

# Klinički entiteti i obilježja boli u bolesnika s reumatskim bolestima

---

**Prus, Višnja; Kardum, Željka**

*Source / Izvornik:* **Reumatizam, 2016, 63, 23 - 26**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:239:939871>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-02-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository UHC Osijek - Repository University Hospital Centre Osijek](#)

# KLINIČKI ENTITETI I OBILJEŽJA BOLI U BOLESNIKA S REUMATSKIM BOLESTIMA

## CLINICAL ENTITIES AND CHARACTERISTICS OF PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Višnja Prus, Željka Kardum

Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.**

Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek; tel.: 031 511 740

e-mail: prus1@net.hr

Primljeno: 15. rujna 2016.

Prihvaćeno: 21. rujna 2016.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatske bolesti – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Mišićnokoštana bol – etiologija, patofiziologija; Osteoartritis – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Reumatoidni artritis – dijagnoza, komplikacije; Spondilartritis – dijagnoza, komplikacije; Sistemski eritemski lupus – dijagnoza, komplikacije

**SAŽETAK.** Mišićno-koštana bol najčešći je simptom prisutan u gotovo svim reumatskim bolestima. Reumatske bolesti obuhvaćaju više od 150 kliničkih entiteta. Nema jedinstvene klasifikacije reumatskih bolesti. Općenito ih dijele na upalne reumatske bolesti, neupalne bolesti zglobova degenerativnog karaktera, sustavne bolesti vezivnog tkiva, metaboličke poremećaje s manifestacijom na zglobovima, regionalne i proširene bolne sindrome. Bol je prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (IASP) definirana kao neugodan osjećaj povezan s oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja. Ona ima svoju tjelesnu, duševnu i socijalnu komponentu. Najčešće se u reumatskim bolestima radi o kroničnoj boli koja može narušiti opće stanje organizma, traje duže od 3 ili 6 mjeseci, a prema nekim definicijama, već i ako postoji duže od 6 tjedana. Uglavnom je nociceptivna, a rjeđe neuropatska. Mišićno-koštana bol, osobito kronična, globalni je javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, nerijetko oštećenja funkcije i razvoja kroničnoga bolnog sindroma koji se može smatrati zasebnim kliničkim entitetom i zahtijeva biopsihosocijalni pristup u liječenju bolesnika.

**KEYWORDS:** Rheumatic diseases – complications, diagnosis, physiopathology; Musculoskeletal pain – etiology, physiopathology; Osteoarthritis – complications, diagnosis, physiopathology; Arthritis, rheumatoid – complications, diagnosis; Spondylarthritis – complications, diagnosis; Lupus erythematosus, systemic – complications, diagnosis

**ABSTRACT.** Musculoskeletal pain is the most common symptom present in almost all rheumatic diseases. Rheumatic diseases include more than 150 clinical entities. There is no uniform classification of rheumatic diseases. In general, we distinguish inflammatory rheumatic diseases, non-inflammatory degenerative articular diseases, systemic connective tissue diseases, metabolic disorders with articular manifestations, and regional and extended pain syndromes. According to the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is defined as an unpleasant sensation associated with tissue damage or reported simultaneously with such damage. Pain has a physical, mental, and social component. In rheumatic diseases the pain is mostly chronic and may severely impair the patient's general condition. The defining criteria involve a period of more than 3 or 6 months, and according to some definitions more than 6 weeks. In most cases the pain is nociceptive rather than neuropathic. Musculoskeletal pain, especially chronic pain, is a global public health problem because of its prevalence, as well as the frequently associated musculoskeletal function impairment and development of chronic pain syndrome, which can be considered as a separate clinical entity and requires a biopsychosocial treatment approach.

### Uvod

Bol je subjektivan doživljaj koji se prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli definira kao neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja.<sup>1-3</sup> Definiciju je prihvatio SZO. Prema mehanizmu nastanka, dijeli se na nociceptivnu, neuropatsku i neuroplastičnu.<sup>4</sup> Može biti prilagođena

(adaptivna) i neprilagođena (neadaptivna), različite jakosti, kvalitete i trajanja. Kronična bol traje duže od 3 do 6 mjeseci, a prema nekim definicijama, već i ako postoji duže od 6 tjedana i nije samo posljedica produžene osjetljivosti nociceptivnih neurona nego i utjecaja socijalnih i psiholoških čimbenika.<sup>4,5</sup>

Mišićno-koštana bol najčešći je simptom u većini reumatskih bolesti koje obuhvaćaju više od 150 entite-

ta.<sup>6,7</sup> Najčešće ih dijelimo na upalne reumatske bolesti zglobova, neupalne – degenerativne bolesti zglobova i bolne sindrome, sustavne bolesti vezivnog tkiva i metaboličke poremećaje s oštećenjem zglobova.<sup>8</sup> Mišićno-koštana bol neugodno je senzorno i emocionalno iskustvo povezano s oštećenjem tkiva, tetiva, sveza i kosti. Može biti akutna i kronična, lokalizirana i proširena. Može se pogoršavati pri pokretima i biti praćena zakočenošću, ograničenjem funkcije uz prisutnu oteklinu, crvenilo, toplinu i slabost ekstremiteta ili cijelog tijela. Nerijetko je prate opći simptomi kao što su umor, iscrpljenost, poremećaj spavanja, depresija, smanjenje tjelesne težine i povišena temperatura.<sup>5,8</sup> Navedene karakteristike boli mogu upućivati na moguću dijagnozu bolesti. Tako se s obzirom na izvor mišićno-koštane boli koja potječe iz dubokih tetiva, mišića i zglobova, krvnih žila i ovojnica veže duboka (somatska) bol koja je često praćena afektivnim i autonomnim simptomima.<sup>5,9</sup> Bol u kostima je duboka, prodorna ili tupa, u mišićima manje intenzivna, u tetivama ovisna o pokretima. Važan je i obrazac boli ili pojavljivanje boli u pojedinim okolnostima.

Mišićno-koštana bol ne mora biti samo pasivni simptom neke druge reumatske bolesti. Zbog organskih neurofizioloških promjena koje nastaju u senzornom aferentnom putu, kortikalnim i supkortikalnim strukturama te neuromatriksu nastaje nova sekundarna patologija zbog koje kroničnu mišićno-koštanu bol možemo smatrati zasebnim kliničkim entitetom koji zahtijeva i poseban pristup.<sup>10-12</sup> Adekvatno liječenje implicira holistički pristup s obzirom na isprepletenost genetskih, psiholoških i socijalnih čimbenika u ekspresiji i percepciji boli. Uz učinkovito liječenje nezaobilazna je i edukacija bolesnika.

### Bol u osteoartritisu

Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest razvijenog svijeta od koje boluje oko 15% svjetske populacije. Velike javnozdravstveni problem jer utječe na oštećenje funkcije, ograničenje svakodnevnih aktivnosti i radne sposobnosti uz posljedični utjecaj na kvalitetu života.<sup>12-14</sup> Osteoartritis je donedavno smatran degenerativnom bolesti zglobova, dok se posljednjih desetljeća naglasak stavlja i na prisutnu upalnu komponentu.<sup>6,15</sup> Bol je glavni simptom i razlog traženja liječničke pomoći.<sup>8,16</sup> Patofiziologija boli u OA još nije sasvim razjašnjena. Smatralo se da je uglavnom nociceptivna i upalna, dok se danas u dijela bolesnika veže i uz neuropatsku komponentu. Bol u OA uključuje i periferne i centralne neurološke mehanizme. Uglavnom je trajna i praćena povremenim „probijanjima“, nepredvidiva i praćena umorom, promjenama raspoloženja, poremećajem sna.

OA bol i njezin doživljaj ovise o višestrukim okolišnim, psihološkim i konstitucijskim čimbenicima, dok

razina boli nije u korelaciji sa strukturnim oštećenjima.<sup>15</sup>

Strukturne promjene kao što su gubitak hrskavice, formiranje osteofita i skleroza slabo su vezane s ozbiljnošću tegoba uključujući bolnost zglobova, zakočenošću i nesposobnost. Populacijska studija izvedena iz *US National Health Nutrition Examination Survey* pokazala je da 53% bolesnika s uznapredovalim radiološkim promjenama koljenskih zglobova 3. – 4. stupnja na Kellgren-Lawrenceovoj skali nije osjećalo nikakvu bol u zglobu. Nasuprot spomenutim rezultatima u 85% ljudi koji su navodili znatniju bol u koljenu nisu bile prisutne radiografske promjene. De Bock i sur. pokazali su nisku razinu korelacije bolesnikova shvaćanja boli i stupnja strukturnih oštećenja, ali i nisku razinu povezanosti bolesnikove i liječnikove procjene boli.<sup>15</sup> Bol je osobno iskustvo, a prepoznavanje bolesnika s neuropatskom boli kao posebne skupine među bolesnicima s osteoartritisom utječe na izbor adekvatnog liječenja kojemu je cilj smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti i očuvanje funkcije.<sup>12,17</sup>

### Bol u reumatoidnom artritisu

Reumatoidni artritis (RA) kronična je sustavna bolest zglobova nepoznate geneze od koje boluje 1 – 3% odrasle populacije većine europskih zemalja i SAD-a. Pretežno zahvaća žene.<sup>15</sup> Najčešći simptom zbog kojeg se bolesnici javljaju liječniku jest bol u zglobu nerijetko praćena znakovima upale – crvenilom, toplinom, oticanjem uz prisutnu zakočenošću i ograničenu funkciju zgloba.<sup>6,18,19</sup> Često se javljaju i opći simptomi kao što su umor, slabost, gubitak teka uz znakove zahvaćenosti i drugih organskih sustava. Bol nastaje kao posljedica upale i oštećenja zglobnih struktura te je pretežno nociceptivna uz nerijetko prisutnu i neuropatsku komponentu. Postoji znatna povezanost između skorova boli i upalne aktivnosti (SE) te radiografskih nalaza, a uočena je i povezanost boli i oticanja zglobova. Kliničko iskustvo i provedene kliničke studije upućuju na najpovoljniji učinak primjene terapije DMARD u dugotrajnom olakšavanju boli u RA.<sup>20,21</sup> Najznatnija povezanost razine boli nađena je u korelaciji s rezultatima psihološke konstitucije, odnosno stupnjem anksioznosti, depresije, bespomoćnosti i gubitka samostalnosti.<sup>22</sup> Odsutnost boli uključena je i u ACR-kriterije za remisiju RA. Na vizualno-analognj skali (VAS) od 0 do 100 mm manje od 10 mm smatra se odsutnošću boli, dok se 0 čini nedostižnim ciljem. Rezultat od 10 do 25 mm može se smatrati normalnim stanjem. Navedenom u prilog idu i rezultati studije u kojoj je 75% ispitanika s RA i OA smatralo svoje stanje „prihvatljivim“ uz razinu boli ispod 25 mm na VAS-u od 100 mm.<sup>23</sup> U dijela bolesnika, usprkos terapiji, zaostaju boli tipa kronične difuzne boli (CWP) koja nastaje kao posljedica poremećaja u centralnoj regulaciji. Navedeni enti-

tet komplicira i poskupljuje liječenje koje zahtijeva kombinaciju farmakološke analgezije, sintetskih i bioloških DMARD te kirurških intervencija.<sup>24</sup>

### Bol u seronegativnim spondiloartritisima

Seronegativni spondiloartritis (SpA) obuhvaća skupinu upalnih reumatskih bolesti nepoznata uzroka. Klinički su obilježene znakovima perifernog artritisa, zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, tetivnih hvatišta uz zahvaćenost izvanzglobnih struktura – kože, očiju, srčanih zalistaka i aorte. Definiraju se kao ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), enteropatski artritis i nediferencirani SpA. Cilj je liječenja SpA terapija boli i upale s očuvanjem funkcije i sprječavanjem razvoja kontraktura i deformiteta.<sup>25</sup> Bol u SpA je intenzivna, perzistentna i ograničavajuća. Uglavnom je multifaktorska, istodobno periferna i centralna uzrokovana upalom i posljedičnim strukturnim oštećenjima. Usprkos liječenju u nekih se bolesnika (češće onih s polien-tezopatijama u sklopu PsA) razvija i slika kronične difuzne boli (CWP) s karakteristikama fibromialgije (FM).<sup>26,27</sup> Posljedično se javljaju opći simptomi koji narušavaju kvalitetu života. Trenutačno nema spoznaja o prediktornim biološkim markerima prijelaza akutne boli koja traje do 6 tjedana u kroničnu bol koja traje najmanje 12 tjedana.<sup>26</sup> U tijeku su istraživanja radi otkrivanja biomarkera koji bi upućivali na predispoziciju za razvoj kronične boli, poglavito križobolje. Takva bi otkrića omogućila ciljna mjesta za terapijsku intervenciju i adekvatnu medikamentnu terapiju. Nezaobilazna je u terapiji i u prognostičkom smislu edukacija bolesnika sa seronegativnim artritisima.

### Bol u sistemskom eritemskom lupusu

SLE je kronična, progresivna, autoimunosna, sustavna bolest veziva koja zahvaća uglavnom žene. Klasifikacijski kriteriji za SLE prema ACR-u uključuju i muskuloskeletnu manifestaciju boli tipa artralgijska, artritis i mialgija koja je nerijetko i prvi simptom bolesti i razlog posjeta liječniku.<sup>28</sup> Praćena je obično općim simptomima i zahvaćenošću drugih organskih sustava. Artritis u SLE-u je najčešće migrirajućeg karaktera, simetričan i neerozivan. Javlja se u gotovo 90% bolesnika sa SLE-om i najčešće zahvaća male zglobove šaka, laktove, ramena i koljena. Uz druge kliničke znakove i klasifikacijske kriterije usmjerava nas prema dijagnozi bolesti.<sup>28,29</sup> Potrebno ga je razlikovati od artritisa u „preklapanju“ RA i SLE-a (Rhusus) radi daljnega terapijskog izbora. U SLE-u je često prisutan i FM koji ne mora nužno korelirati s aktivnošću bolesti (SELENA, SLEDAI-indeks), ali može znatno ograničiti dnevne aktivnosti i loše utjecati na kvalitetu života (SF-36). Radi adekvatnog liječenja potrebno je prepoznati i

diferencirati sekundarni FM u SLE-u od izoliranog entiteta.<sup>29,30</sup>

### Bol u Sjögrenovu sindromu

SS je autoimunosna sustavna bolest veziva s pretežnim zahvaćanjem žlijezda slinovnica i zglobova. Može biti primarni i sekundarni. Bol može biti artikularna, neuropatska i difuzna. Najčešće su zahvaćeni mali zglobovi šaka, ručni zglobovi, koljena i nožni zglobovi uz prisutan sinovitis. Često se javljaju i senzorne neuropatije i još češće neuropatije malih vlakana, najčešće lokalizirane u rukama i nogama s distribucijom poput rukavica i čarapa. U većeg broja bolesnika (Vitalli i sur., 47%) prisutna je difuzna bol tipa FM-a.<sup>30,31</sup>

### Bol u sistemskoj sklerozi

Progresivna sistemska skleroza (SSc) autoimunosna je bolest veziva s dominirajućim zahvaćanjem kolagena, kroničnog tijeka, loše prognoze i ograničenih terapijskih mogućnosti.<sup>32,33</sup> Zahvaćenost zglobova s pojavnošću sinovitisa, kontraktura i erozija neovisan je znak loše prognoze bolesti i češćeg nastanka digitalnih ulceracija, plućnih manifestacija i oštećenja bubrega.<sup>34</sup> Bol je posvudašnji simptom u SSc-u, nedovoljno proučen multimodalni fenomen uz nuždan sveobuhvatni pristup liječenju. Nastaje kao posljedica strukturnog oštećenja tkiva, često uz znakove difuzne boli i FM.<sup>29,34</sup>

### Bol u ostalim reumatskim bolestima

U mnogim reumatskim bolestima javlja se sekundarni FM kao vodeći znak npr. u polimialgiji reumatici uz pridruženu jutarnju zastočenost i izrazito ubrzanu SE koja ju diferencira od primarnog oblika FM-a.<sup>35,36</sup> Upalne miopatije često su praćene znakovima FM-a.<sup>29,35</sup> Dodatna laboratorijska dijagnostika pomaže u diferencijaciji ovakvih stanja i izboru liječenja. U svih reumatskih bolesti s izraženom bolnom komponentom uz liječenje osnovne bolesti nuždan je multidisciplinarni pristup liječenju boli.<sup>37</sup>

### Zaključak

Kronična mišićno-koštana bol važan je javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, utjecaja na funkciju, radnu sposobnost i kvalitetu života.

U većine reumatskih bolesti kardinalni je simptom na kojem počivaju anamneza i daljnja diferencijalna dijagnoza. Bol u pojedinim kliničkim entitetima razlikuje se prema uzroku, intenzitetu, distribuciji i trajanju. U nekim kliničkim entitetima muskuloskeletna bol jedan je od klasifikacijskih kriterija, a u drugima dio kvantitativnih upitnika za procjenu aktivnosti bolesti, odnosno remisije u odsutnosti boli.

Prognoza, dinamika i ishod liječenja boli ovisi o njezinu trajanju i intenzitetu, pridruženim znakovima i



uzrocima boli. Zbog njezine kompleksnosti i multifaktornosti nuždan je holistički pristup u dijagnostici i liječenju kronične mišićno-koštane boli, a ciljevi liječenja jesu kontrola i modulacija boli uz očuvanje funkcije.

IzJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

## LITERATURA

- Keros P i sur. Nastanak bolnih osjeta. U: Medić-Šarić M. Bol i suzbijanje boli. Zagreb. 2002.
- Gamulin S i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
- Breivik H, Shipley M. Pain best practice & research compendium. Oxford: Elsevier; 2007.
- Morović-Vergles J. Patofiziologija kronične boli. Reumatizam. 2007;54(2):28–31.
- Fingler M. Etiologija i epidemiologija boli u odraslih. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M. Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 69–73.
- Babić-Naglić Đ. Dijagnostika kronične koštano-mišićne boli. Reumatizam. 2007;54(2):32–3.
- Allan L, Zenz M. Chronic Pain: A review. Excerpta Medica Medical Communications, Almere, 1999.
- Ćurković B. Epidemiologija boli. Reumatizam. 2007;54(2):24–27.
- Babić-Naglić Đ. Kronična mišićno-koštana bol – epidemiologija i faktori rizika. Fiz Rehabil med. 2012;24(Suppl 1):1–250.
- Tsang A, Von Korff M, Less S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. Pain. 2008;9:883–91.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. Semin Arthritis Rheum. 2008;37:339–52.
- Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2011;13(2):211.
- Creamer P, Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt-sometimes? Br J Rheumatol. 1997;36:726–8.
- Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(39):77–84.
- Melzack R. The perception of pain. Sci Am. 1961;204:41–9.
- Mäntyselkä P, Kampusalo E, Ahonen R i sur. Pain as reason to visit the doctor: study in Finnish primary health care. Pain. 2001;89:175–80.
- Pincus T, Wang X, Chung C, Sokka T, Koch GG. Patient preference in a crossover clinical trial of patients with osteoarthritis of the knee or hip: face validity of self-report questionnaire ratings. J Rheumatol. 2005;32:533–9.
- McKenna F, Wright V. Pain and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1985;44:805.
- Minnock P, Fitzgerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. Rheumatol. 2003;42:995–1000.
- Borenstein D, Altman R, Bello A, Chatham W, Clauw DJ, Croford LJ i sur. Report of the American college of rheumatology pain management task force. Arthritis Care Res. 2010;62(5):590–9.
- Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CL, Adams K, Engelbrecht M i sur. Multinational evidence-based recommendation for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Rheumatology (Oxford). 2012;51(8):1416–25.
- Lee YC, Lu B, Bathon JM, Haythornthwaite JA, Smith MT, Page GG i sur. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2011;63(3):320–7.
- Sokka T, Pincus T. Most patients receiving routine care of rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or ACR criteria for remission. J Rheumatol. 2003;30:1138–46.
- Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. Rheumatology (Oxford). 2010;49(5):924–8.
- Morović-Vergles J, Grazio S. Racionalno farmakološko liječenje boli. Reumatizam 2007;54(2):77–80.
- Atzeni F, Boccassini L, Di Franco M, Alciati A, Marsico A, Cazzola M i sur. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. Reumatismo. 2014;66(1):28–32.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL i sur. ACR criteria for classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:16–72.
- Di Franco M, Bazzichi L, Casale R, Sarzi-Puttini P, Atenzi F. Pain in systemic connective diseases. Clin Rheumatol. 2015;29:53–62.
- Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain of rheumatological diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;(25):165–171.
- Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1994;37:1181–8.
- Vitali C, Del Papa N. Pain in primary Sjögren syndrome. Clinical Rheumatol. 2015;29:63–70.
- Stisi S, Sarzi-Puttini P, Benucci M, Biasi G, Bellissimo S, Talotta R i sur. Pain in systemic sclerosis. Reumatismo. 2014;66(1):44–7.
- Jancin B. Joint Involvement Predict Aggressive Systemic Sclerosis. Skin et News Digital Network August 30. 2010.
- Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE i sur. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):103–9.
- Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(2):173–83.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Clauw DJ, Perrot S. The impact of pain on systemic rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;(29):1–5.
- Kudrina I, Shir Y, Fitzcharles MA. Multidisciplinary treatment for rheumatic pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;(29):156–63.