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska, vnetna bolezen, avtoimune narave, ki prvenstveno prizadene sklepe (5). Prevalenca znaša ~1%, pogostejši je pri ženskah, diagnozo pa navadno postavimo med 25. in 50. letom starosti (1). Nezdravljena bolezen ima za posledico nastanek okvar sklepov in invalidnost, posredno tudi povečano umrljivost. Glavno dogajanje pri RA je sinovitis, ki sklepe zajame simetrično. Najpogostejše so prizadeti metakarpofalangealni in proksimalni interfalangealni sklepi rok, zapestja ter metatarzofalangealni sklepi stopal. Prizadeti sklepi so otekli, v akutni fazi toplejši od okolice in včasih pordeli, zaradi bolečnosti in otekline tudi omejeno gibljivi (5).

Natančen vzrok nastanka RA ni povsem znan in ni zdravila, s katerim bi ga lahko dokončno pozdravili. V zadnjih letih se je izboljšalo razumevanje

etio- in imunopatogeneze bolezni, tako danes poznamo učinkovite terapije, ki lajšajo bolečino, blažijo simptome in upočasnijo bolezen (6). Pri približno 2/3 bolnikov RA poteka z izmenjevanjem faz remisije in zagona bolezni (1).

2 Bolečina in ocena bolečine

Bolečino definiramo kot neprijetno čutno in čustveno zaznavo, povezano z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Ideja o opredelitvi bolečine kot petega vitalnega znaka (standardni štirje: telesna temperatura, krvni tlak, srčni utrip in frekvenca dihanja) v klinični medicini poudarja pomen tega simptoma (3). Kronična bolečina znatno poslabšuje duševno in telesno zdravje posameznika (2), povežemo jo lahko s slabimi vzorci spanja in/ali depresivnim razpoloženjem, kar spet vpliva na to, kako se z bolečino soočamo (7). Najpogostejši vzrok nemaligne kronične bolečine so mišično-skeletne bolezni (3).

Enostavnega mehanizma oz. merila za oceno bolečine ni (8), učinkovit farmakološki pristop k terapiji kronične bolečine pa zahteva natančno oceno bolečine (9). Ker je bolečina zelo subjektivno doživetje (7), je najboljši pokazatelj bolnikova ocena doživljanja bolečine, ki mora vključevati intenzivnost bolečine ter ovrednotiti učinek bolečine na vsakodnevna opravila (9). Pri anamnezi bolečine nas zanimajo še lokacija in značaj bolečine ter kdaj je bolečina najintenzivnejša (8). Pripomočki za merjenje bolečine vključujejo enostavne enodimenzionalne lestvice (vizualna analogna lestvica, številčna

ocenjevalna lestvica, govorna opisna lestvica,...) in večdimenzionalne vprašalnike (MPQ - McGill-ov vprašalnik o bolečini, BPI – kratak vprašalnik o bolečini,...) (2, 8).

2.1 Bolečina pri RA

Revmatično bolečino, lahko delimo na akutno (povzročeno z akutnim vnetjem) in kronično (zaradi razgradnje tkiv ter mehanskih sprememb hrustanca, kosti in obklesnih mehkih tkiv).

Akutna bolečina je posledica učinka vnetnih mediatorjev in citokinov na bolečinske receptorje, za kronično pa sta značilni čezmerna periferna in centralna vzdražljivost živčevja. Vnetna bolečina je posledica normalnega odgovora na dalj časa trajajočo tkivno okvaro. Osrednja citokina, ki spodbujata vnetje, sta dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) in interleukin-1 beta; ta dva spodbujata tvorbo tudi drugih citokinov (npr. IL-6, IL-8), ki so udeleženi pri vnetju in razgradnji sklepa (2).

Pri bolnikih z RA so bolečina, sklepna okorelost in zmanjšanje funkcijskih sposobnosti največji zgodaj zjutraj, saj je spremenjen cirkadiani ritem izločanja hormonov. Visoka raven melatonina in prolaktina v času, ko je raven kortizola nizka (okrog dveh zjutraj), vzpostavlja okolje, ki podpira razvoj vnetja (2).

Shajanje z bolečino je verjetno najtežji del življenja z RA. Večina bolnikov izkusi več tipov bolečine (10): nociceptivno, nevropatsko in psihogeno (2). Pri bolnikih z RA sta prisotni še hiperalgezija in povečana kortikalna odzivnost, torej zgleđa, da gre tudi za spremembe modulacije bolečine v centralnem živčnem sistemu (8). Zraven vsega pa, zaradi emocionalnega stanja, ki je povzročeno s tegobami RA, bolniki dejansko bolečino dojemajo še huje (10). V povprečju se kar pri 40% bolnikov bolečina ne zmanjša dovolj. Za večino bolnikov z RA je še sprejemljiva bolečina, ocenjena z VAL, med 0,5 in 2,0 (2).

3 Zdravljenje bolečine pri RA

Glavni cilji terapije pri RA so olajšanje simptomov, spreminjanje poteka bolezni in podpora bolnikom, da lažje shajajo z RA (11). Ko bolnika z RA vprašamo, kakšne so njegove prioritete pri terapiji RA, je lajšanje bolečine skoraj vedno na prvem mestu (6). Načrt zdravljenja bolečine moramo vzpostaviti vzporedno s terapijo RA (3). Zdravljenje bolečine revmatičnih bolezni je najučinkovitejše ob hkratnem zdravljenju z zdravili in z nefarmakološkimi ukrepi (2). Tako učinkovita terapija bolečine pri bolnikih z RA že dolgo ni več samo predpis protibolečinskega zdravila, ampak upošteva več faktorjev, ki vplivajo na počutje bolnika (izčrpanost, razpoloženje, kakovost spanja, vsesplošna kakovost življenja) (3, 8).

Ena od ovir, na katere naletimo v želji po optimalni terapiji, je, da bolniki pogosto verjamejo, da je bolečina normalni del RA in da bo protibolečinska terapija prikrila potek bolezni. Potem so tu še strah in nezaupanje v zdravila zaradi neželenih učinkov, zaskrbljenost nad izgubo učinkovitosti in strah pred odvisnostjo. Pa tudi komplanca je slaba (~50%) (8).

3.1 Nefarmakološka terapija

K zmanjševanju bolečine pri RA pripomore poučitev bolnika o naravi bolezni. Bolečino zmanjša uravnoteženost počitka na eni ter vaj za krepitev mišic na drugi strani. Koristni sta tudi transkutana električna stimulacija živcev (TENS) ter uporaba različnih opornic in pripomočkov

za lažje izvajanje opravil (2, 7). Svetujejo se zdrava, uravnotežena dieta, zmerno pitje alkohola in opustitev kajenja (10). Nekaterim koristita tudi uporaba vročih ali hladnih obkladkov in masaža (7, 10). Pri destruktivnih okvarah sklepov je možno kirurško zdravljenje – vstavev endoproteze, ki povrne sklepno funkcijo in zmanjša bolečino (2). Ker lahko kronična bolečina povzroča simptome depresije, se nekateri poslužujejo meditacije in sproščanja, kognitivno-vedenjske terapije in obiska psihiatra ali psihologa (10).

3.2 Farmakološka terapija

Ker je bolečina znak vnetja, ima zadosten nadzor nad boleznijo, pri večini bolnikov, za posledico zadovoljivo olajšanje bolečine (6). Strategija zdravljenja RA je v obvladovanju sklepne vnetja z uporabo zdravil, ki spreminjajo naravni potek bolezni (DMARD) ali bioloških zdravil in zdravljenje bolečine z analgetiki, glukokortikoidi (GK) in nesteroidnimi antirevmatikami (NSAR) ali opioidi (2). Potrebno je razmisliti o rednem jemanju protibolečinske terapije, saj je, ko se sklepi razbolijo, z zdravili težje "loviti" bolečino (10).

Pri farmakološki terapiji RA uporabljamo paracetamol, NSAR, opioide, modulatorje bolečine (antidepresivi, antikonvulzivi) in topikalno terapijo (8). Izkazalo se je, da je zdravljenje bolečine z več različnimi analgetiki hkrati pogosto učinkovitejše. Učinkovita je predvsem hkratna uporaba paracetamola in tramadola, pa tudi NSAR in tramadola ali NSAR in šibkih opioidov (2).

3.2.1 Paracetamol

Paracetamol v monoterapiji redko uporabljamo, če pa že, potem le za lajšanje blage do zmerne bolečine (2). Z uporabo paracetamola lahko zmanjšamo potrebo po dolgotrajni terapiji z NSAR. Aktivnost paracetamola je v glavnem centralna, tako nima protivnetnega učinka (12). Ker je v odmerkih, večjih od 2000 mg, prav tako proulcerogen, hkrati pa protibolečinsko manj učinkovit kot NSAR, ni učinkovita alternativa za zdravljenje bolečine pri bolnikih z RA (2). Visoki odmerki, še posebej ob sočasnem pitju večjih količin alkohola, lahko vodijo v jetrne okvare (7).

3.2.2 Nesteroidni antirevmatik

NSAR, ki delujejo protivnetno in analgetično (6), so najpogosteje uporabljane učinkovine pri terapiji večine bolečinskih stanj (13). Zmanjšajo simptome RA, izboljšajo funkcijo sklepov in globalno oceno aktivnosti bolezni s strani bolnika in zdravnika, ne vplivajo pa na potek bolezni (6). Delimo jih na klasične in COX-2 selektivne (koksibi) (6). Selektivnost delovanja nekaterih NSAR lahko razberemo iz tabele 1 (12).

Tabela 1: Razmerja selektivnosti delovanja nekaterih NSAR (12)

Table 1: Selectivity ratio of some NSAIDs

UČINKOVINA	IC ₅₀ RAZMERJE COX-1 : COX-2
etorikoksib	106
celekoksib	7,6
nimesulid	7,3
diklofenak	3
etodolak	2,4
meloksikam	2
indometacin	0,4
ibuprofen	0,2

Analgetični učinki NSAR so podobni, razlikujejo se po potencialu za neželene učinke. Ob predpisu učinkovine in odmerka pri bolniku ocenimo faktorje tveganja, nato pa jih pozorno spremljamo (6). Nekatere študije namreč kažejo, da je uporaba NSAR odgovorna za več kot 20% hospitalizacij zaradi neželenih učinkov pri starejših (9). Tveganje za neželene učinke narašča s trajanjem terapije in višanjem odmerka, tako jih predpisujemo najkrajši možen čas in v najnižjem še učinkovitem odmerku (13). Frekvenca in resnost neželenih učinkov (vsaj gastrointestinalnih (GIT)) je povezana tudi s starostjo. Odločitev za terapijo z NSAR zahteva individualni razmislek, na to vplivajo tudi sočasne bolezni in ostala terapija. Ključne teme pri izbiri NSAR so torej izboljšanje bolečine, kardiovaskularno (CV) tveganje, nefrotoksičnost, interakcije in GIT toksičnost (9).

Glavni neželeni učinki so dispnejsija, ulkusi in krvavitve (7). Skupine bolnikov, ki so bolj ogrožene: starejši, ženske, kadilci, diabetiki, tisti z anamnezo prekomernega uživanja alkohola ali peptičnega ulkusa (12). COX-2 selektivni NSAR imajo pri kratkotrajni uporabi manjše GIT tveganje, dodatno tveganje zmanjša terapija z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ) (13). Pri povečanem GIT tveganju lahko predpišemo koksib, če bolnik ne prejema antiagregacijskih zdravil ali ZPČ ali pa se odločimo za uporabo klasičnega NSAR in hkrati predpišemo ZPČ. Za GIT tveganje je pomembna tudi interakcija s kumarini, zato moramo pri sočasni terapiji pogosteje spremljati INR in če je potrebno prilagoditi odmerek kumarina; še bolje pa je, če se takšni kombinaciji izognemo (2). Nekatere učinkovine, razvrščene glede na GIT tveganje (od največjega do najmanjšega): acetylsalicilna kislina (ASA), indometacin, ibuprofen, naproksen, diklofenak (12). GIT tveganje je pri bolnikih z RA dodatno povečano zaradi sočasne terapije z GK (6).

Medtem ko je povečano CV tveganje povezano s COX-2 selektivnimi NSAR dobro znano, novejša študija podobno ugotavljajo tudi za klasične NSAR (13). K povečanemu tveganju za CV dogodke verjetno prispeva več dejavnikov: vpliv NSAR na sintezo prostaglandinov in tromboksana A₂, endotelijsko funkcijo, produkcijo NO, krvni pritisk, ... (14). Tveganje za CV zaplete je pri RA populaciji že tako ali tako povečano zaradi bolezni same (6). V tabeli 2 so navedena relativna tveganja NSAR za miokardni infarkt (MI), cerebrovaskularni inzulit (CVI) in kardiovaskularno smrt (CV smrt) (14).

Tabela 2: Relativno tveganje kardiovaskularnih dogodkov nekaterih NSAR (14)

Table 2: Relative risk of cardiovascular events for some NSADs

NSAR	MI	CVI	CV smrt
naproksen	0,82	1,76	0,98
ibuprofen	1,61	3,36	2,39
diklofenak	0,82	2,86	3,98
celekoksib	1,35	1,12	2,07
etorikoksib	0,75	2,67	4,07

NSAR ne uporabljamo pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo in težko vodljivo hipertenzijo (2). Do neželenih učinkov, povezanih z ledvicami, pride zaradi vpliva NSAR na sintezo prostaglandinov, ki sicer spreminjajo tonus aferentnih in eferentnih arteriol v ledvicah (preko renin-angiotenzin sistema), kar je ključno, ko je ogrožen pretok krvi skozi ledvice (12).

Pri nizkem GIT tveganju tako uporabimo npr. ibuprofen ali naproksen; če GIT tveganje obstaja, dodamo ZPČ. Če je GIT tveganje visoko in ni

CV tveganja ter izberemo COX-2, lahko kot kardioprotektiv dodamo ASA. Pri visokem GIT tveganju in significantnem CV tveganju je terapija izbora ASA z naproksenom (9). Pri zdravljenju bolečine pri bolnikih s CV ali GIT tveganjem se torej priporoča previdnost pri predpisovanju tako neselektivnih kot selektivnih COX-2 NSAR. Obeh skupin zdravil pa ne smemo uporabiti pri bolnikih z dokazano ishemično boleznijo srca (2).

Če z uporabo visokih odmerkov NSAR ne dosežemo olajšanja bolečine, je to lahko znak nezadostnega nadzora nad boleznijo in je potrebno ponovno oceniti učinkovitost terapije z DMARD oz. biološkim zdravilom (6).

3.2.3 Tramadol

Tramadol deluje kot šibek agonist opioidnih receptorjev v osrednjem živčevju, hkrati pa zavira ponovni prevzem noradrenalina in serotonina. Uporabljamo ga za zdravljenje zmerne do hude bolečine. Protibolečinsko delovanje tramadola je okrepljeno ob sočasni uporabi paracetamola. Previdnost je, zaradi nevarnosti krčev in/ali serotonin skega sindroma, potrebna pri sočasnem predpisovanju selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki povečajo nevarnost krčev (antidepresivi, antipsihotiki, fluorokinoloni, ...). Odmerek tramadola zmanjšamo pri bolnikih z ledvično odpovedjo in/ali okvaro jeter, pa tudi pri starejših od 75 let, tudi ob normalni ledvični in jetrni funkciji (2).

3.2.4 Močni opioidi

Pri bolnikih z RA je zdravljenje bolečine z opioidnimi analgetiki indicirano predvsem pri napredovali okvari sklepov in pri nevropatski bolečini. Z opioidnimi analgetiki lajšamo srednje hude do hude kronične bolečine (bolnikova ocena bolečine na lestvici VAS: 4-10), če so bili vsi ostali načini zdravljenja bolečine preizkušeni in neučinkoviti in če je poskus lajšanja bolečine z opioidi učinkovit (zmanjšanje bolečine, izmerjene z lestvico VAS, za 30-50%). Z opioidi zdravimo tudi v primeru, ko se pri uporabi drugih zdravil za lajšanje bolečine pojavijo ogrožajoči in neobvladljivi neželeni učinki; če so druga zdravila kontraindicirana zaradi pridruženih bolezni; če bolnik ni primeren za operativne posege in če je potrebno daljše čakanje na operativni poseg (2).

Opioidi so pogosto povezani s strahom pred odvisnostjo. Odmere povečujemo počasi, da ustvarimo ravnotežje med zmanjšanjem bolečine in neželenimi učinki. Najpogostejši neželeni učinki te skupine zdravil so konstipacija, navzea in zaspanost. Potrebni sta prehrana z veliko vlakninami in sočasna uporaba odvajal (7).

3.2.5 Glukokortikoidi

GK se pri terapiji RA uporabljajo že več kot 50 let. Ob prvi uvedbi so začetno navdušenje nad učinkovitostjo prekinil resni neželeni učinki, tako se tudi danes nadaljuje previdnost pri terapiji z GK (6). Da preprečimo neželene učinke, jih uporabljamo krajši čas in v najmanjšem še učinkovitem odmerku (9). GK vplivajo na bolečino z učinkom na aktiviranje nevroglijskih celic, v vnetih sklepih pa delujejo tudi s svojim protivnetnim učinkom na zmanjšanje aktiviranja perifernih bolečinskih receptorjev. Zaradi znanih neželenih učinkov na kostno premeno in razvoj osteoporoze ter slabšega celjenja zlomov niso zdravila, ki bi jih bolniku z RA predpisovali daljši čas, samo zaradi bolečine (2). Uporabljamo jih pri prvem pojavu in pri zagonih bolezni; takrat kratkotrajna per os, intramuskularna ali intraartikularna aplikacija zmanjša simptomatiko, medtem ko čakamo na začetek delovanja počasneje delujočih učinkovin (6).

Intraartikularne injekcije GK lahko umirijo vnetje sklepa, sklepne ali kitne ovojnice (2). Primerne so predvsem takrat, ko se hujša bolečina pojavlja v posameznem sklepu. Navadno so učinkovite kratek čas (1-3 tedne). Po injekciji mora bolnik počivati (omejena uporaba sklepa) vsaj 24 h, da podaljšamo in izboljšamo učinek. Število injekcij omejimo zaradi neželenih učinkov (maščobna nekroza, izguba pigmentacije in atrofija kože, avaskularna nekroza femoralne glave ter pospešena degeneracija sklepa) (13).

3.2.6 Imunomodulatorji

Ko se odločimo za začetek terapije z DMARD, je nato potrebno izbrati še posamezno učinkovino. Z zadostnimi informacijami se bolnik sam lahko preferenčno odloči za določeno učinkovino, saj lahko izbira na podlagi načina odmerjanja, odmernega intervala, profila neželenih učinkov, prisotnosti drugih bolezni, morebitne želje po nosečnosti itd. Tudi zdravnik navadno doda svoje klinične izkušnje ter dokaze učinkovitosti in toksičnosti različnih učinkovin. Bolj kot to, katero učinkovino izberemo, je ključnega pomena, da začnemo terapijo dovolj hitro in da čim prej dosežemo učinkovite odmerke. Če je bolezen stabilna, lahko odmerek previdno zmanjšujemo do še učinkovitega; ob morebitnem ponovnem zagonu bolezni pa ga spet nemudoma povišamo (6).

3.2.7 Biološka zdravila

Citokini, ki se sproščajo pri vnetju, spodbujajo bolečino, saj stimulirajo tvorbo in sproščanje drugih agensov, ki spodbujajo vnetje. Pomembno je tudi njihovo neposredno delovanje na bolečinske receptorje. V kliničnih raziskavah so potrdili analgetično delovanje zaviralcev TNF- α (etanercepta, adalimumaba, infliksimaba), seveda pa ta zdravila zmanjšajo bolečino tudi z učinkovitim zmanjšanjem sklepnega vnetja. Na umirjanje sklepnega vnetja delujeta tudi rituksimab in tocilizumab. Teh zdravil ne predpisujemo samo za zdravljenje bolečine, vendar s pridom izkoriščamo njihovo protibolečinsko delovanje, če je uporaba upravičena (2).

3.2.8 Ostale učinkovine

Amitriptilin v visokih odmerkih uspešno zmanjša otekanje sklepov ter pomaga izboljšati razpoloženje in kronično utrujenost. Za nizke odmerke niso dokazali učinkovitosti (6). Bolečino lahko zmanjšajo tudi nekateri drugi antidepresivi, sicer ne z analgetičnim učinkom, ampak s pozitivnim učinkom na spanje in razpoloženje (7).

4 Sklep

Bolečino lahko obravnavamo kot neodvisno entiteto bolezni in ne zgolj kot simptom. Kot taka zahteva enako pomembno terapijo kot RA sam. Čeprav klinična ocena bolečine še vedno ostaja subjektivna, je napredek v razumevanju mehanizma bolečine, še posebej kronične, vodil do uvedbe raznolikih terapij, ki prej niso bile vključene v revmatološko prakso. Uspešen nadzor nad bolečino lahko danes dosežemo s prilagajanjem terapije glede na individualne lastnosti in potrebe bolnika.

5 Literatura

1. Kennedy-Spaen E, Gascon C, Hillel A: Chronic pain management for physiscal therapists - Chronic Pain Treatment of Common Rheumatologic Diagnoses. Butterworth-Heinemann, (2002); 13: 227-245.
2. Logar D: Zdravljenje bolečine pri kronični vnetni revmatični bolezni. Rehabilitacija (2010); Letnik IX(Suplement 2) : 34-42.
3. Fitzcharles MA, Shir Y: New Concepts in Rheumatic Pain. Rheum Dis Clin N Am (2008); 34: 267-283.
4. Društvo revmatikov Slovenije: Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je pomembna pozitivna naravnost. <http://www.nasa-lekarna.si/clanki/clanek/pri-bolnikih-z-revmatoidnim-artritisom-je-pomembna-pozitivna-naravnost/>, (2009).
5. Praprotnik S: Revmatoidni artritis. <http://revmatoidni-artritis.si>, (2011).
6. Royal College of Physicians: NICE Guidelines: Rheumatoid arthritis - the management of rheumatoid arthritis in adults. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43326/43326.pdf>, (2009).
7. Conaghan P: Managing the Pain of Rheumatoid Arthritis . http://www.nras.org.uk/about_rheumatoid_arthritis/established_disease/managing_well/managing_the_pain_of_rheumatoid_arthritis.aspx, (2009).
8. Goldenberg DL CDFM: New Concepts in Pain Research and Pain Management of the Rheumatic Diseases. Semin Arthritis Rheum (2011); 41(3) : 319-334.
9. The American Geriatrics Society: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc (2009); 57(8) : 1331-1346.
10. Coping With Rheumatoid Arthritis Pain. <http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/guide/coping-with-pain>, (2010).
11. Rheumatoid arthritis - Key slides. <http://www.npc.nhs.uk/therapeutics/pain/rheumatoid/keyslides.php>, (2010).
12. Holdcroft A, Jagger S: Core Topics in Pain. Cambridge University Press , (2005).
13. American Chronic Pain Association Edition: ACPA Consumer Guide To Pain Medication and Treatments, (2011).
14. Gandeyin A: All NSAIDs have cardiovascular risks. <http://www.theheart.org/article/1171671.do>, (2011).